

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究研究事業）
分担研究報告書(令和元年)

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2報)集計結果

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	野村尚史	所属	京都大学医学研究科	皮膚科
研究分担者	氏名	久松理一	所属	杏林大学医学部	消化器内科学

研究要旨

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(小腸潰瘍症)患者の本症の合併頻度を調査したので報告する。

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。両疾患は原因遺伝子が、*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報告されている。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、その他の合併症頻度などを検討した。

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、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4月末を締め切りとして61例(96.8%)から調査票を回収できた。

調査票は肥厚性皮膚骨膜炎の主症状である、ばち指、骨膜炎骨肥厚、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、多汗症、消化器症状など、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(調査票を資料として添付する)。これらの度数、陽性率、平均年数などを集計した。本研究は国立成育医療研究センターおよび九州大学倫理審査において承認された。

小腸潰瘍症患者61例の男女比は、男23名(37.7%)、女38名(62.3%)であり1:1.6であった。3主徴をはじめ皮膚外症状の頻度では明らかに男性有意であり女性に少なかった。3主徴全てを有する患者は11例であった。

発症年齢では記載された度数が項目によりまちまちなので、最小値、最大値、および平均値、標準偏差を記載した。3主徴では明らかにばち指が早く10代であったが、他は平均で40歳以降であった。小腸潰瘍症平均は26歳であり、皮膚肥厚より早かった。

進行活動性の有無、治療選択、治療開始年齢、治療効果にまとめた。アンケート対象が小腸潰瘍症であるため、やはり内科的症状以外の記載例が少なかった。retrospective 研究であり観察対象外であったことは否定できない。今後はこのアンケートが啓発的となり、小腸潰瘍症患者の肥厚性皮膚骨膜炎皮膚外症状の記載がふえてくると期待される。

発症年齢の検討では小腸潰瘍症の発症の方が早いいため、小腸潰瘍症患者では診断時に肥厚性皮膚骨膜炎の検討を行うだけでなくその後も発症を念頭において経過観察をすべきであると考えられた。

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)

松本幸男(国立成育医療研究センター皮膚科)

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(小腸潰瘍症)患者の本症の合併頻度と実態を調査することである。

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Prostaglandin E2 (PGE2)分解酵素遺伝子*HPCD*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、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)にて涉猟し九州大学より開示を受けた、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4月末を締め切りとして61例(96.8%)から調査票を回収できた。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(調査票を資料として添付する)。これらの度数、陽性率、平均年数などを集計した。

(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

小腸潰瘍症患者61例の男女比は、男23名(37.7%)、女38名(62.3%)であり1:1.6であった。以下表1に3主徴をはじめ皮膚外症状の頻度を男女別に示す。3主徴全てを有する患者は11例であった。

発症年齢を表2に示す。記載された度数が項目によりまちまちなので、最小値、最大値、および平均値、標準偏差を記載した。

進行活動性の有無について表3に示す。61例中記載がなかった項目は省いている。アンケート対象が小腸潰瘍症であるため、やはり内科的症状以外の

記載例が少なかった。retrospective 研究であり観察対象外であったことは否定できない。

治療選択について表4、治療開始年齢を表5、治療効果を表6にまとめた。

D．考察

小腸潰瘍症の責任遺伝子が肥厚性皮膚骨膜炎原因遺伝子と同一であることが判明したのは、2015年のUmenoら⁴⁾の報告である。したがってそれまでの診療では両者の皮膚外症状について診察は行っていないと思われる。そのことが反映され、表3以下の記載された度数はあまり十分なものではなかった。今後はこのアンケートが啓発的となり、小腸潰瘍患者の肥厚性皮膚骨膜炎皮膚外症状の記載がふえてくると期待される。

今回の61例の報告のなかで注目されるのは、実に15%以上の症例で肥厚性皮膚骨膜炎の症状が記載されていたことである。平成23年度の厚労省研究班報告書⁵⁾において、肥厚性皮膚骨膜炎患者33例において消化管潰瘍の報告が9.4%であったことから考えると意外に多いことであった。

さらには、アンケート記載時年齢の最小値が0歳であることより、小腸潰瘍症の発症の方が早い可能性がある(小腸潰瘍症以外でも最小値10歳、表2)。実際、前述の平成23年度の報告では、ばち指の発症年齢の最小値は10歳、平均16.8(標準偏差3.2)歳であった。このことは両者の発症の順番を裏付ける根拠である。さらには男女別では、3主徴の頻度は男性に圧倒的に多い(表1)。したがって、小腸潰瘍症と診断したら、(特に)男性では肥厚性皮膚骨膜炎の検討を行うだけでなく、その後おそらく10代のあいだは肥厚性皮膚骨膜炎の症状がでてくることを念頭にフォローアップを行うべきであると考えられる。

E．結論

小腸潰瘍症患者61例からアンケート回答を得た。患者の男女比は、おおよそ1:1.6、肥厚性皮膚骨膜炎の3主徴すべてを有する患者は11名であった。発症年齢の検討では小腸潰瘍症の発症の方が早いため、小腸潰瘍症患者では診断時に肥厚性皮膚骨膜炎の検討を行うだけでなくその後も発症を念頭において経過観察をすべきであると考えられた。

参考文献

- 1) Uppal S, Diggle 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

osteopathopathy. *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.

5) 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

3. Nakazawa S, Niizeki H, Nakabayashi K, Tanese K, Tokura Y: Congenital nail clubbing. *J Dermatol* 2019 ;46(3):e101-e102.

2. 学会発表

1) 松本幸男, 持丸奈央子, 安田葉月, 久保亮治, 吉田和恵: EDA 遺伝子に変異を認めた低汗性外胚葉形成不全症の 1 例. 第 83 回 日本皮膚科学会 東京・東部支部合同学術大会, 東京, 2019, 11.

2) 久松理一 (基調講演) 難治性小腸疾患の診断と治療 主題セッション 2 難治性小腸疾患の診断と治療 第 57 回日本小腸学会 2019 年 11 月 9 日リーガロイヤルホテル大阪

3) Nomura T, Komatsu-Fujii T, Kabashima K. Non-invasive evaluation of pachydermia by vital confocal microscopy. The 49th Annual European Society for Dermatological Research (ESDR); 2019, September; Bordeaux, France.

4) Nomura T, Oiwa T, Komatsu-Fujii T, Niizeki H, Ohba M, Okuno T, Yokomizo T, Kabashima K, editors. Lipid mediator profiles of pachydermoperiostosis. The 44th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology; 2019, December; Aomori, Japan.

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 畠中 美帆, 種瀬 啓士, 新関 寛徳, 持丸 奈央子, 関 敦仁, 新井 勝大, 入江 理恵, 和田 芳雅, 江浦 重義, 吉田 和恵: 中学生で診断しえた肥厚性皮膚骨膜症の 2 例. *臨床皮膚科* 2019;73:416-422

2. 新関 寛徳, 吉田 和恵: 【指定難病ペディア 2019】個別の指定難病 染色体・遺伝子関連 肥厚性皮膚骨膜症[指定難病 165]. *日本医師会雑誌* 2019; 148 (特別 1) :S307

H. 知的財産権の出願・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。

表 1 肥厚性皮膚骨膜症関連症状の頻度

	全体		男		女	
	度数 (n=61)	有効パーセント (%)	度数 (n=23)	有効パーセント (%)	度数 (n=38)	有効パーセント (%)
3 主徴						
ばち指	16/61	26.2	13/23	56.5	3/38	7.9
骨膜性骨肥厚	14/55	25.5	12/21	57.1	2/34	5.9
皮膚肥厚	19/60	31.7	14/22	63.6	5/38	13.2
頭部脳回転状皮膚	12/61	19.7	11/23	47.8	1/38	2.6
皮膚症状						

脂漏・油性光沢	2/60	3.3	2/23	8.7	0/37	0
ざ瘡	5/60	8.3	3/23	13	2/37	5.4
脂漏性湿疹	5/59	8.5	3/22	13.6	2/37	5.4
多汗症	3/60	5	2/23	8.7	1/37	2.7
脱毛	0/60	0	1/23	4.3	1/37	2.7
眼瞼下垂	0/60	0	2/23	8.7	0/37	0
関節症状						
関節腫脹	7/61	11.5	4/23	17.4	3/38	7.9
正座	5/60	8.3	3/23	13	2/37	5.4
骨折歴	6/59	10.2	1/22	4.5	5/37	13.5
関節痛	14/60	23.3	6/23	26.1	8/37	21.6
安静時関節痛	3/60	5	1/23	4.3	2/37	5.4
運動時関節痛	6/60	10	2/23	8.7	4/37	10.8
関節水腫	3/61	4.9	2/23	8.7	1/38	2.6
関節の熱感	0/61	0	0/23	0	0/38	0
その他の症状、所見						
発熱	3/59	5.1	1/22	4.5	2/37	5.4
貧血	56/61	91.8	21/23	91.3	35/38	92.1
消化管潰瘍（小腸潰瘍以外）	37/61	60.7	13/23	56.5	24/38	63.2
低カリウム血症	2/61	3.3	1/23	4.3	1/38	2.6
思考力減退	2/61	3.3	0/23	0	2/38	5.3
自律神経症状	1/60	1.7	1/23	4.3	0/37	0
精神症状	3/61	4.9	0/23	0	3/38	7.9
学習障害	0/61	0	0/23	0	0/38	0
ADHD	1/61	1.6	1/23	4.3	0/38	0
頭蓋骨癒合不全	0/60	0	0/23	0	0/37	0
粗毛症	4/61	6.6	3/23	13	1/38	2.6
易疲労症	17/59	28.8	6/23	26.1	11/36	30.6

ADHD : attention deficit hyperactivity disorder

表3 進行性・活動性の有無

	全体		男		女	
	度数 (n=61)	有効パーセント (%)	度数 (n=23)	有効パーセント (%)	度数 (n=38)	有効パーセント (%)
3主徴						
ばち指	1/11	9.1	1/8	12.5	0/3	0
骨膜性骨肥厚	1/14	7.1	1/11	9.1	0/3	0
皮膚肥厚	3/16	18.8	3/13	23.1	0/3	0
頭部脳回転状皮膚	2/13	15.4	2/11	18.2	0/2	0
皮膚症状						
ざ瘡	5/60	8.3	2/3	66.7	0/2	0
関節症状						
関節腫脹	5/7	71.4	4/4	100	1/3	33.3
関節痛	5/14	35.7	3/3	100	2/8	25
その他の症状、所見						
貧血	38/53	60.7	15/20	75	23/33	69.7
消化管潰瘍（小腸潰瘍以外）	16/39	41	8/15	53.3	8/24	33.3
易疲労症	7/10	70	2/3	66.7	5/7	71.4

表4 治療選択

	全体		男		女	
	度数 (n=61)	有効パーセント(%)	度数 (n=23)	有効パーセント(%)	度数 (n=38)	有効パーセント(%)
ヒト胎盤	0/59	0	0/21	0	0/38	0
コルヒチン	0/59	0	0/21	0	0/38	0
NSAIDs	6/61	9.8	3/23	13	3/38	7.9
滑膜除去術	0/60	0	0/22	0	0/38	0
ステロイド局注	1/59	15.4	0/21	0	1/38	2.6
Bisphosphonate	0/60	0	0/22	0	0/38	0
tamoxifen	0/60	0	0/22	0	0/38	0
対症療法*	3/31	9.7	2/12	16.7	1/19	52.6
H2blocker	21/59	35.6	11/22	50	10/37	27
制酸剤	17/58	29.3	7/21	33.3	10/37	27
鎮痙剤	1/58	1.7	0/21	0	1/37	2.7
そのほかの治療						
minocyclin	0/60	0	0/22	0	0/38	0
VitB2/B6	2/60	3.3	1/22	4.5	1/38	2.6
抗生剤軟膏	0/60	0	0/22	0	0/38	0
アダパレン	0/60	0	0/22	0	0/38	0
除皰術	0/60	0	0/23	0	0/37	0
ステロイド全身投与	12/61	19.7	3/23	13	9/38	23.7

表7 治療効果（著効・有効以上）

	全体		男		女	
	度数	有効パーセント(%)	度数	有効パーセント(%)	度数	有効パーセント(%)
NSAIDs	4/6	66.7	2/3	66.7	2/3	66.7
H2blocker	4/20	20	3/10	10	1/10	10
制酸剤	5/17	29.4	4/7	57	1/10	10
ステロイド全身投与	2/12	16.7	1/3	33.3	1/9	11.1

つづき

	度数			最小値			最大値			平均値			標準偏差		
	全体 (n=61)	男 (n=23)	女 (n=38)	全体 (n=61)	男 (n=23)	女 (n=38)	全体 (n=61)	男 (n=23)	女 (n=38)	全体 (n=61)	男 (n=23)	女 (n=38)	全体 (n=61)	男 (n=23)	女 (n=38)
その他の症状・所見															
発熱	1	1	0	45	45	NA	45	45	NA	45	45	NA	NA	NA	NA
貧血	52	20	32	0	1	0	60	60	53	23.8	23.9	23.8	17.2	20.0	15.6
消化管潰瘍（小腸潰瘍以外）	33	13	20	4	4	7	60	60	57	23.7	21.7	25	15.6	16.0	15.6
小腸潰瘍症	37	11	26	0	1	0	62	60	62	26.9	28.6	26.3	18.2	20.8	17.4
低カリウム血症	1	1	0	29	29	NA	29	29	NA	29	29	NA	NA	NA	NA
身長	58	22	36	122	147	122.1	182	181.6	167.7	159	167.6	154	10.6	7.7	8.6
体重	58	22	36	19	42	19	75.2	75.2	70.7	49.7	59.4	43.7	12.1	10.7	8.5
思考力減退	2	0	2	74	74	NA	80	NA	80	77	NA	77	4.2	NA	4.2
自律神経症状	1	1	0	77	77	NA	77	77	NA	77	77	NA	NA	NA	NA
精神症状	1	0	1	42	NA	42	42	NA	42	42	NA	42	NA	NA	NA
ADHD	0	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
女性化乳房	1	1	0	28	28	NA	28	28	NA	28	28	NA	NA	NA	NA
粗毛症	2	1	1	18	18	60	60	18	60	39	18	60	29.7	NA	NA
易疲労症	11	4	7	10	18	10	72	72	63	36	46.8	29.9	23	24.0	21.7

NA : Not Available

表6 治療開始年齢

	度数			最小値			最大値			平均値			標準偏差		
	全体 (n=61)	男 (n=23)	女 (n=38)	全体 (n=61)	男 (n=23)	女 (n=38)	全体 (n=61)	男 (n=23)	女 (n=38)	全体 (n=61)	男 (n=23)	女 (n=38)	全体 (n=61)	男 (n=23)	女 (n=38)
NSAIDs	4	1	3	28	32	28	52	32	52	36.8	32	38.3	10.6	NA	10.6
対症療法	3	2	1	25	25	27	27	27	27	26.3	26	27	1.15	1.15	NA
H2b blocker	19	11	8	8	8	8	64	64	58	37.3	31.8	44.8	20.2	21.7	16.3
制酸剤	15	7	8	8	8	9	54	41	54	27.3	19.6	34	16.5	12.4	17.4
ステロイド 全身投与	11	3	8	14	14	14	58	31	58	35.2	24	39.4	14.4	8.9	14.1