

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）

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

平成28年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 新関 寛徳

平成29（2017）年 3月

目 次

I . 総括研究報告	
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 新関寛徳	-----1
II . 分担研究報告	
1 . 平成28年度肥厚性皮膚骨膜炎全国調査(1次) 新関寛徳、石河 晃、種瀬啓士、宮坂実木子、桑原理充、小崎慶介 横関博雄、関 敦仁、戸倉新樹、亀井宏一、久松理一、新井勝大、 椋島健治、三森経世、工藤 純、堀川玲子、大田えりか、井上永介 (資料)調査依頼状、返信用はがき	-----5 -----8
2 . 肥厚性皮膚骨膜炎における肥厚皮膚の病理組織学的検討 石河 晃、種瀬啓士	-----10
3 . 肥厚性皮膚骨膜炎の活動指標に関する研究 新関寛徳、椋島健治	-----13
4 . 肥厚性皮膚骨膜炎における脳回転状皮膚の頭MRI評価の検討 新関寛徳、宮坂実木子	-----15
5 . 小腸潰瘍の早期発見に関する研究 新井勝大	-----17
6 . 非特異性多発性小腸潰瘍症の病態解明と診断基準の作成 久松理一	-----18
7 . 系統的レビューの実施 新関寛徳、大田えりか	-----21
8 . 原発性局所多汗症に対する塩化アルミニウム外用薬の有用性の検討 - 肥厚性皮膚骨膜炎における多汗症の治療法の検討 - 横関博雄、宗次太吉、藤本智子	-----25
III . 研究成果の刊行に関する一覧表	-----28
IV . 研究成果の刊行物・別刷	-----32

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

平成 2 8 年度

・ 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総括研究報告書

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 医長
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 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 国立成育医療研究センター臨床研究開発センターデータ管理部
生物統計室

研究要旨 肥厚性皮膚骨膜炎は、ばち指、長管骨骨膜炎性骨肥厚、皮膚肥厚を3主徴とする稀な遺伝性疾患である。当該疾患は2015年7月より指定難病として助成がはじまった。しかし患者の多彩な合併症や重症度によるQOLや治療法に関するエビデンスは極めて少ない。そこで当該研究課題では、診療の均てん化と重症度判定に関して診療技術を向上し、診療ガイドライン策定を目指している。2年目である当該年度では、

1) 全国調査(1次)による患者数把握、2) 診断および活動性評価技術の向上: プロスタグランジンE2濃度(血中、尿中)、代謝物(尿中)濃度測定、皮膚肥厚部位生検組織の検討(組織像と肥満細胞浸潤)、頭部脳回転状皮膚のMRI冠状断による定量化、掌蹠多汗症の定量化、3) 「非ステロイド性抗炎症薬の効果」「眼瞼下垂を併存する患者に対する外科的介入の効果」について系統レビューを行った。このような活動により診療の均てん化がすすむことが期待され、最終年度の診療ガイドライン策定に備えている。

A. 研究目的

肥厚性皮膚骨膜炎は、三主徴による診断概念が確立されたものの、原因のみならず多岐にわたる合併症の全貌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、Prostaglandin E2(PGE2)の過剰が病態に関与することが明らかになってきた。遺伝子診断が可能になり、家族歴のない症例においても2次性肥大性骨関節症との鑑別が明確になり、次第に重篤な合併症も一義的な原因で説明できるようになった。そ

れと同時に、遺伝子診断により早期発見が可能になり、不全型症例の診断が正確に行えるようになった。その結果不全型と完全型は原因遺伝子の違いではなく、変異の部位と関連した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可能性も期待される。

しかし、その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、合併症の違いがある機序も

不明である。早期発見にいたっても合併症の予想ができなければ治療や予防ができないのと同じで、早期の意味が無意味となっている。一方で、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、発症年齢（個々の合併症に好発年齢があるため）個々の合併症が十分に記載されていないのが現状である。

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。診療ガイドラインを作製することにより、診断の技術が向上、均てん化し、観察しうる患者数がふえ、臨床治験のとり組みへの機会が増すことになる。重症度判定の策定は、定期観察の診療技術を向上し、臨床治験での主要および副次評価項目の設定に役立つ。

B . 研究方法

1) 全国(1次)調査

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）より日本整形外科学会認定リウマチ医名簿より6名おきに選択し501名に調査依頼状と返信用はがきを郵送した。

2) 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。

3) 系統的レビューの実施方法は2つとも同じである。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。

原発性肥大型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)

ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針の遵守に努めて遂行した。確定診断のために遺伝子診断が必要な患者には、文書による説明後に同意を得た。説明同意文は国立成育医療研究センター倫理委員会の承認を得て倫理的配慮のもとに行った。

C . 研究結果

1)今年度の目標は、1)全国調査(1次)、2)診断および重症度判定技術向上の検討、そして3年計画の3)診療ガイドライン策定のための系統レビューである。

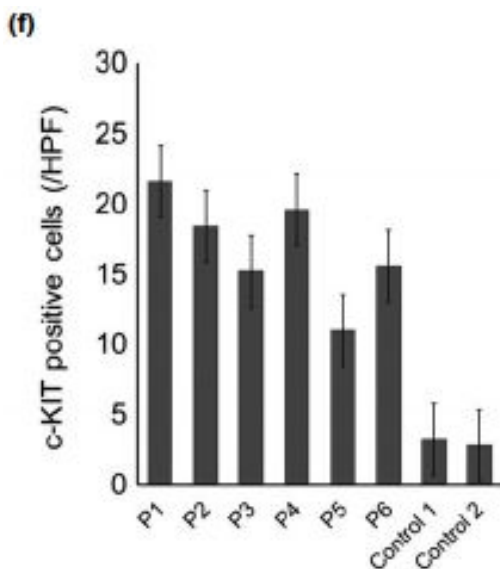
1)全国調査(1次)(全員) : 今回で4回目になる。今回は整形外科リウマチ認定医勤務病院への調査を行った。501施設に送付し214施設より回答があったが患者申告は0名であった。予定していた2次調査はそのため対象を変更し、「非特異性多発性小腸潰瘍症」研究班との共同で、遺伝子診断等で患者通院が確認されている施設を対象とする予定である。

2)診断および重症度判定技術向上の検討(石河、種瀬、椋島、野村、宮坂、久松、江崎、新井、横関) :

皮膚肥厚組織の検討において真皮の浮腫、ムチン沈着、部分的な弾力線維の変性は比較的早期から見られ、皮膚肥厚が重症になるにつれ線維化と脂腺増殖が強くなる傾向が明らかにな

った。また、肥満細胞はコントロール群と比べ3～8倍に増加していた(図1)。

図1. 400倍視野における肥満細胞数



PGE2 とその代謝物測定についてアセトアミノフェンを投与した患者において測定した。

完全型の確定診断に不可欠な頭部脳回転状皮膚の診断では MR 画像が有用なことも示され、定量化も可能なので活動性の指標や治療効果判定への応用が期待される。

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。

非特異性多発性小腸潰瘍症については、SLCO2A1 遺伝子診断が行われた上で、当該疾患の合併の有無を検討する体制が確立されつつある。来年度は全国調査(2次)において詳細を検討予定である。

掌蹠多汗症は当該疾患患者の3割以上に出現する合併症である。発汗量の測定はスキノス SMN-1000 を用いた他覚的検査法(換気カプセル法)により測定可能になり、原発性多汗症の治療効果が確認され、当該疾患の治療効果判定にも応用が期待された。

3) 系統レビュー(大田): 今年度は、「非ステロイド性抗炎症薬の効果」「眼瞼下垂に対する外科的治療」についてまとめた。次年度にかけて骨関節症に対する bisphosphonate の効果、steroid 薬全身投与の

有効性を検討中である。

D. 考察

肥厚性皮膚骨膜炎は全身性疾患であり、多彩な症状が知られている。しかし、皮膚肥厚や頭部脳回転状皮膚は定量化が困難であり、診療の均てん化が困難であった。血中尿中 PGE2 と代謝物の測定は昨年度の結果とあわせて活動性指標となる可能性もでてきた。合併症の診断基準に「非特異性多発性小腸潰瘍症」が加わりアトラスの作成により診療の均てん化が期待される。今後急速に増えている本症の case series をもとに系統レビューも量と質の向上が期待される。

今年度は皮膚肥厚の病理所見において肥満細胞の浸潤という新たな所見を発見し報告した。診断特異性が向上しただけでなく、病態との関連や皮膚外症状(合併症)の病態解明を介して治療法への発展が期待される。

E. 結論

1) 第4回全国調査(1次)を施行した。

2) 血中尿中 PGE2 と代謝物の測定、皮膚肥厚の病理組織、頭部 MRI による頭部脳回転状皮膚(頭部の皮膚肥厚)の定量化、発汗量の定量化を検討し、重症度、治療効果への応用の可能性を示した。

3) 2項目の系統レビューを行った。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表(平成27年度)

1. 論文発表

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炎. 皮膚病診療 2016; 38:813-816(2016.08)

Nakazawa S, Mori T, Niizeki H, Nakabayashi K, Tokura Y: Complete type of pachydermoperiostosis with a novel mutation c.510G>A of the SLCO2A1 gene. J Dermatol, in press.

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, in press.

2 . 学会発表

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

H . 知的所有権の出願・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

平成28年度

・分担研究報告書

分担研究報告書

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調査研究

平成 28 年度肥厚性皮膚骨膜炎全国調査（1 次）

研究分担者 新関 寛徳 国立成育医療研究センター皮膚科 医長
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 椛島健治 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 国立成育医療研究センター臨床研究開発センターデータ管理部
生物統計室

研究要旨

肥厚性皮膚骨膜炎につき第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。

共同研究者

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

Pachydermoperiostosis（肥厚性皮膚骨膜炎；PDP）は、1935年にTouraineが提唱した疾患分類が現在に至っても用いられているが、この分類は経過、予後、遺伝形式を反映するものではないため、新しい臨床分類の確立が望まれている。

我々が発見した原因遺伝子SLCO2A1を含め2つの原因遺伝子の発見により、病因に関してプロスタグランジン(PG)過剰症であることが知られている。しかし、いまだ完全型、不全型と遺伝子型との関係、多様な合併症との関係（Genotype-Phenotype correlation）は明らかではない。本年度は引き続き、1)臨床症状（合併症）2)遺伝子型の収集のため、紹介患者に対し、臨床調査票の記入、全国（1次）調査を実施した。

B. 研究方法

1)全国（1次）調査

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）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（参考資料1）と返信用はがき（参考資料2）を郵送した。

（倫理面への配慮）

来年度は改訂倫理指針のもと2次調査について倫理審査申請を行う予定である。

C. 研究結果

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。

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る。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（学会発表を行った施設）に調査票記入を依頼することが一つの方法である。また、患者数把握の調査も一般市民病院に通院となる症例も少ないことより大学病院すべてに調査を依頼することも調査の質の担保という点では候補となる方法である。

来年度はこれらを踏まえて、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次調査を行う予定である。

E. 結論

Pachydermoperiostosis患者7例を収集した。第4回全国調査（1次）整形外科リウマチ認定医を行ったが、ランダムな調査では患者数把握にいたらなかった。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

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炎 . 皮膚病診療 2016; 38:813-816(2016.08)

Nakazawa S, Mori T, Niizeki H, Nakabayashi K, Tokura Y: Complete type of pachydermoperiostosis with a novel mutation c.510G>A of the SLCO2A1 gene. J Dermatol, *in press*.

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, *in press*.

2. 学会発表

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

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

pachydermoperiostosis in 3 Japanese families. The 13th
International Congress of Human Genetics, Kyoto,
April 3-7, 2016

H. 知的財産権の出願・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

2017年1月吉日

診療科 責任者様

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
「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」班

研究代表者 新関寛徳（国立成育医療研究センター皮膚科医長）
研究分担者 関 敦仁（国立成育医療研究センター整形外科医長）
同 小崎慶介（心身障害児総合医療療育センター整肢療護園長）

皮膚骨膜炎肥厚症（肥厚性皮膚骨膜炎）・原発性肥大性骨関節症の患者数把握の ための全国調査への協力をお願い

拝啓

厳寒の候、ますます御健勝のこととお慶び申し上げます。

このたび、厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）「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」班により、骨関節症を生じることが知られている肥厚性皮膚骨膜炎の我が国における実態を把握するために全国調査を実施することとなりました。

つきましては、貴診療科における肥厚性皮膚骨膜炎に該当する可能性のある患者の有無と人数を同封の調査票にご記入の上、**2017年2月4日（金）**までにご返送下さいますようお願い申し上げます。

また、該当する患者がおられない場合も、全国の患者数推計に必要ですので、調査票に0例とご記入のうえ返送願います。ご不明な点がございましたら下記事務局まで問い合わせをお願いします。集計結果は、厚生労働省報告書、専門学会などで発表を予定しております。また患者がおられるご施設には、引き続き2次アンケート（倫理審査申請予定）をお送りする予定でありますが、診断に重要なプロスタグランジンE2濃度（血中、尿中）、遺伝子診断（*SLC02A1*、*HPGD* 遺伝子）などで診療支援をさせていただきます。疾患概要は同封の資料をご参照ください。本症は指定難病165ですので難病情報センターホームページにて助成対象をご覧いただけます（<http://www.nanbyou.or.jp/entry/4604>）。

ご多忙のところ大変恐縮ですが、ご協力のほど何卒よろしくようお願い申し上げます。

敬具

全国調査事務局

〒157-8535 東京都世田谷区大蔵2-10-1

国立成育医療研究センター皮膚科（担当：新関寛徳）

電話 03-5494-7187（直通） FAX 03-5494-7909

niizeki-h@ncchd.go.jp

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

参考資料 2 返信用はがき

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)

「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」班

全国臨床疫学調査（一次調査）

肥厚性皮膚骨膜炎肥厚症（完全型、不全型、初期型）
または原発性肥大型骨関節症およびそれらの疑い
例を診療した人数を記入してください。

患者数 _____ 名

(うち疑い例は _____ 名)

ご施設名	
ご診療部署	整形外科 その他()
ご記入者氏名	
メールアドレス	
FAX番号	
電話番号	

肥厚性皮膚骨膜炎における肥厚皮膚の病理組織学的検討

研究分担者 石河 晃 東邦大学医学部皮膚科学 教授

研究分担者 種瀬啓士 慶應義塾大学医学部皮膚科学 助教

研究要旨

肥厚性皮膚骨膜炎の皮膚肥厚性変化の発症機序は未だ不明である。今回、皮膚肥厚の程度の異なる6症例において、各病理所見と皮膚肥厚の程度をスコア化し、病理所見と病勢をあわせて半定量的に検討を行った。その結果真皮の浮腫、ムチン沈着、部分的な弾力線維の変性は比較的早期から見られ、皮膚肥厚が重症になるにつれ線維化と脂腺増殖が強くなる傾向が明らかになった。皮膚生検は早期の皮膚肥厚を検出することが出来る可能性があり、本疾患の診断にあたって行うべき検査であると考えられた。また、肥満細胞に着目し免疫染色を施行し強視野あたりの細胞数を計測したところ3~8倍に増加していることが明らかとなり、皮膚肥厚の発症機序に何らかの関与があることが示唆され、今後多臓器症状においても肥満細胞の関与は検討すべき課題であると考えた。

A. 研究目的

肥厚性皮膚骨膜炎は脳回転状皮膚、バチ指、骨膜性骨肥厚の3主徴を呈する稀な遺伝性疾患であるが、これまでの研究によりSLC02A1遺伝子が責任遺伝子であることが解明され、プロスタグランジンE2濃度が発症に関与していることが示唆された。しかし、皮膚症状の発症機序は未だ不明である。この分担研究では皮膚病理学所見を解析することにより遺伝子変異から症状発症までの機序を解明することが目的である。

B. 研究方法

これまでに渉猟された本症の6症例の生検皮膚、また、コントロールとして40歳~50歳の額部、前頭部皮膚腫瘍の周囲正常皮膚を使用した。HE染色、EVG染色、Alb染色、EMA染色、Ki-67染色を8検体、3コントロールにつき染色した。真皮浮腫、ムチン沈着、弾力線維変性、線維化、脂腺増殖の病理所見5項目と臨床的な皮膚肥厚の程度をグレード0~3に分類し、各症例を検討した。また、肥満細胞に着目し、c-kit、トリイジンブルー染色を施行し、検鏡し、2名の研究者が400倍視野に含まれるc-kit陽性肥満細胞の数を5視野数え、平均し定量化し

た。

(倫理面への配慮)

研究代表者所属の成育医療研究センターの倫理委員会の承認を受けた上で、研究代表者が協力施設において診断のため施行された生検皮膚の余剰検体を収集し使用した。連結可能匿名化が行われ、分担研究者には個人情報は知らされない形で研究を行った。

C. 研究結果

真皮の浮腫、ムチン沈着、部分的な弾力線維の変性は比較的早期から見られ、皮膚肥厚が重症になるにつれ線維化と脂腺増殖が強くなる傾向が明らかになった(表1)。また、肥満細胞はコントロール群と比べ3~8倍に増加していた(図1)。

D. 考案

今回、新しく病理所見の強度をグレード化し、6症例について半定量的に解析した。脳回転状皮膚を伴わない不全型では皮膚病理所見は軽微であり、真皮浅層に浮腫、ムチン沈着を伴う部位あり、その部に一致して弾力線維の減少がみられた。一方、脳回転状皮膚を伴う症例では真皮浅層に浮腫、ムチン沈着、弾力線維の

減少があり、皮疹のグレードが上がるにつれ、脂腺の増殖、線維化のグレードも上がり、弾力線維は痕跡的となることがわかった。以上のことから初期には膠原線維間の浮腫とムチン沈着、ムチン沈着部を中心とした弾力線維の減少が生じるが、病変の進行に従い脂腺増殖、弾力線維の消失、線維化を来す。その結果として脂腺増殖と線維化による肥厚した皮膚と、弾力線維消失による弾力のない皮膚が生じ、深い皺襞を伴う独特な脳回転状皮膚が完成してゆくものと考えられた。一方、肥満細胞を定量した結果、脳回転状皮膚を伴わない症例においても例外なく肥満細胞がコントロールと比べ3~8倍に増加しており、皮膚肥厚の生成機序の上流に肥満細胞の関与があることが示唆された。近年、プロスタグランジン E2 が肥満細胞を直接脱顆粒させ、ヒスタミン遊離を介して血管透過性亢進を来すことが明らかにされており、本症患者の血清プロスタグランジン E2 高値であることが真皮浮腫をはじめとする病理学的変化に肥満細胞を介して関与している可能性があり、今後の検討課題と考えられた。

E. 結論

脳回転状皮膚の成因は、膠原線維間の浮腫とムチン沈着から始まり、次第に脂腺増殖、脂腺周囲の線維化が起り、一方でムチン沈着部を中心として弾力線維の減少、消失を来す。結果として脂腺増殖と線維化による肥厚した皮膚と、弾力線維消失による弾力のない皮膚が生じ、深い皺襞を伴う独特な脳回転状皮膚が完成してゆくものと考えられた。皮膚生検は早期の皮膚肥厚を検出することが出来る可能性があり、本疾患の診断にあたって行うべき検査であると考えられた。一方、これらの変化を来す上流の発症機序として肥満細胞の関与が示唆され、今

後、本症の多臓器症状についても肥満細胞の関与の有無を検討してゆく必要があると結論された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 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 42:710-4, 2015

(2) 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 Feb 13. doi: 10.1111/1346-8138.13770

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

4. 特許取得

なし

5. 実用新案登録

なし

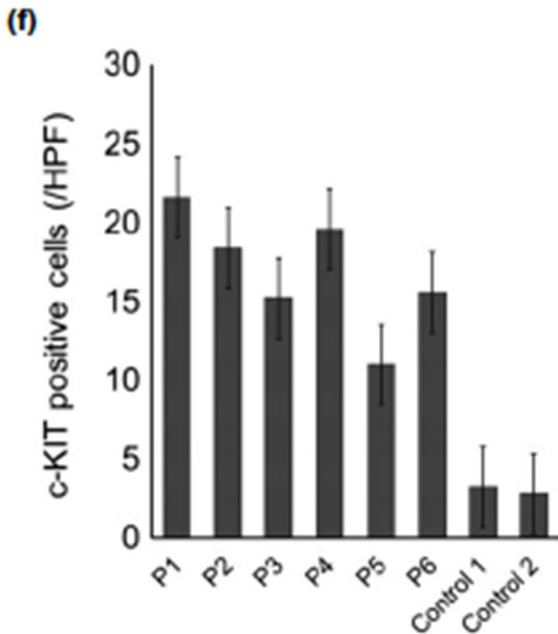
6. その他

なし

表 1. 肥厚性皮膚骨膜炎の肥厚皮膚の病理所見とグレード

Patient	Current Age	Onset Age	Sex	SLCO2A1 mutation	Clinical subtype when a biopsy was taken	Pachydermia of the forehead	Dermal Edema	Mucin deposition in the dermis	Elastic fiber degeneration	Fibrosis	Sebaceous hyperplasia
Control	40	-	M	N/A	N/A	0	0	0	0	0	0
1	24	13	M	p.R288Gfs*7 p.E427_P430del	Incomplete	1	2	2	2	0	0 (7.50%)
2	19	15	M	p.R288Gfs*7 p.E427_P430del	Complete	2	2	3	1	1	1 (19.64%)
3	53	20	M	p.R288Gfs*7 p.Q556H	Complete	2	1	2	1	1	2 (38.33%)
4	21	16	M	p.R603* p.R252*	Complete	2	2	3	1	1	2 (28.57%)
5	45	17	M	p.R288Gfs*7 p.R288Gfs*7	Complete	3	3	1	3	2	2 (27.67%)
6	25	10	M	Not performed	Complete	3	1	2	3	3	3 (71.2%)

図 1. 400 倍視野における肥満細胞数



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

肥厚性皮膚骨膜炎の活動指標に関する研究

研究分担者 新関寛徳 国立成育医療研究センター皮膚科 医長
研究分担者 椋島健治 京都大学医学研究科 教授

研究要旨 肥厚性皮膚骨膜炎では原因遺伝子は2種類知られており、いずれもプロスタグランジン E 2 (PGE2)の分解に関する遺伝子である。機能喪失変異により分解が遅れ PGE2 過剰となることが病因と関連する。原因遺伝子が発見される前から Case series では CRP や赤血球沈降速度の亢進が知られていた。関節炎に PGE2 が関連していることはあまり考察されてこなかった。昨年度、PGE2(血清、尿)、PG 代謝物 (PGM、尿) の測定系を確立した。ELISA 法とラジオイムノアッセイの2つの系で PGM を測定し、良く相関することが判明した。今年度は非特異性多発性小腸潰瘍症合併例においてアスピリン投与前後の PGE2、PG 代謝物を測定した。今後このような検討が多くの症例で検討され、本症の多彩な症状との相関が検討されると期待される。

研究協力者

野村尚史（京都大学医学研究科皮膚科）
小森崇矢（京都大学医学研究科皮膚科）
宮迫さおり（国立成育医療研究センター皮膚科）

A . 研究目的

肥厚性皮膚骨膜炎は、ばち指、長管骨骨膜炎性骨肥厚、皮膚肥厚を3主徴とする遺伝性疾患である。原因遺伝子は2種類知られておりいずれもプロスタグランジン E 2 (PGE2)の分解に関する遺伝子であり、機能喪失変異により分解が遅れ PGE2 過剰となることが病因と関連する¹⁾。原因遺伝子が発見される前から、患者には突然発熱したり、関節炎（熱感、腫脹）が出現したりすることが知られており、Case series では CRP や赤血球沈降速度の亢進が知られていた。しかし、関節炎が生じれば2次的にそういった炎症の指標が動くのは当然と思われてきたふしがある。原因遺伝子の発見後は、PGE2 過剰症として、血清・血漿 PGE2、尿中 PGE2 を測定する論文がふえてきた。今回、新たな検査としてこれらの ELISA 法による測定と、放射線同位元素による方法を試みたので報告する。また、当該疾患と診断され、NSAID 投与前後の比較で PGE2 濃度が低下した症例を経験した。昨年度同様 ELISA 法とラジオイムノアッセイとの比較を行うことができたので報告する。今後当該疾患の活動指標になる検査となりうるかを考察した。

B . 研究方法

対象は肥厚性皮膚骨膜炎と診断され、SLC02A1 変

異 (c.940+1G>A 変異ホモ接合体) がみつかった症例である。血液検体は、血清用スピッツに分注し、直ちに遮光、30 分以内に分離後、測定に使用するまで - 80 にて冷凍保存した。

測定には、Cayman 社の PGE2, PG-M 測定キット¹⁾ を用いた。また、潰瘍性大腸炎の活動指標に開発されたラジオイムノアッセイキット²⁾(SRL 社外注) と比較した。

(倫理面への配慮)

確定診断のために遺伝子診断が必要な患者には、文書による説明後に同意を得た。説明同意文は国立成育医療研究センター倫理委員会の承認を得て倫理的配慮のもとに行った。

C . 研究結果

血中、尿中 PGE2 濃度を検討した 1 例を図 2 に示す。26 歳男性 6 歳より腹痛の既往歴があり現在は神戸大学にて非特異性多発性小腸潰瘍症と診断されている。皮膚肥厚について京都大学皮膚科を紹介された。関節痛があるが小腸潰瘍症の既往があるため NSAID (PG 合成酵素 COX-2 阻害薬) は用いずアスピリン(COX-1 阻害薬)を 2 か月間投与した。

	尿中 PGE2 補正值 (ng/mmol Cre)	尿中 PGE-MUM CRE 換算値 (ug/g/CRE)
投与前	1660	159
投与後	1798	253

表 1 アスピリン投与と尿中プロスタグランジン濃度の推移

D . 考察

昨年度は、関節症状の悪化と尿中 PGE2 濃度がよく相関した症例を経験し、PGE2 が活動性指標として有用である可能性を示した。今年の症例は、消化管潰瘍のために NSAID は用いずにアスピリンで関節的に炎症を抑制した効果を観察した。しかし、PGE2 濃度には反映しなかった。この理由として COX-2 による誘導性 PG 合成を抑えていないこと、消化管潰瘍があるために薬剤の吸収が良くないこと等が考えられた。

参考文献

- 1) Zhang Z, He JW, Fu WZ, Zhang CQ, Zhang ZL: Mutations in the SLCO2A1 gene and primary hypertrophic osteoarthropathy: a clinical and biochemical characterization. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 May;98(5):E923-33.
- 2) Arai Y, Arihiro S, Matsuura T, Kato T, Matsuoka M, Saruta M, Mitsunaga M, Matsuura M, Fujiwara M, Okayasu I, Ito S, Tajiri H: Prostaglandin E-major urinary metabolite as a reliable surrogate marker for mucosal inflammation in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2014 ; 20:1208-16.

E . 結論

PDP 患者に対し治療前後の尿中 PGE2, PGM を測定できた。今後は症状ごとの効果の検討も必要である。

る。

F . 健康危険情報

特になし

G . 研究発表 (平成 28 年度)

論文発表

1. 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炎 . 皮膚病診療(0387-7531)38 巻 8 号 Page813-816(2016.08)
2. Nakazawa S, Mori T, Niizeki H, Nakabayash K, Tokura Y: Complete type of pachydermoperiostosis with a novel mutation c.510G>A of the SLCO2A1 gene. *J Dermatol, in press.*
3. 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, in press.*

学会発表

該当なし

「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」

分担研究報告書
肥厚性皮膚骨膜炎における脳回転状皮膚の頭MRI評価の検討

分担研究者 宮坂実木子 国立成育医療研究センター 放射線診療部診断科 医長

研究要旨 頭部脳回転状皮膚(CVG)は、肥厚性皮膚骨膜炎(PDP)の完全型の診断に欠かせない症状である。しかし毛髪に隠れて視診、触診だけでは困難であった。頭部MRI冠状断においてはしわの凹凸がはっきりわかるため、今回定量化を試みた。年齢をマッチさせた対象群と鑑別が容易であったが、患者の前額皮膚肥厚の重症度とは必ずしも一致しなかった。定量化に成功したことより今後は治療効果の判定への応用が期待される。

A . 研究目的

肥厚性皮膚骨膜炎(PDP)の一症状である頭部脳回転状皮膚(CVG)は、完全型の診断基準の重症度3以上に含まれている。しかし、頭髪に隠れてしまう頭頂部や後頭部の皮膚の肥厚などについての評価は外見からでは評価が難しい。本研究では、CVGの客観的評価のために、頭部MRIを用いて、皮膚の肥厚、頭部脳回転状皮膚の有無、しわの深さについて検討する。

B . 研究方法

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。

C . 研究結果

1)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。2)1例を除く5例でCVGの存在を確認した。3)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。

D . 考察

CVGの有無は頭部MRIで確認可能である。CVGの診断過程において、前額部皮膚の状態とはCVGの皮膚の凹凸の程度とは相関性が見られない点があり、遺伝子変異や病理所見との関連性についても検討が必要と考える。

E . 結論

CVGの診断は頭部MRIが有用である。皺の深さを定量化できたことより治療効果の検討への応用が期待される。

<参考文献>

- 1) Tanese K, et al: Pathological characterization of pachydermia in pachydermoperiostosis, J Dermatol 2015; 42: 710-714
- 2) Okamoto K, et al.: MRI in essential primary cutis verticis gyrata. Neuroradiol 2001; 43: 841-844
- 3) Alorainy IA: Magnetic resonance imaging of cutis verticis gyrata. J Comput Assist Tomogr. 2008; 32(1):119-23.

F . 健康危険情報

特になし

G . 研究発表（平成28年度）

論文発表

特になし

学会発表

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

H . 知的所有権の出願・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

難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
「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」

分担研究報告書

小腸潰瘍の早期発見に関する研究

研究分担者（研究協力者） 新井 勝大 国立成育医療研究センター消化器科医長

研究要旨：非特異性多発性小腸潰瘍症の患者では、肥厚性皮膚骨膜炎と同じ SLC02A1 遺伝子の異常を持つことが明らかとなった。これらの関連についての知見を集積し、疾患群としての病態の解明につなげていく。

A．研究目的

肥厚性皮膚骨膜炎（PDP）と同一遺伝子の異常を持つことが知られている非特異性多発性小腸潰瘍症（CEAS）について、既知の情報をレビューするとともに、それぞれの疾患を孤発する症例、合併する症例についての特徴などを検討する。

B．研究方法

CEAS について、既存の文献ならびに、本邦における臨床研究の現況をレビューして、班会議にて報告する。

PDP と CEAS の合併の有無や、それぞれの特徴について検討し、同一遺伝子異常を持つ疾患群として、今後の研究方針を検討する。

（倫理面への配慮）

症例の検討の際には、遺伝情報を含む個人情報への扱いについて、十分配慮する。

C．研究結果

CEAS についての文献検索を実施した。また、「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」研究班（松本班）の作成した非特異性多発性小腸潰瘍症画像診断アトラス等をレビューし、班会議で報告した。

CEAS と PDP それぞれの孤発例ならびに合併症例の臨床的特徴について、班会議メンバーで討議した。

D．考察

近年の、小腸画像診断法の飛躍的進歩

により、幼児における小腸病変の評価も可能となり、乳幼児期発症の貧血・低蛋白血症患者で SLC02A1 遺伝子変異をもつ CEAS 症例が報告されるなど、同一の遺伝子に異常をもつ PDP と CEAS の臨床的評価が可能となっている。それぞれの疾患の相違点を明らかにすることで、病態の更なる解明と、長期予後を含めた臨床像の把握が可能になると考えられた。

E．結論

PDP と CEAS は、それぞれに研究が進む中、同一遺伝子の異常をもつ疾患群であることが明らかとなった。今後、PDP と CEAS についての情報共有を進める中で、SLC02A1 遺伝子異常をもつ疾患群として、更なる病態の解明が可能になると考えられた。

F．健康危険情報

（分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入）

G．研究発表

1. 論文発表
研究期間中、該当論文なし

2. 学会発表

新井勝大、新関寛徳：SLC02A1 遺伝子変異にともなう小腸病変検討．新関班班会議．東京 2016.12.17

H．知的財産権の出願・登録状況
（予定を含む。）

1. 特許取得：該当しない
2. 実用新案登録：該当しない
3. その他：該当しない

難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
「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」

分担研究報告書

非特異性多発性小腸潰瘍症の病態解明と診断基準の作成

研究分担者（研究協力者） 久松理一 所属施設 杏林大学医学部第三内科学 教授
江崎幹宏 所属施設 九州大学大学院病態機能内科学 講師

研究要旨：非特異性多発性小腸潰瘍症は日本で確立された疾患概念で慢性の貧血、低アルブミン血症を呈する難治性の小腸潰瘍症である。血族結婚家系に多いことなどから遺伝因子の関与が疑われていたが、集積した症例のエクソーム解析および家系内発症例のゲノム解析から SLC02A1 遺伝子変異を原因とした常染色体劣性遺伝病であることが判明した。これにより新たな疾患概念 chronic enteropathy associated with SLC02A1(CEAS)が提唱された。SLC02A1 遺伝子はプロスタグランジン輸送蛋白をコードし、肥厚性皮膚骨膜炎の原因遺伝子としても報告されている。事実、CEAS 患者の中に肥厚性皮膚骨膜炎を合併する例が存在した。今回、CEAS の診断基準案、カラーアトラスが作成され、肥厚性皮膚骨膜炎との関係性の解明に役立つと考えられる。

A．研究目的

非特異性多発性小腸潰瘍症の診断基準を作成し一般医家への啓もうと症例集積を行うとともに、肥厚性皮膚骨膜炎との関係性を明らかにする。

B．研究方法

1) 非特異性多発性小腸潰瘍症患者における SLC02A1 変異の同定：患者およびその家系のエピゲノム解析および姉妹発症例での SLC02A1 遺伝子のダイレクトシーケンスにより解析した。小腸粘膜における同蛋白の発現は生検検体を用いた免疫染色法によって解析した。変異型 SLC02A1 蛋白の機能解析は HEK 細胞への強制発現系を用いて放射性同位元素でラベルしたプロスタグランジンの取り込み能で解析した。

2) 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。

(倫理面への配慮)

ゲノム検査を含めた解析は九州大学、慶應義塾大学における倫理審査の承認を得たうえで行われ、患者個人情報 は 厳重に管理され公開されない。

3) 疾患啓蒙活動に必要なカラーアトラスの作成

松本班の作業の一部として特徴的な内視鏡写真をまとめたカラーアトラスを作成した。

C．研究結果

1) 非特異性多発性小腸潰瘍症患者およびその家系のエピゲノム解析、ならびに姉妹発症例のゲノム解析の結果から非特異性多発性小腸潰瘍症がプロスタグランジン輸送蛋白をコードする SLC02A1 遺伝子変異によ

る常染色体劣性遺伝であることが明らかとなった。SLC02A1 蛋白は主に小腸粘膜の血管内皮細胞に発現しており、最も頻度の高いエクソン 7 以下の欠損型変異では同部位での正常蛋白の発現は失われていた。さらに細胞株を用いた各変異型の機能解析の結果、患者に同定された変異型ではプロスタグランジン輸送能が低下していた (PLoS Genetics 2015 Nov 5;11(11):e1005581)。

2) 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>)

3) 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限定したカラーアトラスが作成された。

D . 考察

非特異性多発性小腸潰瘍症は慢性貧血と低アルブミン血症を呈する難治性小腸潰瘍症であり、日本には推定 200 人の患者が存在すると指定される希少難治疾患である。SLC02A1 遺伝子変異による常染色体劣性遺伝と考えられ、新たな疾患概念 chronic enteropathy associated with SLC02A1 (CEAS) が提唱された。同遺伝子は日本人肥厚性皮膚骨膜炎の原因遺伝子としても報告されており、事実非特異性多発性小腸潰瘍症患者に肥厚性皮膚骨膜炎を合併する例 (多くは男性患者) が認められた。しかし、一般に非特異性多発性小腸潰瘍症は女性に多く、肥厚性皮膚骨膜炎は男性に多いことから SLC02A1 遺伝子以外の因子がそれぞれの表現型の発症に関与している可能性が示唆される。今回、非特異性多発性小腸潰瘍症の診断基準が作成されたことによ

り患者が集積され、肥厚性皮膚骨膜炎との合併率や疫学的相違が明らかになると思われる。

E . 結論

非特異性多発性小腸潰瘍症が SLC02A1 遺伝子変異による常染色体劣性遺伝疾患であることが明らかになり新たな疾患概念 CEAS の定昇と診断基準案が作成され web 公開された。同遺伝子は肥厚性皮膚骨膜炎の原因遺伝子でもあり両疾患の併存例も確認された。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1. 論文発表

1) 小林 拓, 梅野淳嗣, 久松理一, 江崎幹宏, 松井敏幸, 松本主之, 日比紀文. 非特異性多発性小腸潰瘍症の難病指定と SLC02A1 関連小腸症. 日本消化器病学会雑誌 113(8): 1380 -1385 2016 .

2) 久松理一 特集/小腸潰瘍発症メカニズムはどこまで明らかになったか. SLC02A1 の機能とプロスタグランジン関連腸症. GI Research 第 24 巻 5 号 p28-33 先端医学社

3) 梅野淳嗣, 江崎幹宏, 久松理一, 河内修司, 蔵原晃一, 安川重義, 平井郁仁, 松井敏幸, 八尾恒良, 北園孝成, 松本主之. 特集/小腸潰瘍発症メカニズムはどこまで明らかになったか. 非特異性多発性小腸潰瘍症 (CEAS) の発症メカニズム. GI Research 第 24 巻 5 号 p20-27 先端医学社

2. 学会発表

1) 梅野淳嗣, 江崎幹宏, 久松理一, 河内修司, 青柳邦彦, 渡辺憲治, 平井郁仁, 松井敏幸, 八尾恒良, 松本主之. 尿中プロスタグランジン E 主要代謝産物 (PGE-MUM) 検査の非特異性多発性小腸潰瘍症における有用性. 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」平成 28 年度第 2 回総会 2017 年 1 月 19 日 東京

2) 緒方晴彦, 細江直樹, 長沼 誠, 金井隆典, 久松理一, 梁井俊一, 大塚和朗, 松本主之. 非特異性多発性小腸潰瘍症の内視鏡像とアトラス作成の試み. 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」。平成 28 年度第 2 回総会 2017 年 1 月 19 日 東京

3) 久松理一, 杉浦悠毅, 服部裕子, 金井隆典, 末松 誠. 組織/血清試料中プロスタグランジンの網羅的解析による疾患プロファイル 進捗状況

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」。平成 28 年度第 2 回総会 2017 年 1 月 19 日 東京

4) 久松理一 (特別講演)

特別講演 非特異性多発性小腸潰瘍症の原因遺伝子同定から学んだこと 若手消化器内科 Dr. へのメッセージ 日本消化器病学会関東支部 第 341 回例会 2016 年 9 月 24 日 海運クラブ

5) 梅野淳嗣, 江崎幹宏, 久松理一, 河内修司, 青柳邦彦, 渡辺憲治, 松井敏幸, 八尾恒良 松本主之 非特異性多発性小腸潰瘍症の臨床徴候について. 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」。平成 28 年度第 1 回総会 2016 年 7 月 22 日 東京

6) 杉浦悠毅, 服部裕子, 末松 誠, 久松理一 組織/血清試料中プロスタグランジンの網羅的解析による疾患プロファイル. 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」。平成 28 年度第 1 回総会 2016 年 7 月 22 日 東京

7) 緒方晴彦, 細江直樹, 長沼 誠, 金井隆典, 久松理一, 梁井俊一, 大塚和朗, 松本主之 非特異性多発性小腸潰瘍症の内視鏡像とアトラス作成の試み「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」平成 28 年度第 1 回総会 2016 年 7 月 22 日 東京

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

平成28年度 厚生労働省

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
系統的レビューの実施
分担研究報告書

主任研究者 新関寛徳（国立成育医療研究センター）

研究分担者 大田えりか（聖路加国際大学大学院）

研究協力者 Linda MulInde（元東京大学大学院）、Suyun Tan（元早稲田大学大学院）、Prakash Shakya（元東京大学大学院）、Khem N. Pokhrel（元東京大学大学院）

研究要旨

治療法が確立されていない肥厚性皮膚骨膜炎に関する診療ガイドラインの作成に向けて、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と肥厚性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を実施することを目的とした。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に関して、NSAIDsには、多数のPHO患者の関節痛や関節炎の症状を改善する効果が報告されていた。また、肥厚性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に関しても、すべての患者が、眼瞼下垂を併発するPDPを治療するための外科的治療後に、ポジティブなアウトカムを示していた。ただし、両系統的レビューともに、レビューに組み入れられた研究に関して症例報告しか存在しないため、今後はコントロール群を用いた介入研究による効果の検証が必要である。

A. 研究の背景

治療法が確立されていない肥厚性皮膚骨膜炎に関する診療ガイドラインの作成に向け、本分担研究では2種類の系統的レビューを実施した。

1つ目は、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である。原発性肥大性骨関節症（PHO）、別名肥厚性皮膚骨膜炎（PDP）は、とくに皮膚や骨、軟部結合組織に影響を及ぼす希少遺伝性疾患であり、これは主に、皮膚肥厚、ばち指（digital clubbing）、長骨の骨膜炎の3つに特徴づけられる。ほとんどのケースで、関節痛や関節炎が併存しており、遺伝子研究の最近の知見では、PHOにおける肥大性骨関節症には、PGE2の重要な作用が確認されてきた。そのため本研究では、非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）、PGE2合成阻害薬（PGE2 synthesis blocker）が、PHO患者の肥大性骨関節症の進行と症状を減らす効果を調べることを目的として、症例報告の系統的レビューを行った。

2つ目は、肥厚性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である。肥厚性皮膚骨膜炎（PDP）は、眼瞼下垂が

併発する可能性がある。そこで、眼瞼下垂を併発するPDP患者への外科的介入の効果を検証するために、症例報告の系統的レビューを行った。

B. 研究目的

治療法が確立されていない肥厚性皮膚骨膜炎に関する診療ガイドラインの作成に向けて、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と肥厚性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を実施することを目的とした。

C. 方法

系統的レビューの実施方法は2つとも同様であった。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）。文献検索において、出版日や出版の種類に関する制限は行っていない。レビューや医学情報の専門家の意見をもとに検索に用いるキーワードや検索式を決定した。

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

肥厚性骨膜症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。

D. 結果

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

文献検索の結果、238件の研究が該当した。スクリーニングを行い、26件の研究が本レビューの包含基準に合致した。図1に文献検索および文献スクリーニング結果のフローチャートを示した。すべての研究が症例報告であり、合計53名の患者が含まれていた。そのうち、37名の患者が、少なくとも1種類のNSAIDsを使用して治療されていた。NSAIDsを用いて治療されていた患者の約70%で、関節痛や関節炎の症状が改善していた。

肥厚性骨膜症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

文献検索の結果、969件の研究が該当した。スクリーニングを行い、13件の研究が本レビューの包含基準に合致した。図2に文献検索および文献スクリーニング結果のフローチャートを示した。すべての研究が症例報告であり、各研究1名ずつの症例であった。研究の実施地域は、イギリス、トルコ、アメリカ、ブラジル、日本、中国、ポルトガル、カナダであった。対象者の年齢は24歳から39歳で、レビューに含まれたすべての患者が適切に眼瞼下垂症の手術を受けていた(合計13名)。すべての患者に対して、外観、視野、眼瞼開口部の幅を含む、ポジティブな結果が報告されていた。

E. 結論

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に関して、NSAIDsには、多数のPHO患者の関節痛や関節炎の症状を改善する効果が報告されていた。また、肥厚性骨膜症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に関しても、すべての患者が、眼瞼下垂を併発するPDPを治療するための外科的治療後に、ポジティブなアウトカムを示していた。ただし、両系統的レビューともに、レビューに組み入れられた研究に関して症例報告しか存在しないため、今後はコントロール群を用いた介入研究による効果の検証が必要である。

H. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

I. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

図 1 原発性肥大型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・フローチャート

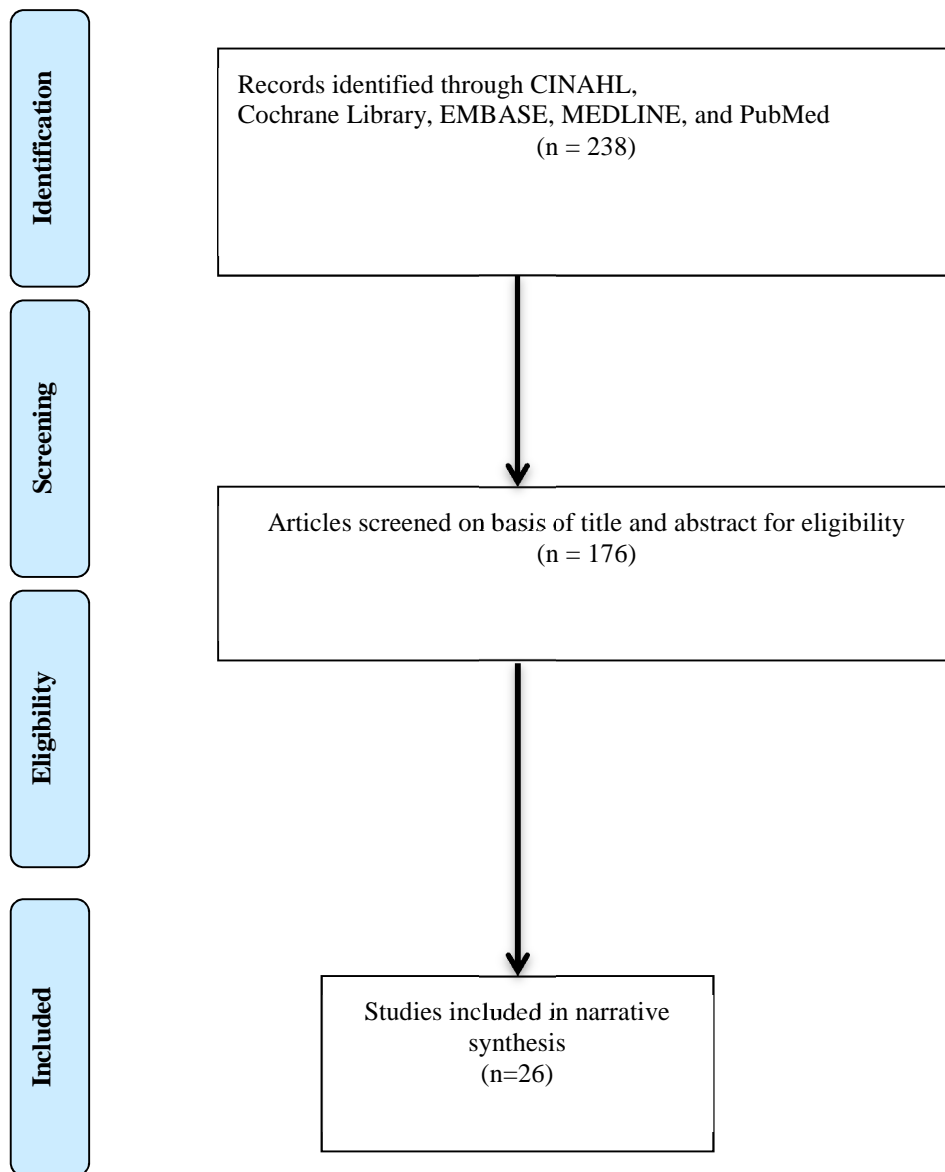
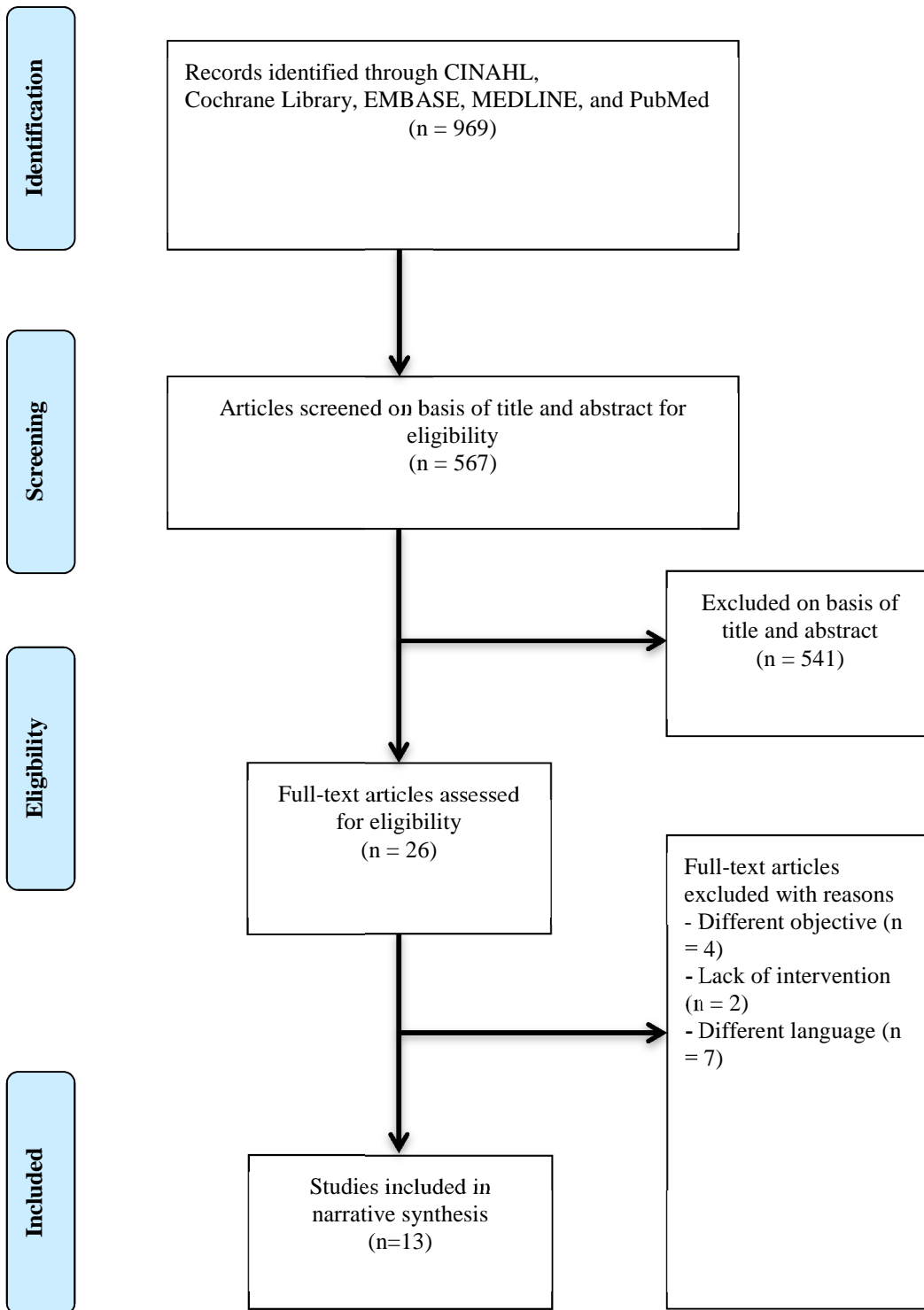


図 2 肥厚性骨膜症と眼瞼下垂を併存する患者に対する外科的介入の効果に関するレビュー・フローチャート



原発性局所多汗症に対する塩化アルミニウム外用薬の有用性の検討
 - 肥厚性皮膚骨膜炎における多汗症の定量化の可能性の検討 -

研究分担者 横関博雄 東京医科歯科大学皮膚科学分野 教授
 研究協力者 宗次太吉 東京医科歯科大学皮膚科学分野 大学院生
 研究協力者 藤本智子 東京医科歯科大学皮膚科学分野 非常勤講師

研究要旨

肥厚性皮膚骨膜炎では高率に多汗症を合併するが、発汗量の測定を行った報告は未だない。一方、局所多汗症については、原発性局所多汗症の診断基準、重症度、治療指針に関しては多汗症診療ガイドライン策定委員会で改正され**部位別診療アルゴリズム**も変更された（藤本智子他：原発性多汗症診療ガイドライン2015年改訂版、日皮会誌 2015;125(7):1-22）。原発性局所多汗症の第一選択肢は**塩化アルミニウム外用療法**とイオントフォレーシス療法となった。しかし、塩化アルミニウム外用療法は本邦においてEBMレベルの高い臨床研究がなく保険診療にも認めていない。そこで、今年度は原発性局所多汗症治療における**塩化アルミニウム外用療法**の科学的根拠（エビデンス）を蓄積することを目的とし、**二重盲ランダム化比較試験**により原発性局所多汗症に対する有効性、安全性を検討することとした。その結果、治療群で有意に効果があることが証明できた。今後、診療ガイドライン策定のために肥厚性皮膚骨膜炎に合併する多汗症においても定量化を実施し、治療研究への応用が期待される。

A. 研究目的

肥厚性皮膚骨膜炎(PDP)では高率に多汗症を伴うことが知られている。主に掌蹠に症状がでるとされるが、全身性に生じた場合には疾患全体の重症度に関係する。発汗異常症の重症度分類は、当該疾患の重症度分類設定の根拠となりうると思われる。掌蹠多汗症は精神的苦痛を受ける。その内容は仕事、勉強への悪影響、対人関係への支障をきたすなどであり、**QOLを著しく低下**させる疾患であるといえる。日本人に適した診断基準、重症度基準、**診療ガイドライン**を作成して重症度にあった適切な治療法の確立した。今年度はPDPでも有効性が期待される塩化アルミニウム外用療法の有効性を原発性局所多汗症において二重盲検の臨床研究により確認した。

B. 研究方法

東京医科歯科大学皮膚科、愛知医科大学皮膚科を受診した原発性局所多汗症においてPDPは除外した患者の中で、重症患者群において本研究の同意を取得後に、20%塩化アルミニウム液（6水和物）、50%塩化アルミニウム液（6水和物）、プラセボのいずれかの群に割り付けが2:2:1となるように無作為に割り付けし、二重盲検下で1日2回8週間塗布し、有効性及び安全性を評価した。

発汗量の測定にはスキノス SMN-1000 を用いた他覚的検査法（換気カプセル法）を用いる。室温23~26で測定前の刺激（運動、飲食）を避け、安静座位でセンサー内蔵カプセルを発汗部位に装着する。

C. 研究結果

患者背景】82名(男26名、女56名、平均年齢27.45±10.64歳)。うち中断5名のため、統計は脱落者

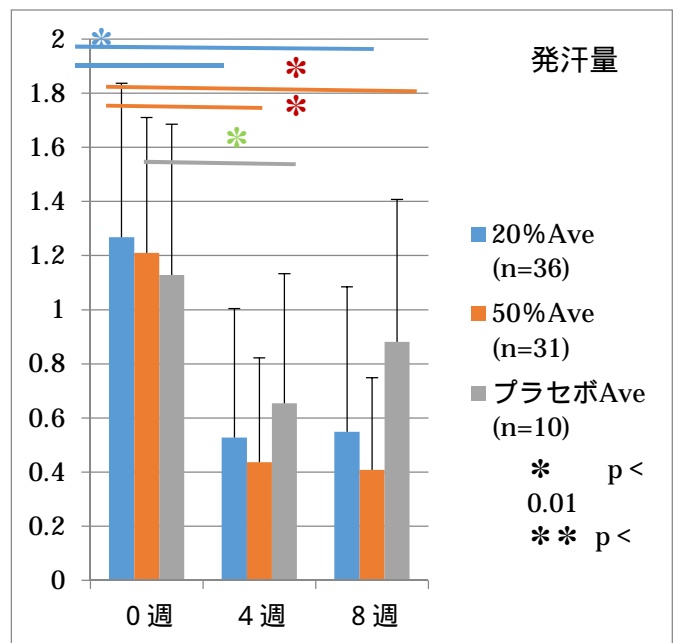
を除く77名で行った。

【外用薬内訳】20%塩化アルミニウム群：36名、50%塩化アルミニウム群：32名(中断1名)、プラセボ群：14名(中断4名)

【発汗量データ】

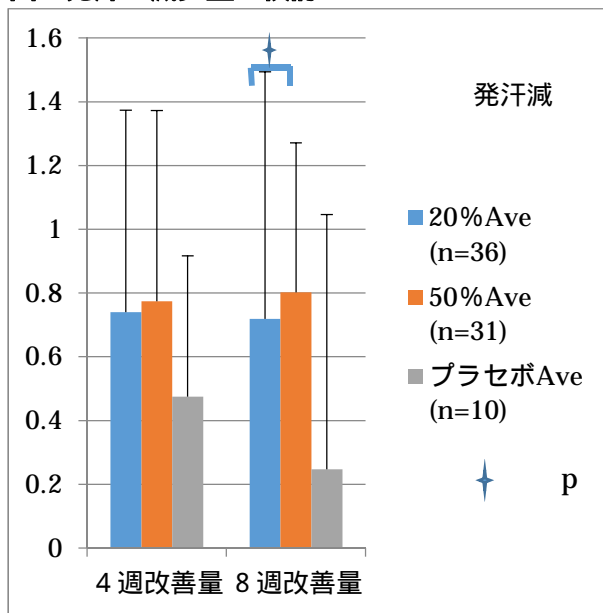
発汗量について、治療前の3群(20%群、50%群、プラセボ群)の間に有意差はなかった。治療前と治療後4週間では有意差(p<0.01)を持って3群とも発汗量が低下した(20%群 p=3.68×10⁻⁸、50%群 p=5.00×10⁻⁸、プラセボ群 p=0.008)。また、8週間後においては、20%と50%塩化アルミニウム群両者においてのみ、治療前と比較すると半分以下の発汗量の有意な低下を認めた(20%群 p=2.96×10⁻⁶、50%群 p=1.35×10⁻¹⁰)。一方で、プラセボ群においては治療前後での改善はみられなかった(p=0.35)。(図1)

図1 治療による発汗の変化



次に、発汗の減少量の検討を加えた。4週間後の発汗量の減少は、50%治療群(-0.775 ± 0.598mg/cm²/min) > 20%治療群(-0.740 ± 0.633mg/cm²/min) > プラセボ群(-0.475 ± 0.442mg/cm²/min)の順に減少がみられたものの、20%、50%、プラセボ群に発汗量減少の有意差は認められなかった。しかし、8週間後においては、やはり50%治療群(-0.803 ± 0.468mg/cm²/min) > 20%治療群(0.719 ± 0.776mg/cm²/min) > プラセボ群(0.247 ± 0.799mg/cm²/min)の順に減少がみられ、50%治療群とプラセボ群の間に、p < 0.05の有意差を持って治療効果がみられた(p = 0.0097)。(図2)

図2 発汗の減少量の検討



D. 考察

塩化アルミニウム外用の有効性を検討する研究では、8週間後の治療後は治療前と比較して、有意に20%、50%塩化アルミニウム外用群の発汗量が低下しているのに比較してプラセボ群は低下がみられなかったことから外用の有効性が示された。しかし、プラセボ群と外用群の群間評価では**8週間後の50%塩化アルミニウム外用でのみ有意差がみられ他の群では有意差が認められなかった**。また、今まで塩化アルミニウムの外用で血中のアルミニウム濃度をはじめとして血液データの変動に言及した報告はなかったが、今回の研究で血中のアルミニウム濃度をはじめ、肝機能、腎機能に問題がみられなかったことが確認できたことは有意義であった。一方、副作用については外用した局所の刺激皮膚炎が濃度依存性にみられた。日常生活において重症の副作用はみられなかったが、中等度の副作用の軽減のために今後は塩化アルミニウム溶液の指摘濃度や、基剤の選択をしていく必要があると考えた。

E. 結論

原発性局所多汗症に対する塩化アルミニウム外用療法の有効性を、二重盲試験において確認できたことは有意義である。代償性発汗の発症機序、治療

法が一部明らかにできたことも非常に意義があった。今後、肥厚性皮膚骨膜炎に合併する多汗症においても診療ガイドライン策定のために定量化が必要であり、治療研究への応用が期待される。

G. 研究発表

1. 論文発表

- Munetsugu T, Igawa K, Fujimoto T, Shibama S, Nishizawa A, Yokozeki H. Cold-induced hyperhidrosis: possible association with hyper-IgE syndrome. *Int J Dermatol*. 2016 Oct 25.
- Kato K, Namiki T, Yokozeki H. Acquired anhidrosis in a case of autoimmune autonomic ganglionopathy. *J Dermatol*. 2016 Oct 24.
- Munetsugu T, Fujimoto T, Oshima Y, Sano K, Murota H, Satoh T, Iwase S, Asahina M, Nakazato Y, Yokozeki H. Revised guideline for the diagnosis and treatment of acquired idiopathic generalized anhidrosis in Japan. *J Dermatol*. 2016 Oct 24.
- 藤本 智子, 横関 博雄他. 原発性手掌多汗症に対する長期 50%塩化アルミニウム外用剤使用の効果と副作用の検討(原著論文) *Journal of Environmental Dermatology and Cutaneous Allergology (1882-0123)* 9 巻 4 号 Page238-242, 2015

2. 学会発表

- 宗次 太吉, 藤本 智子, 横関 博雄: 特発性後天性全身性無汗症(AIGA)のQOLと重症度の相関に関する調査. 第115回日本皮膚科学会総会 2016年6月3-5日 京都市
- 天野 真希, 花房 崇明, 近澤 咲子, 上野 真紀子, 並木 剛, 井川 健, 横関 博雄: 四肢の無汗と体幹の代償性多汗を伴った、糖尿病性神経障害による発汗異常の1例 PGP9.5染色による免疫組織学的検討. 第24回日本発汗学会総会 平成28年8月27-28日 大阪市
- 宗次 太吉, 藤本 智子, 佐藤 貴浩, 中里 良彦, 大嶋 雄一郎, 朝比奈 正人, 横関 博雄: 特発性後天性全身性無汗症(AIGA)が日常生活に与える影響について. 第24回日本発汗学会総会 平成28年8月27-28日 大阪市
- 上野 真紀子, 宗次 太吉, 花房 崇明, 並木 剛, 井川 健, 横関 博雄: 無汗症から診断し得たサルコイドーシスの1例. 第24回日本発汗学会総会 平成28年8月27-28日 大阪市
- 加藤 恒平, 横関 博雄, 西澤 綾, 須川 佳彦, 近江 雅人: OCT(光コヒーレンストモグラフィ

一)による、掌蹠多汗症患者の発汗動態解析.
第 24 回日本発汗学会総会 平成 28 年 8 月 27
- 28 日 大阪市

6. 横関 博雄：進化論的発汗学. 第 24 回日本発
汗学会総会 平成 28 年 8 月 27 - 28 日 大阪
市

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

・ 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Munetsugu T, Igawa K, Fujimoto T, Shibama S, Nishizawa A, Yokozeki H.	Cold-induced hyperhidrosis: possible association with hyper-IgE syndrome.	Int J Dermatol.		doi: 10.1111/1/ijd.13357.	2016 Oct 25.
Kato K, Namiki T, Yokozeki H.	Acquired anhidrosis in a case of autoimmune autonomic ganglionopathy.	J Dermatol.		doi: 10.1111/1/1346-8138.13655.	2016 Oct 24.
Munetsugu T, Fujimoto T, Oshima Y, Sano K, Murota H, Satoh T, Iwase S, Asahina M, Nakazato Y, Yokozeki H.	Revised guideline for the diagnosis and treatment of acquired idiopathic generalized anhidrosis in Japan.	J Dermatol.		doi: 10.1111/1/1346-8138.13649.	2016 Oct 24.
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.		doi: 10.1111/1/1346-8138.13770.	2017 Feb 13.
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	38:	813-816	2016.08
Nakazawa S, Mori T, Niizeki H, Matsuda M, Nakabayashi K, Tokura Y	Complete type of pachydermoperiostosis with a novel mutation c.510G>A of the SLCO2A1 gene.	J Dermatol.		doi: 10.1111/1/1346-8138.13728.	2016 Dec 27
Fujiyama T, Ito T, Umayahara T, Ikeya S, Tatsuno K, Funakoshi A, Hashizume H, Tokura Y	Topical application of a vitamin D3 analogue and corticosteroid to psoriasis plaques decreases skin infiltration of TH17 cells and their ex vivo expansion.	J Allergy Clin Immunol	138	517-528.e5	2016

Terao C, Yoshifuji H, Nakajima T, Yukawa N, Matsuda F, Mimori T	Ustekinumab as a therapeutic option for Takayasu arteritis: From genetic findings to clinical application.	Scand J Rheumatol.	45(1-2)	80-82	2016
Nakashima R, Hosono Y, Mimori T	Clinical significance and new detection system of autoantibodies in myositis with interstitial lung disease.	Lupus	25(8):	925-933	2016
Sato S, Murakami A, Kuwajima A, Takehara K, Mimori T, Kawakami A, Mishima M, Suda T, Seishima M, Fujimoto M, Kuwana M	Clinical Utility of an Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for Detecting Anti-Melanoma Differentiation-Associated Gene 5 Autoantibodies.	PLoS One.	11(4)	e0154285	2016
Okada Y, Mimori T, et al. (29 人中 22 番 目)	Contribution of a Non-classical HLA Gene, HLA-DOA, to the Risk of Rheumatoid Arthritis.	Am J Hum Genet.	99(2)	366-374	2016
Terao C, Yoshifuji H, Yamano Y, Kojima H, Yurugi K, Miura Y, Maekawa T, Handa H, Ohmura K, Saji H, Mimori T, Matsuda F	Genotyping of relapsing polychondritis identified novel susceptibility HLA alleles and distinct genetic characteristics from other rheumatic diseases.	Rheumatology (Oxford).	55(9)	1686-1692	2016
小林 拓, 梅野淳嗣, 久松理一, 江崎幹宏, 松井敏幸, 松本主之, 日比紀文 .	非特異性多発性小腸潰瘍症の難病指定と SLC20A1 関連小腸症 .	日本消化器病学会雑誌	113(8)	1380 -1385	2016

久松理一	特集/小腸潰瘍発症メカニズムはどこまで明らかになったか．SLCO2A1 の機能とプロスタグランジン関連腸症．	先端医学社 GI Research	第 24 巻 5 号	p28-33	2016
梅野淳嗣， 江崎幹宏， 久松理一， 河内修司， 蔵原晃一， 安川重義， 平井郁仁， 松井敏幸， 八尾恒良， 北園孝成， 松本主之	特集/小腸潰瘍発症メカニズムはどこまで明らかになったか．非特異性多発性小腸潰瘍症（CEAS）の発症メカニズム	先端医学社 GI Research	第 24 巻 5 号	p20-27	2016
Kogame T, Nomura T, Kataoka T, Hirata M, Ueshima C, Matsui M, Kabashima K.	Possible inducible skin-associated lymphoid tissues (iSALT)-like structures with CXCL13(+) fibroblast-like cells in secondary syphilis.	Br J Dermatol.	Epub ahead of print		2017
Egawa G, Kabashima K.	Visualization of the T Cell Response in Contact Hypersensitivity.	Methods Mol Biol.	Epub ahead of print		2017
Ewald DA, Noda S, Oliva M, Litman T, Nakajima S, Li X, Xu H, Workman CT, Scheipers P, Svitacheva N, Labuda T, Krueger JG, Suárez-Fariñas M, Kabashima K, Guttman-Yassky E.	Major differences between human atopic dermatitis and murine models, as determined by using global transcriptomic profiling.	J Allergy Clin Immunol.	139(2)	562-571	2017
Nomura T, Katoh M, Yamamoto Y, Miyachi Y, Kabashima K.	Eosinophilic pustular folliculitis: A proposal of diagnostic and therapeutic algorithms.	J Dermatol.	43(11)	1301-1306	2016

Amano W, Nakajima S, Yamamoto Y, Tanimoto A, Matsushita M, Miyachi Y, <u>Kabashima K.</u>	JAK inhibitor JTE-052 regulates contact hypersensitivity by downmodulating T cell activation and differentiation.	J Dermatol Sci.	84(3)	258-265	2016
Nomura T, Katoh M, Yamamoto Y, Miyachi Y, <u>Kabashima K.</u>	Eosinophilic pustular folliculitis: Trends in therapeutic options.	J Dermatol.	43(7)	847-9	2016
Nomura T, Katoh M, Yamamoto Y, Miyachi Y, <u>Kabashima K.</u>	Eosinophilic pustular folliculitis: A published work-based comprehensive analysis of therapeutic responsiveness.	J Dermatol.	43(8)	919-27	2016

IV . 研究成果の刊行物・別刷

LETTER TO THE EDITOR

Infiltration of mast cells in pachydermia of pachydermoperiostosis

Dear Editor,

Pachydermoperiostosis (PDP; Online Mendelian Inheritance in Man #614441) is a rare hereditary disease characterized by distinctive digital clubbing, periostosis and pachydermia.¹ Patients

with PDP harbor homozygous mutations in the solute carrier organic anion transporter family member 2A1 gene (*SLCO2A1*) or the 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase gene (*HPGD*), resulting in elevated prostaglandin E2 (PGE2) levels.¹

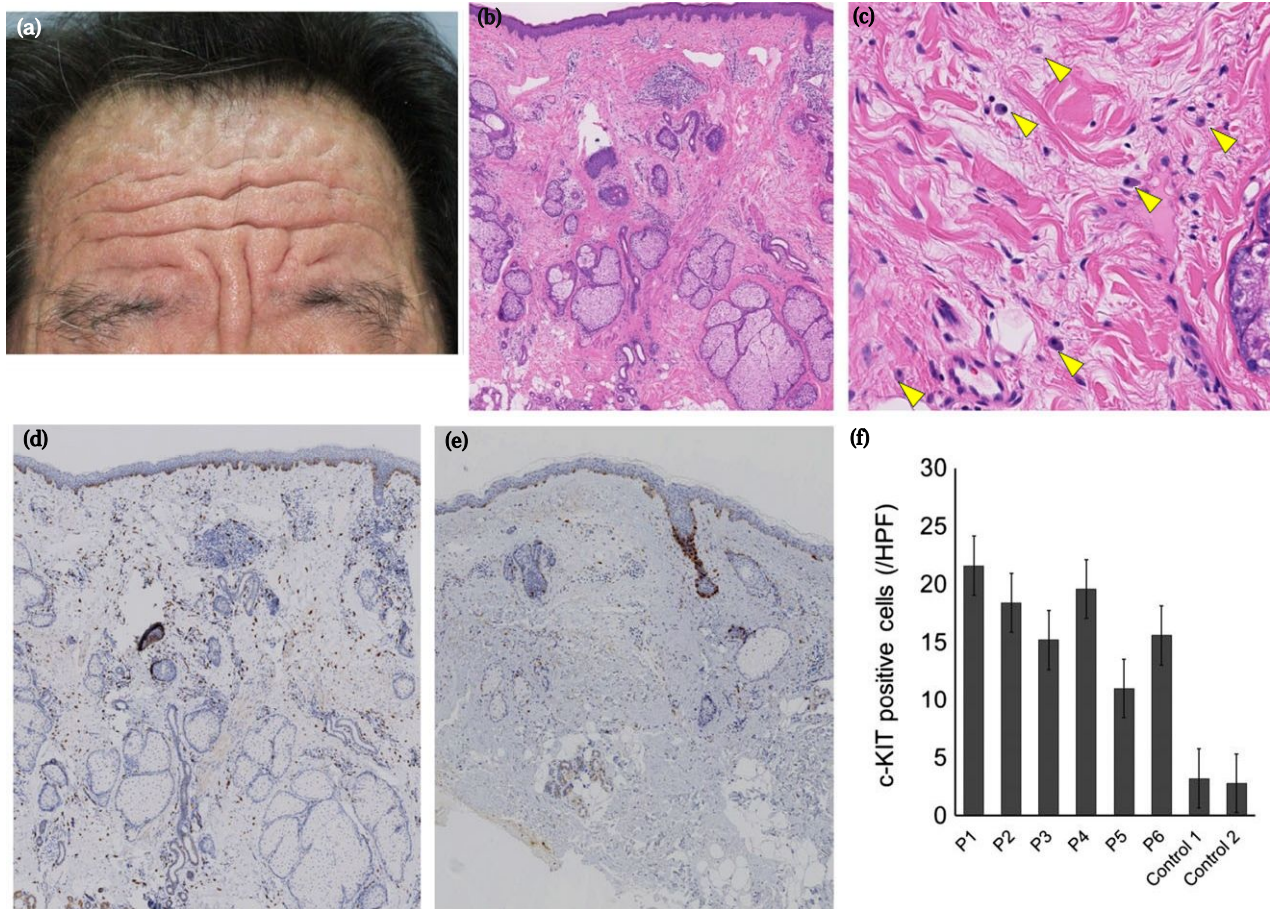


Figure 1. (a) Representative clinical features of the forehead. Moderate pachydermia was noted in the forehead of patient 1. (b) Representative histopathological features of pachydermia (hematoxylin-eosin, original magnification 94). This specimen was obtained from the forehead of patient 1. Dermal edema, fibrosis and sebaceous hyperplasia were noted. (c) High-powered view at 9200. Infiltration of mast cells was noted (yellow arrowheads). (d) Immunohistochemical analysis of pachydermia sample for c-Kit staining (94). The sample was obtained from the forehead of patient 1. Prominent infiltration of c-Kit-positive cells was noted in the dermis. (e) Immunohistochemical analysis of normal forehead skin with c-Kit staining (94). This specimen was obtained from the area surrounding a benign tumor and used as a control. (f) Score of the c-Kit-positive cells in the dermis. Dermal c-Kit-positive cells from five different randomly selected areas in the dermis were counted using a high-powered field (HPF, 9400), and the average of the five sums was calculated. The number of c-Kit-positive cells in the dermis was increased in the pachydermia samples approximately three- to eightfold compared with controls.

Correspondence: Hironori Niizeki, M.D., Ph.D., Department of Dermatology, National Center for Child Health and Development, 2-10-1 Okura, Setagaya-ku, Tokyo 157-8535, Japan. Email: niizeki-h@ncchd.go.jp

© 2017 The Authors. *The Journal of Dermatology* published by John Wiley & Sons Australia, Ltd 1

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.

Pachydermia shows the histopathological findings of dermal edema, mucin deposition, elastic fiber loss, dermal fibrosis and sebaceous gland hyperplasia. Previously, we reported that the degree of these findings is correlated with pachydermia severity.² Upon further observation, we found that mast cells were notably infiltrated in the dermis of pachydermia samples.

In this study, pachydermia specimens obtained from six patients with PDP were analyzed. Diagnosis was made according to established clinical and radiological criteria.³ The study was approved by the ethics committee of the National Center for Child Health and Development and Keio University School

of Medicine. Participants provided written informed consent.

Patient characteristics are summarized in Table S1. All participants were male (age range, 19–51 years). No participant had a family history of PDP. Samples were obtained from the forehead (Fig. 1a) and stained with hematoxylin–eosin (Figs 1b,c, S1), immunohistochemical staining for c-Kit (Figs 1d,e,S1) and toluidine blue (Fig. S1). The number of infiltrated mast cells was calculated by counting and averaging the number of dermal c-Kit-positive cells or toluidine blue metachromatic staining cells in five randomly selected areas using 9400 magnification (Fig. S2). Two samples of normal skin from the forehead of a healthy individual were used as a control (Figs 1e,S1). The slides were independently interpreted by two investigators (K. T. and A. I.) without any knowledge of the clinical data. Any discrepancies in the findings were reconciled by a third investigator (H. N.). The number of dermal c-Kit-positive cells was three- to eightfold higher in pachydermia samples than in controls (Fig. 1f). Increased dermal mast cells were also confirmed by toluidine blue staining, as c-Kit-positive cells may include dermal melanocytes (Fig. S2).

Mast cells are filled with secretory granules containing histamine, protease, cytokines, chemokines and proteoglycans.⁴ These granules are released into the extracellular environment by a variety of mechanisms such as immunoglobulin E cross-linking, complement activation and neuropeptide stimulation.⁴ A recent report showed that PGE2 can directly activate mast cells to secrete histamine, mediating PGE2-induced vascular permeability.⁵ Mast cell degranulation may cause not only dermal edema but also proteoglycan deposition positive for Alcian blue staining; these findings are typically noted in pachydermia.² However, the mechanisms of increased mast cells are yet to be clarified, including the role of upregulated PGE2. Nevertheless, we speculate that mast cells are closely associated with the pathobiology of PDP. Further analysis is necessary to reveal the role of mast cells not only in the skin, but also in the other organs of PDP patients.

ACKNOWLEDGMENT: This work was supported in part by a grant from the Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare (Research for Intractable Diseases) (to H. N.).

CONFLICT OF INTEREST: None declared.

Keiji TANESE,¹ Hironori NIIZEKI,² Atsuhito SEKI,³ Kazuhiko NAKABAYASHI,⁴ Shinsuke NAKAZAWA,⁵ Yoshiki TOKURA,⁵ Yuhei KAWASHIMA,¹

Akiharu KUBO,¹ Akira ISHIKO⁶
¹Department of Dermatology, Keio University School of Medicine, Departments of ²Dermatology, ³Orthopedics, National Center for Child Health and Development, ⁴Department of Maternal-Fetal Biology, National Research Institute for Child Health and Development, Tokyo, ⁵Department of Dermatology, Hamamatsu University School of Medicine, Shizuoka, and ⁶Department of Dermatology, Toho University School of Medicine, Tokyo, Japan

REFERENCES

- Zhang Z, Xia W, He J *et al*. Exome sequencing identifies *SLCO2A1* mutations as a cause of primary hypertrophic osteoarthropathy. *Am J Hum Genet* 2012; 90: 125–132.
- Tanese K, Niizeki H, Seki A *et al*. Pathological characterization of pachydermia in pachydermoperiostosis. *J Dermatol* 2015; 42: 710–714.
- Sasaki T, Niizeki H, Shimizu A *et al*. Identification of mutations in the prostaglandin transporter gene *SLCO2A1* and its phenotype-genotype correlation in Japanese patients with pachydermoperiostosis. *J Dermatol Sci* 2012; 68: 36–44.
- Wernersson S, Pejler G. Mast cell secretory granules: armed for battle. *Nat Rev Immunol* 2014; 14: 478–494.
- Morimoto K, Shirata N, Taketomi Y *et al*. Prostaglandin E2-EP3 signaling induces inflammatory swelling by mast cell activation. *J Immunol* 2014; 192: 1130–1137.

SUPPORTING INFORMATION

Additional Supporting Information may be found in the online version of this article:

Figure S1. Figures show the histological features of six pachydermia samples and two normal control samples stained with hematoxylin–eosin staining (original magnification 940), c-KIT (9100) and toluidine blue (9100).

Figure S2. (a) Representative high-powered field (original magnification 9400) microscopic feature of pachydermia sample stained for c-Kit.

Table S1. Summary of the patients analyzed in this study

LETTER TO THE EDITOR

Complete type of pachydermoperiostosis with a novel mutation c.510G>A of the *SLCO2A1* gene

Dear Editor,
 Pachydermoperiostosis (PDP), or primary hypertrophic osteoarthropathy (PHO; Mendelian Inheritance in Man no. 167100), is a rare genetic disease characterized by finger clubbing, periostosis, pachydermia and cutis verticis gyrata (CVG). Additional symptoms include sebaceous hyperplasia, hyperhidrosis and arthropathy. Two genes, *HPGD* and *SLCO2A1*, are known to be related to PDP and PHO.¹⁻³ There have been several *SLCO2A1* mutations reported. However, the prevalence of complete type of PDP (clinical triad including CVG) remains largely unknown. Here, we report a case of PDP carrying a novel *SLCO2A1* mutation.

A 37-year-old man was referred to us for finger clubbing and pachydermia. He developed these symptoms at the age of 20 years and noticed oily facial skin and palmoplantar hyperhidrosis at 30 years. On examination, the patient had pachydermia (Fig. 1a), CVG (Fig. 1b) and clubbed fingers (Fig. 1c,d). His parents had no abnormalities in appearance. Radiological examination revealed diaphyseal periostosis of the radius, ulna, tibia and fibula (Fig. 1e). No endocrinosis (growth, thyroid, sexual and adrenal hormones), tumor lesion or hypokalemia was found by blood examination, urinalysis or computed tomography. Gastrointestinal endoscopy showed no abnormality. We diagnosed the patient as having the complete type of PDP.

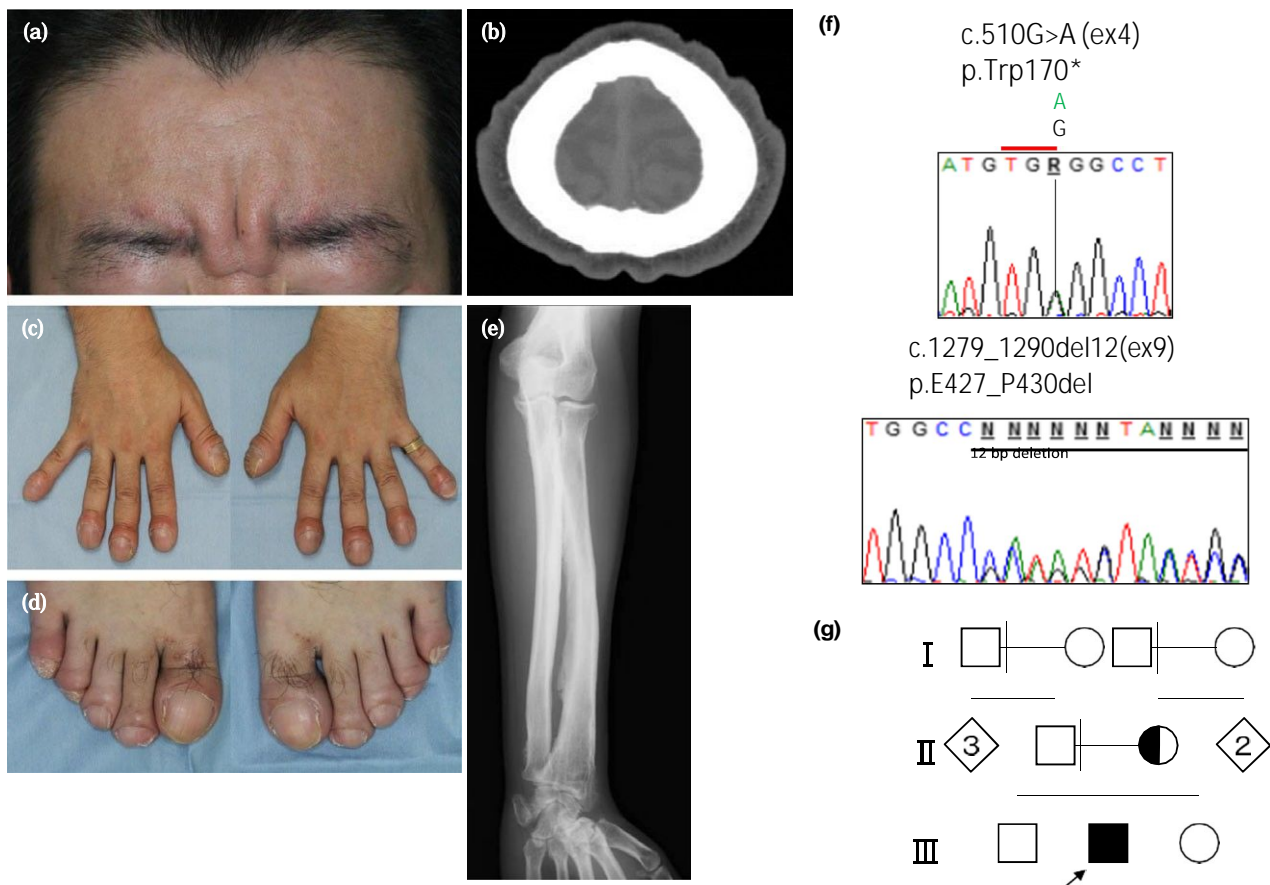


Figure 1. Clinical findings. (a) Pachydermia on the forehead. (b) Computed tomography of cutis verticis gyrata. (c,d) Digital clubbing. (e) Periostosis of the diaphysis in the radius and ulna. (f) A chromatogram demonstrated the mutations in a family of solute carrier organic anion transporters, member 2A1 (*SLCO2A1*) gene. (g) Pedigree of the family.

Correspondence: Shinsuke Nakazawa, M.D., Department of Dermatology, Hamamatsu University School of Medicine, 1-20-1 Handayama, Higashi-ku, Hamamatsu, Shizuoka 431-3192, Japan. Email: snakazawa-sin@umin.org

We screened the patient for *SLCO2A1* and *HPGD* mutations, and identified compound heterozygous mutations at c.510G>A and c.1279_1290del12 in the *SLCO2A1* gene (Fig. 1f). A heterozygous c.510G>A mutation in exon 4 of the *SLCO2A1* gene was novel. This mutation introduces a stop codon at position 170 (p.Trp170*) and has not been identified until our finding. The proband's mother was heterozygous for c.510G>A (Fig. 1g).

SLCO2A1 encodes prostaglandin (PG) transporter, and homozygous mutations in *SLCO2A1* cause PHO/PDP. The resultant PG transporter deficiency leads to a high tissue level of PGE₂, which contributes to the pathogenesis of PHO/PDP.^{1,2} Zhang *et al.*¹ reported that the urinary levels of PGE₂ in PHO patients with *SLCO2A1* mutation are significantly higher than those in controls. In this case, the PGE₂ level in urine was 83 ng/mmol creatinine (normal, <50).

Eight *SLCO2A1* mutations: c.310G>A (p.G104*), c.421G>T (p.E141*), c.765C>T (p.R252*), c.940+1G>A (p.R288Gfs*7), c.1040C>T (p.T347I), c.1279_1290del12 (p.E427_P430del), c.1668G>C (p.Q556H) and c.1807C>T (p.R603*) have been thus far confirmed in Japanese PDP patients.⁴ However, correlation between the severity of pachydermia and *SLCO2A1* mutational status needs to be confirmed with a greater number of cases.⁵

Here, we first reported a novel mutation c.510G>A of the *SLCO2A1* gene in the complete type of PDP. Our case suggests the genotype-phenotype correlation in *SLCO2A1* as well as the reported cases.

ACKNOWLEDGMENTS: This work was supported by grants from the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan to H. N. (Research for Intractable Diseases).

CONFLICT OF INTEREST: None declared.

Shinsuke NAKAZAWA,^{1,2} Tatsuyoshi MORI,^{2,3}
Hironori NIIZEKI,⁴ Kazuhiko
NAKABAYASHI,⁵
Yoshiki TOKURA¹

¹Department of Dermatology, Hamamatsu University School of Medicine, Hamamatsu, ²Division of Dermatology, Fujinomiya City General Hospital, Fujinomiya, ³Mori Clinic, Mishima, ⁴Department of Dermatology, National Center for Child Health and Development, and ⁵Department of Maternal-Fetal Biology, National Research Institute for Child Health and Development, Tokyo, Japan

REFERENCES

- 1 Zhang Z, Xia W, He J *et al.* Exome sequencing identifies *SLCO2A1* mutations as a cause of primary hypertrophic osteoarthropathy. *Am J Hum Genet* 2012; 90: 125-132.
- 2 Sasaki T, Niizeki H, Shimizu A *et al.* Identification of mutations in the prostaglandin transporter gene *SLCO2A1* and its phenotype-genotype correlation in Japanese patients with pachydermoperiostosis. *J Dermatol Sci* 2012; 68: 36-44.
- 3 Nakazawa S, Niizeki H, Matsuda M *et al.* Involvement of prostaglandin E₂ in the first Japanese case of pachydermoperiostosis with *HPGD* mutation and recalcitrant leg ulcer. *J Dermatol Sci* 2015; 78: 153-155.
- 4 Niizeki H, Shiohama A, Sasaki T *et al.* The complete type of pachydermoperiostosis: a novel nonsense mutation p. E141* of the *SLCO2A1* gene. *J Dermatol Sci* 2014; 95: 193-194.
- 5 Tanese K, Niizeki H, Seki A *et al.* Pathological characterization of pachydermia in pachydermoperiostosis. *J Dermatol* 2015; 42: 710-714.