

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）

肥厚性皮膚骨膜症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29年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 新関 寛徳

平成30（2018）年 3月

目 次

I . 総括研究報告	
肥厚性皮膚骨膜症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	----- 1
新関寛徳	
II . 分担研究報告	
1 . 肥厚性皮膚骨膜症の合併症発生状況の解析（重症度分類の検討に向けて）	-----4
新関寛徳、横関博雄、石河 晃、戸倉新樹、椛島健治、種瀬啓士、関 敦仁、小崎慶介、	
桑原理充、宮坂実木子、三森経世、久松理一、亀井宏一、新井勝大、堀川玲子、工藤 純、	
井上永介	
2 . 肥厚性皮膚骨膜症の皮膚病変における病理所見の解析	----- 6
種瀬啓士、石河 晃	
3 . 前額部皮膚生検による肥厚性皮膚骨膜症の診断	----- 8
戸倉新樹、中澤慎介	
III . 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 10
IV . 研究成果の刊行物・別刷	----- 12

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
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	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））・教授

研究要旨

肥厚性皮膚骨膜炎（Pachydermoperiostosis, PDP）の臨床分類は経過、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。遺伝子変異と多様な合併症との関係（Genotype-Phenotype correlation）を明らかにするため、全国調査により患者登録と患者調査票による臨床情報を蓄積してきた。今年度は、1）非特性多発性小腸潰瘍症（CNSU）に着目し、同疾患研究班の協力の下、すでに遺伝子変異が同定されている症例について、PDP およびその合併症の発症状況の調査を立案、2）皮膚肥厚病理組織において肥満細胞が浸潤していることを発見、3）初期型（3主徴が揃わない症例の診断）に皮膚生検病理が有用であることを示した。

今後は以上の成果のもと、遺伝子診断との組み合わせによりこれまで不十分であった10代での確定診断が期待される。

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）
鳴海覚志（国立成育医療研究センター研究所分子内分泌研究部）

A．研究目的

肥厚性皮膚骨膜炎 (Pachydermoperiostosis, PDP) は、1935年にTouraineが提唱した3主徴による確定診断、臨床分類が現在においても用いられている。すなわち、ばち指、骨膜性骨膜炎、皮膚肥厚(頭部脳回転状皮膚を含む)を「完全型」、において頭部脳回転状皮膚を含まない症例を「不全型」、骨膜性骨膜炎がはっきりしない症例を「初期型」と呼んでいる。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 SLC02A1 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、いまだ遺伝子変異と多様な合併症との関係

(Genotype-Phenotype correlation)は明らかではない。前年度は全国調査(1次)を実施したが、整形外科領域からは患者の報告はなかった。

本年度は1)非特性多発性小腸潰瘍症(CNSU)に着目し、同疾患研究班の協力の下、すでに遺伝子変異が同定されている症例について、PDPおよびその合併症の発症状況の調査を立案、2)皮膚肥厚病理組織において新たな所見を発見、3)初期型の診断に皮膚生検病理が有用であることを示した。

B. 研究方法

- 1) 非特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。
- 2) 皮膚病理組織検査：通常皮膚生検を実施した組織について、H&E染色、Elastica van Gieson 染色、Alucian Blue 染色、CD117(c-Kit)染色を行い、検討した。
- 3) 遺伝子診断：かた通り Sanger 法にて、SLC02A1 遺伝子変異検索を行い、変異が検出されなかった症例は HPGD 遺伝子変異を検討した。

(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) 非特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。
- 2) 皮膚肥厚病理組織における皮膚病変における病理所見の解析：前額部の正常皮膚と比較して、検討を行った肥厚皮膚の標本では、真皮の浮腫、ムチンの沈着、弾性線維の変性、線維化、脂腺の増生、肥満細胞の浸潤がいずれの症例においても認められた。初期病変においては浮腫やムチンの沈着が強い傾向があり、病期の進行に伴って、弾性線維の変性、線維化、脂腺の増生の所見がめだつ傾向が認められた。また、真皮の浮腫が強い部位ではより多くの肥満細胞が浸潤している傾向が認められた。
- 3) 初期型と診断した症例の検討：3主徴が揃わない段階では、確定診断にいたらないが、皮膚生検をおこなうことにより軽微な変化をとらえることができた。

D. 考察

- 1) 非特性多発性小腸潰瘍症(CNSU)患者へのアンケート調査：倫理審査の承認を待ち、実施に移る予定である。アンケートの結果、CNSU、PDPの発症年齢、頻度の高い合併症などの特徴が明らかになれば、両者が互いに早期発見、予後マーカーとなりうるであろう。
- 2) 皮膚肥厚病理組織における皮膚病変における病理所見の解析：真皮浮腫部位にみられる肥満細胞浸潤は、本症における線維化の貴女を考える上で重要である。また、他の疾患での検討(真皮浮腫を生じる疾患での肥満細胞浸潤)は検討していないので、特異マーカーとなるかは今後の課題である。
- 3) 初期型と診断した症例の検討：今まで、皮膚肥厚がみられない疾患は肥大性骨関節症という診断を用いる傾向にあったが、特発性と2次性との鑑別が困難であった。今後、皮膚肥厚や骨膜炎が明らかでない症例においても前額部の皮膚生検をすることで確定診断に近づくことができる可能性が示された。

E. 結論

- 1) 非特性多発性小腸潰瘍症(CNSU)患者へのアンケート調査：来年度も継続予定である。

2)皮膚肥厚病理組織における肥満細胞浸潤の検討:新しい疾患マーカーの可能性を示唆しており、皮膚生検の臨床的意義をさらに高めることができた。

3)3主徴が揃わない症例、特に皮膚肥厚が外観上はつきりしない症例でも皮膚生検により診断に近づける可能性が示唆された。

今後は以上の成果のもと、遺伝子診断との組み合わせによりこれまで不十分であった10代での確定診断が期待される。

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

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

大岩智大、野村尚史、新関寛徳、中林一彦、椋島健治: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

**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合併症発生状況の解析（重症度分類の検討に向けて）

研究分担者	新関寛徳	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	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	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））・教授

研究要旨

本研究においては、本年度は予後因子、重症度分類に重要な非特性多発性小腸潰瘍症（CNSU）に着目し、同疾患研究班の協力の下、すでに遺伝子変異が同定されている症例について、PDP およびその合併症の発症状況の調査を立案した。調査の目的は、CNSUにおけるPDP発症頻度および遺伝子型との関連を調査することである。国立成育医療研究センターおよび九州大学医学部（CNSUにおける遺伝子診断実施施設）において倫理審査承認を受ける予定である。現在、国立成育医療研究センターにおいて倫理審査承認済みとなり、九州大学での倫理審査準備中である。今回の調査により特定の遺伝子変異により小腸病変とPDPの両方が生じるのか、あるいは遺伝子変異との相関はないのかは、今後の治療法開発のみならず、発症予測に重要であり、成果が期待される。

研究協力者：

野村尚史（京都大学医学部皮膚科）	田中 諒（国立成育医療研究センター皮膚科）
中澤慎介（浜松医科大学皮膚科学）	宮迫さおり（国立成育医療研究センター皮膚科）
乾 重樹（大阪大学大学院医学系研究科皮膚科学）	中林一彦（国立成育医療研究センター周産期病態部）
江崎幹宏（九州大学大学院医学研究院病態機能内科学）	鳴海覚志（国立成育医療研究センター研究所分子内分泌研究部）
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）	

A . 研究目的

肥厚性皮膚骨膜症 (Pachydermoperiostosis, 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 SLC02A1 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、いまだ遺伝子変異と多様な合併症との関係 (Genotype-Phenotype correlation) は明らかではない。前年度は全国調査 (1 次) を実施したが、整形外科領域からは患者の報告はなかった。

本年度は予後因子、重症度分類に重要な非特性多発性小腸潰瘍症 (CNSU) に着目し、同疾患研究班の協力の下、すでに遺伝子変異が同定されている症例について、PDP およびその合併症の発症状況の調査を立案した。調査の目的は、CNSU における PDP 発症頻度および遺伝子型との関連を調査することである。

B . 研究方法

肥厚性皮膚骨膜症患者において遺伝子診断を行う際にすでに行っている患者調査票を、CNSU 患者の主治医に送付し、患者調査票に記入し、回答していただく。

(倫理面への配慮)

標本は全て匿名化し、患者の個人情報とは切り離して遺伝子診断を行う。実施にあたり、国立成育医療研究センターおよび九州大学医学部 (CNSU における遺伝子診断実施施設) において倫理審査承認を受ける予定である。

C . 研究結果

現在、国立成育医療研究センターにおいて倫理審査承認済みとなり、九州大学での倫理審査準備中である。

D . 考察

肥厚性皮膚骨膜症は先天的素因により血中および組織中のプロスタグランジン E2 (PGE2) が上昇することが知られている。しかし、PGE2 の上昇が皮膚の肥厚のみならず、関節や消化管に及ぼす直接の影響は不明である。今回の調査により特定の遺伝子変異により小腸病変と PDP の両方が生じるのか、あるいは遺伝子変異との相関はない

のかは、今後の治療法開発のみならず、発症予測に重要であり、成果が期待される。

E . 結論

肥厚性皮膚骨膜症と非特性多発性小腸潰瘍症との関係につき患者調査の準備を進めた。

F . 健康危険情報

特になし

G . 研究発表

1. 論文発表

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

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

肥厚性皮膚骨膜炎の皮膚病変における病理所見の解析

研究要旨

本研究においては、肥厚性皮膚骨膜炎患者の肥厚皮膚の病理組織標本を集積し、主要な病理組織所見である 真皮の浮腫、真皮のムチン沈着、真皮の弾性線維の変性、真皮の線維化、真皮内の肥満細胞浸潤、脂腺の過形成の程度を検討することにより、皮膚が肥厚する機序を解明することを目標とした。前額部の正常皮膚と比較して、検討を行った肥厚皮膚の標本では、真皮の浮腫、ムチンの沈着、弾性線維の変性、線維化、脂腺の増生、肥満細胞の浸潤がいずれの症例においても認められた。初期病変においては浮腫やムチンの沈着が強い傾向があり、病期の進行に伴って、弾性線維の変性、線維化、脂腺の増生の所見がめだつ傾向が認められた。また、真皮の浮腫が強い部位ではより多くの肥満細胞が浸潤している傾向が認められた。

研究分担者 種瀬啓士（慶應義塾大学臨床研究推進センター）

研究分担者 石河晃（東邦大学皮膚科 教授）

研究協力者：

新関寛徳（国立成育医療研究センター皮膚科）

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。年齢とともに特に前額部および頭部の皮膚の肥厚が顕著となるが、その機序については未だ不明な点が多い。本研究においては、肥厚性皮膚骨膜炎患者の肥厚皮膚の病理組織標本を集積検討することにより、皮膚が肥厚する機序を解明することを目的としている。

研究方法

肥厚性皮膚骨膜炎患者の肥厚皮膚の病理組織標本を集積し、すでに知られている主要な病理所見である、真皮の浮腫、真皮のムチン沈着、真皮の弾性線維の変性、真皮の線維化、真皮内の肥満細胞浸潤、

脂腺の過形成の程度を、病期毎に解析した。

（倫理面の配慮）

標本は全て匿名化し、患者の個人情報とは切り離して解析を行った。

研究結果

前額部の正常皮膚と比較して、検討を行った肥厚皮膚の標本では、真皮の浮腫、ムチンの沈着、弾性線維の変性、線維化、脂腺の増生、肥満細胞の浸潤がいずれの症例においても認められた。初期病変においては浮腫やムチンの沈着が強い傾向があり、病期の進行に伴って、弾性線維の変性、線維化、脂腺の増生の所見が目立つ傾向が認められた。また、真皮の浮腫が強い部位ではより多くの肥満細胞が浸潤している傾向が認められた。

考察

肥厚性皮膚骨膜炎は先天的素因により血中および組織中のプロスタグランジン E2 (PGE2) が上昇することが知られている。しかし、PGE2 の上昇が皮膚の肥厚に及ぼす影響については不明のままである。その一方で近年の報告より、PGE2 が肥満細胞の遊走や脱顆粒に関与していることが判明している。本研究の成果と併せて、PGE2 の上昇が肥満細胞の活性化し、その結果として PDP 特有の真皮の浮腫やムチンの沈着がもたらされ、それらが続くことによって弾性線維の変性、線維化等の所見が顕在化する可能性が示唆された。

結論

肥厚性皮膚骨膜炎の皮膚肥厚病変は、初期においては浮腫やムチンの沈着が強い傾向があり、病期の進行に伴って、弾性線維の変性、線維化、脂腺の増生の所見が目立つ。また、肥満細胞の浸潤が特に浮腫に多く認められ、病態形成に関与していることが示唆される。

研究発表

1. 論文発表

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.

2. 学会発表

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炎の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

知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許情報

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

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

前額部皮膚生検による肥厚性皮膚骨膜炎の診断

研究分担者 戸倉新樹 浜松医科大学医学部皮膚科学 教授

研究協力者 中澤慎介 浜松医科大学医学部皮膚科学 大学院生

研究要旨：肥厚性皮膚骨膜炎は長管骨の骨膜肥厚、皮膚肥厚、バチ状指を3徴とする疾患である。しかしながら骨膜肥厚を欠く初期型においては、他の徴候が軽度の場合、診断に苦慮する。HPGD もしくは SLCO2A1 遺伝子が原因遺伝子であり、遺伝学的に診断が可能である。しかし新規の変異が多数報告されており、未知の変異の同定においては困難を伴う。

近年、種瀬ら（J Dermatol 2015, J Dermatol 2017）により前額部皮膚生検の病理組織において肥厚性皮膚骨膜炎に特徴的な所見が見出された。今回、前額部皮膚生検により初期型の肥厚性皮膚骨膜炎と診断しえた症例を経験した。

A．研究目的

皮膚肥厚性皮膚骨膜炎において3主徴がすべてそろっていない症例において皮膚生検の有用性を

B．研究方法

<症例提示>

30歳男性、出生時からバチ指を呈していたが、徐々に変形が強くなり、肥厚性皮膚骨膜炎を疑われた。検査ではバチ指を来す肥厚性皮膚骨膜炎以外の疾患は否定的であった。前額部の皮膚肥厚は軽度で、脳回転状頭皮は無く、長管骨の骨肥厚は無かった。家族歴は特記すべきことなく、本人のみ遺伝子検査を施行したが、型どおりの Sanger 法では HPGD 並びに SLCO2A1 遺伝子に変異を同定できなかった。

<皮膚生検、標本染色>

前額皮膚よりかた通り皮膚生検を実施した。真皮の線維化は Elastica van Gieson 染色、ムチン沈着は Alcian blue、肥満細胞は CD117 抗体による免疫染色により検討した。

C．研究結果

前額部皮膚生検を施行したところ、病理組織において真皮の線維化、ムチン沈着、脂腺の増殖、CD117 陽性細胞の浸潤がみられた。種瀬ら（J Dermatol 2015, J Dermatol 2017）の報告に矛盾しない結果であり、本症を初期型の肥厚性皮膚骨膜炎と診断した。

症と診断した。

D．考察

今回経験した症例は、30歳であり、通常3主徴のそろった平均年齢（20歳前後）をすでに超えている症例であった。そのため、肥厚性皮膚骨膜炎ではない可能性があり、診断に苦慮した。しかし、皮膚生検を行うことにより、皮膚肥厚が始まっていることが確認でき、本症の初期型の定義に合致することがみいだされた。遺伝子診断も行ったが、現在知られている本症の2つの原因遺伝子における遺伝子変異は見いだされなかった。新たな原因遺伝子の発見が今後の課題である。

E．結論

前額部皮膚生検は、肥厚性皮膚骨膜炎初期型の診断にも有用であった。

F．健康危険情報

なし

G．研究発表

1. 論文発表

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. 2017;44(12):1411-1412.

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(11):1320-1321.

2. 学会発表
なし

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

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, Fujimoto T, Satoh T, Nakazato Y, Ohshima Y, Asahina M, Yokozeki H.	Evaluation of the correlation between severity of acquired idiopathic generalized anhidrosis and quality of life scores.	J Dermatol.	44(7)	747-752.	2017
<u>Tanese K,</u> <u>Niizeki H,</u> <u>Seki A,</u> Nakabayashi K, Nakazawa S, <u>Tokura Y,</u> <u>Kawashima Y,</u> Kubo A, <u>ISHIKO A.</u>	Infiltration of mast cells in pachydermia of pachydermoperiostosis.	J Dermatol	44(11)	1320-1321	2017
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 <i>SLCO2A1</i> gene.	J Dermatol	44	1411-1412	2018
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.	発汗学	24巻1号	22-24	2017
横関 博雄	【押さえておきたい新しい指定難病】特発性後天性全身性無汗症(疾患番号163)	Derma.	257号	48-56	2017
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(疾患番号165)	Derma.	257号	63-72	2017
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号	1445-1452	2017

Shakya P, Pokharel KN, Mlungu de 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	90	21-26	2018
--	--	----------------	----	-------	------