

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27・28・29年度 総合・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 . 総合研究報告	
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 -----	1
新関寛徳	
II . 分担研究報告	
1 . 肥厚性皮膚骨膜炎全国調査による合併症実態調査（重症度判定の策定に向けて）-----	7
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	
○ 参考資料 1 患者調査票 -----	10
2 . 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 - 肥厚性皮膚骨膜炎における多汗症の重症度分類確立に向けて - -----	22
横関博雄、宗次太吉	
3 . 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 -----	27
久松理一、江崎幹宏	
4 . 頭部脳回転状皮膚のMRIに関する研究 -----	29
宮坂実木子	
5 . 肥厚性皮膚骨膜炎の皮膚病変における病理所見の解析 -----	31
種瀬啓士、石河 晃	
III . 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	33
IV . 研究成果の刊行物・別刷 -----	43

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

総合研究報告書

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(指定難病165)は三主徴による診断概念が確立されたものの、治療法も確立されていない。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、合併症に違いがある理由も不明確である。以上を踏まえ、当該研究班の目的は、1) 診療内容の均てん化(診断技術の標準化)、2) 患者集積、3) 診療ガイドラインの策定とした。

それぞれの目的ごとに、以下の検討を行った：1) 1) については、診断基準、重症度判定、患者調査票、プロスタグランジンE2濃度測定、皮膚病理、頭部脳回転状皮膚の画像診断、遺伝子検査。

2) については、全国調査、遺伝子検査。

3) については、7) 発汗異常症の診断基準策定・QOL 調査：非特異性多発性小腸潰瘍症診断基準案の作成：、系統レビューの実施、である。

1) では、診断基準・重症度判定につき、日本皮膚科学会、日本整形外科学会、日本リウマチ学会の承認を得た。患者調査票の改訂を行った。

2) では、全国調査を行ったが、整形外科(リウマチ専門)では患者の診療をしているという回答はなかった。そこで、実際に合併症のひとつである非特異性多発性小腸潰瘍症の遺伝子診断を行っている九州大学医学部(および同症研究班)の協力のもと、患者アンケート調査を準備中である。遺伝子検査は通算31例を涉猟した。

3) ではクリニカルクエスションのひとつである、「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」を行い、有効性について論文が出版された。

以上の成果を元に新しい研究班のもと、小腸潰瘍症のアンケート調査実施および診療ガイドラインの完成を急ぎたい。

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(**指定難病165**)は三主徴による診断概念が確立されたものの、治療法も確立されていない。予防や進行の阻止もできないまま放置される患者が多く、原因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、家族歴のない症例においても早期に(10代で)確定診断可能になった。2次性肥大型骨関節症との鑑別が明確になり、重篤な合併症が1次性であることも明らかになった。完全型、不全型といった臨床亜型の違いも原因遺伝子の違いによるのではなく、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ことも期待される。

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、合併症に違いがある理由も不明確である。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、専門以外の合併症が十分に記載されていないのが現状である。

現在の重症度評価は、遺伝子診断が可能になる前に行った全国調査と当時の文献調査より策定した。しかし上記の問題点を踏まえ、診療の均てん化と遺伝子診断を含め

た確定診断の方法が均一な患者集団における重症度判定の策定が望ましい。

そこで各患者において、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。診断の技術が向上かつ均てん化し、観察しうる患者数がふえることでCQが絞り込まれ診療ガイドラインの作成がなされ、臨床治験のとりくみへの機会が増すことになる。

以上を踏まえ、当該研究班の目的は、1) 診療内容の均てん化(診断技術の標準化)、2) 患者集積、3) 診療ガイドラインの策定とした。

B．研究方法

1) **患者調査票の改訂**:平成22年~平成24年度の研究班において策定した患者調査票を班員でレビューし、改訂した。

2) **全国調査**:整形外科(全国調査1次):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ホームページより日本整形外科学会認定リウマチ医名簿よりランダムに501名に調査依頼状と返信用はがきを郵送した。

非特異性多発性小腸潰瘍症(CNSU)患者へのアンケート調査は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。

3) **プロスタグランジン E2 濃度測定**: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。

4) **皮膚病理、免疫染色**:PDP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。

5) **頭部脳回転状皮膚の画像診断**: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。検討項目は、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, 4)プロスタグランジン合成阻害剤投与後1年でfollow upした患者に対する皮膚の肥厚とCVGの程度を使用前との比較, 皮下組織の信号の程度について比較し, 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。

6) 遺伝子診断: 文章による説明後に同意を得た患者より末梢血を採取し、型通りgenome DNAを抽出、サンガー法によりSLC02A1遺伝子変異を解析、病的変異のみつからなかった症例ではHPGD変異解析を行った。

7) 発汗異常症のQOLと重症度の相関に関する調査: 本症の多汗症を評価するにあたり、指定難病のひとつである、特発性後天性全身性無汗症(AIGA)におけるアンケート調査を行った。調査項目は皮膚疾患のQOL測定に使用されるDermatology Life Quality Index (DLQI) (Cin Exp Dermatol. 1994, 19;210)を使用し、AIGAの重症度判定基準(特発性後天性全身性無汗症診療ガイドライン改訂版、自律神経.2015, 52;352)に基づいて医師が重症度を評価し、AIGAの重症度とQOLの相関関係について検討を行った。同時に、無汗症に特徴的な自覚症状の有無についても確認した。

8) 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。

9) 系統的レビューの実施: 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)

以上の計画では、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針および人を対象とする医学系研究に関する倫理指針を遵守する。

C. 研究結果

1) **診断基準、重症度判定、患者調査票:** 指定難病制度における本症の診断基準・重症度判定については、日本皮膚科学会、日本整形外科学会、日本リウマチ学会において承認を受けた。改訂患者調査票は、本報告書「分担研究報告書、肥厚性皮膚骨膜炎全国調査による合併症実態調査(重症度判定の策定に向けて)」参考資料として添付した。

2) **全国調査:** 全国(1次)調査は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。

非特異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。

3) **プロスタグランジン E2 濃度測定:** 血中、尿中濃度の比較では、尿中濃度が血中よりも病勢と相関する傾向にあった。また、尿中代謝物の比較ではPGE2とPGE-Mはよく相関する。3

例においてNSAID投与期間の尿中PGE-Mを測定しえた。投与によりPGE-M濃度は下がり、中止により上昇した。

4) **皮膚病理**: 前額部の正常皮膚と比較して、肥厚皮膚では、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、肥満細胞の浸潤が程度の差はあるが全症例において認められた。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あった。

5) **頭部脳回転状皮膚の画像診断**: 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。

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。

3例においてNSAID投与1年後にfollow upした。不完全型1例、完全型2例である。前額部の皮膚の肥厚は投与前と比べて0.7-1.3mmの減少が2例に、頭頂部の皮膚肥厚は0.5-1mmほどの減少が見られた。皮膚の凹凸の程度の改善が見られた。

6) **遺伝子検査**: 当科受診あるいは遺伝子診断のみの依頼により遺伝子診断しえた症例は31例であった(前研究班からの通算)。全例厚労省診断基準において確定診断症例であり、完全型22例、不全型9例である。30例はSLCO2A1変異、1例はHPGD変異を検出した。変異の種類は、SLCO2A1では、13種類(nonsense 5種類、missense 6種類、splice異常1種類、欠失変異1種類)、HPGDはsplice異常1種類のホモであった。

7) **発汗異常症のQOL調査**: アンケートを送付した40名中24名より回答を得た(回答率60%、男性13名)、平均年齢は36.3歳(15~75歳)であった。

AIGAの重症度判定基準に基づいて重症度を分類した結果、重症度とDLQIの分布には、相関を認めた。無汗部の面積スコアで分類した場合、無汗部の面積スコアが高いほど、DLQIの障害は強かった。重症度別にDLQIの各指標について分類した場合、中等症以上では、特にレジャー(社会活動、スポーツ)への障害が強いことが明らかとなった。

他の皮膚疾患とAIGA患者[無汗症軽快者(DLQI=0)は除く]とのDLQIを比較すると、AIGA患者のDLQIはアトピー性皮膚炎患者や多汗症患者と同等かそれ以上に障害されていた。

DLQIの各指標別に他の皮膚疾患と比較すると、無汗症では特に日常活動、レジャー(社会活動、スポーツ)において障害が強いことが特徴的であった。

8) **非特異性多発性小腸潰瘍症診断基準案の作成**: 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>)

さらに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特化したカラーアトラスが作成された。

9) **系統レビューの実施**: 「非ステロイド性抗炎症薬の効果」について有効性が検証され、論文化した(Shakya P, et al: J Dermatol Sci, 2018; 90(1):21-26)。

なお、レビューを実施するほど論文がないクリニカルクエスションについてはnarrative reviewを行い、診断の手引きとしてまとめる予定である。

D. 考察

当該研究班の目的として、1) 診療内容の均てん化(診断技術の標準化)、2) 患者集積、3) 診療ガイドラインの策定に分類すると、検討してきた課題は、次のごとく分類される: 1) については、診断基準、重症度判定、患者調査票、プロスタグランジンE2濃度測定、皮膚病理、頭部脳回転状皮膚の画像診断、遺伝子検査。

2) については、全国調査、遺伝子検査。

3) については、7) 発汗異常症の診断基準策定・QOL調査: 非特異性多発性小腸潰瘍症診断基準案の作成: 、系統レビューの実施、である。以上の成果を元に新しい研究班のもと、診療ガイドラインの完成を急ぎたい。

E. 結論

肥厚性皮膚骨膜炎において、1) 診療内容の均てん化(診断技術の標準化)、2) 患者集積、3) 診療ガイドラインの策定を目標とし、診療ガイドラインの準備を行った。小腸潰瘍症アンケートと平行して診療ガイドライン作成を進めて行く。

F . 健康危険情報

特になし

G . 研究発表

1 . 論文発表

Minakawa S, Kaneko T, Niizeki H, Mizukami H, Saito Y, Nigawara T, Kurose R, Nakabayashi K, Kabashima K, Sawamura D: Case of pachydermoperiostosis with solute carrier organic anion transporter family, member 2A1 (SLCO2A1) mutations. J Dermatol. 2015;42(9):908-10.

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. 2015;42(7):710-4.

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 遺伝子へ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 2016; 38:813-816(2016.08)

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.

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 SLCO2A1 gene: a new entity clinically distinct from Crohn's disease. J Gastroenterol. 2018 Jan 8. doi: 10.1007/s00535-017-1426-y.

2 . 学会発表

皆川智子、金子高英、新関寛徳、水上浩哉、斎藤陽子、二川原 健、黒瀬理恵、中林一彦、椛島 健治、中野 創、澤村大輔: SLCO2A1 遺伝子変異が同定された肥厚性皮膚骨膜症の1例. 第42回皮膚かたち研究会、東京、2015.06.21
水上 都、竹内孝子、鎌崎穂高、堤 裕幸、新関寛徳、関 敦仁、工藤 純、西村 玄: ムコ多糖症が疑われ肥厚性皮膚骨膜症と診断された1男児例、第118回日本小児科学会学術集会、大阪、2015.04.19

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

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

特になし
2. 実用新案登録
特になし
3. その他
特になし

**H. 知的所有権の出願・登録状況（予定を
含む）**

1. 特許取得

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

肥厚性皮膚骨膜炎全国調査による合併症実態調査（重症度判定の策定に向けて）

研究分担者	新聞寛徳	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	花島健治	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	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））

研究要旨

肥厚性皮膚骨膜炎の診療内容の均てん化と重症度判定の再評価のため、当該研究班では症例の集積を行い、遺伝子診断および患者調査票による合併症調査を行っている。症例集積においては第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、形成外科あて、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

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）

A. 研究目的

肥厚性皮膚骨膜炎の診療内容の均てん化と重症度判定の再評価のため、当該研究班では症例の集積を行い、個々の症例の遺伝子診断および患者調査票による合併症調査を行っている。症例集積においては、当該疾患の特徴である多彩な合併のため、様々な診療科に依頼をしており、これまで皮膚科、形成外科、小児科に対し、全国調査（1次）を実施した。

当該研究班（平成27～29年度）では、平成27年度に患者調査票の改訂を行い、平成28年度に整形外科に調査を行い、平成29年

度に重篤な合併症である小腸潰瘍症について消化器内科に調査を行う計画が進行中である。

B . 研究方法

1) 整形外科(全国調査1次): 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名に調査依頼状と返信用はがきを郵送した。

2) 非特異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。

(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) 患者調査票の改訂(参考資料1): 平成22-24年度の研究班で作成した患者調査調査票にはCNSUの記入欄がなかったため、追加した。

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。

3) 非特異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。

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た。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に調査票記入を依頼することが効率よくデータベース構築に有用である。

このことを踏まえて、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次調査を行う計画を立案した。現在国立成育医療研究センターおよび九州大学医学部

の倫理審査中である。

E . 結論

希少疾患である当該疾患では、合併症ごとに関連学会と連携を図ることが有用である。最初の試みとして非特異性多発性小腸潰瘍症において消化器内科研究班と連携を行っているので成果を待ちたい。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1. 論文発表

Minakawa S, Kaneko T, Niizeki H, Mizukami H, Saito Y, Nigawara T, Kurose R, Nakabayashi K, Kabashima K, Sawamura D: Case of pachydermoperiostosis with solute carrier organic anion transporter family, member 2A1 (SLCO2A1) mutations. J Dermatol. 2015;42(9):908-10.

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. 2015;42(7):710-4.

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 2016; 38:813-816(2016.08)

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

皆川智子、金子高英、新関寛徳、水上浩哉、斎藤陽子、二川原 健、黒瀬理恵、中林一彦、椛島 健治、中野 創、澤村大輔：
SLCO2A1 遺伝子変異が同定された肥厚性皮膚骨膜症の1例 第42回皮膚かたち研究会、東京、2015.06.21

水上 都、竹内孝子、鎌崎穂高、堤 裕幸、新関寛徳、関 敦仁、工藤 純、西村 玄：ムコ多糖症が疑われ肥厚性皮膚骨膜症と診断された1男児例、第118回日本小児科学会学術集会、大阪、2015.04.19

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

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

参考資料1 患者調査票

<貴院患者コード> _____

<疾患概念>

Q1	太鼓ばち状指 (ばち指)	1. なし 2. あり	
	『2. あり』の場合		
Q2	発症年齢 (不明な場合は 1. に○印)	1. 不明	発症 <input type="text"/> 歳頃
Q3	進行性・活動性の有無	1. なし 2. あり	
Q4	長管骨を主とする骨膜性骨肥厚	1. なし 2. あり	
	『2. あり』の場合		
Q5	診断年齢 (不明な場合は 1. に○印)	1. 不明	診断 <input type="text"/> 歳頃
Q6	進行性・活動性の有無	1. なし 2. あり	
Q7	皮膚肥厚性変化	1. なし 2. あり	
	『2. あり』の場合		
Q8	発症年齢 (不明な場合は 1. に○印)	1. 不明	発症 <input type="text"/> 歳頃
Q9	進行性・活動性の有無	1. なし 2. あり	
Q10	頭部脳回転状皮膚	1. なし 2. あり	
	『2. あり』の場合		
Q11	発症年齢 (不明な場合は 1. に○印)	1. 不明	発症 <input type="text"/> 歳頃
Q12	進行性・活動性の有無	1. なし 2. あり	

<家族歴>

Q13 家族で同症または、疑いのある方はいますか？ 『2. 疑いあり』の方は今回貴施設の患者として、調査票に記載予定です。記載予定の場合はその患者の調査票患者コードを記入してください。

	同症または疑いなし	同症または疑いあり	今回貴施設の患者として、調査票に記載予定				
			記載予定あり (患者コード)	別院通院のため予定なし	死亡のため予定なし	他の理由のため予定なし	
父	1	2	3	コード:	4	5	6
母	1	2	3	コード:	4	5	6
兄	1	2	3	コード:	4	5	6
姉	1	2	3	コード:	4	5	6
弟	1	2	3	コード:	4	5	6
妹	1	2	3	コード:	4	5	6
その他(続柄:)		2	3	コード:	4	5	6
その他(続柄:)		2	3	コード:	4	5	6

Q14 <皮膚症状について> 『2. あり』の場合は発症年齢と進行性・活動性の有無にそれぞれ○印を記入してください。

	なし	あり	不明	『2. あり』の場合	
				発症年齢	進行性・活動性
顔面の脂漏、油性光沢	1	2	3	歳頃	1. なし 2. あり
ざ瘡	1	2	3	歳頃	1. なし 2. あり
脂漏性湿疹	1	2	3	歳頃	1. なし 2. あり
手足の多汗症	1	2	3	歳頃	1. なし 2. あり
脱毛	1	2	3	歳頃	1. なし 2. あり
眼瞼下垂	1	2	3	歳頃	1. なし 2. あり

Q15 皮膚肥厚部位の生検病理 1. なし 2. あり

『2. あり』の場合

Q16 部位

Q17 実施年齢（不明な場合は1.に○印） 1. 不明 生検実施 歳頃

Q18 病理所見 1. 脂腺の増生 2. ムチン沈着 3. 線維化
4. 真皮の浮腫 5. 弾力線維の変性
6. その他

<原因不明の発熱>

Q19 原因不明の発熱 1. なし 2. あり 3. 不明

『2. あり』の場合

Q20 発症年齢 発症 歳頃

Q21 検査所見 血沈 mm(1時間値)
CRP mg/dl

Q22 進行性・活動性の有無 1. なし 2. あり

<関節症状について>

Q23 関節の腫脹 1. なし 2. あり 3. 不明

『2. あり』の場合

Q24 発症年齢 発症 歳頃

Q25 部位

Q26 進行性・活動性の有無 1. なし 2. あり

Q27 正座の可不可 1. できる 2. できない 3. 不明

『2. できない』の場合

Q28 何歳から気づいたか 歳頃から

Q29 骨折歴

1. なし 2. あり

『2. あり』の場合

Q30 骨折時の年齢 歳頃

Q31 関節の痛み

1. なし 2. あり 3. 不明

『2. あり』の場合

Q32 発症年齢 発症 歳頃

Q33 いつ痛むか (複数回答可)

1. 安静時 2. 運動時 3. 不明

Q34 進行性・活動性の有無

1. なし 2. あり

Q35 関節水腫

1. なし 2. あり 3. 不明

『2. あり』の場合

Q36 発症年齢 発症 歳頃

Q37 部位

Q38 進行性・活動性の有無

1. なし 2. あり

Q39 関節の熱感

1. なし 2. あり 3. 不明

『2. あり』の場合

Q40 発症年齢 発症 歳頃

Q41 部位

Q42 診断法

Q43 進行性・活動性の有無

1. なし 2. あり

Q44 関節生検

1. なし 2. あり 3. 不明

『2. あり』の場合

Q45 実施年齢 (不明な場合は 1. に○印) 1. 不明 実施 歳頃

Q46 部位

Q47 関節鏡所見

Q48 <貧血>

1. なし	2. あり	3. 不明
-------	-------	-------

『2. あり』の場合

Q49 発症年齢

発症 歳頃

Q50 原因

1. 本症
2. 本症以外 (病名 : <input type="text"/>)
3. 不明

Q51 Hb

Hb

Q52 Hct

Hct %

Q53 進行性・活動性の有無

1. なし	2. あり
-------	-------

Q54 <胃潰瘍・十二指腸潰瘍>

1. なし	2. あり	3. 不明
-------	-------	-------

『2. あり』の場合→Q96 小腸潰瘍症必見

Q55 発症年齢

発症 歳頃

Q56 検査法

1. 上部消化管造影	2. 内視鏡
------------	--------

Q57 所見

1. 胃粘膜巨大皺壁なし
2. 胃粘膜巨大皺壁あり
3. その他 (<input type="text"/>)

Q58 進行性・活動性の有無

1. なし	2. あり
-------	-------

Q59 胃がん発症

1. なし	2. あり	3. 不明
-------	-------	-------

『2. あり』の場合

Q60 発症年齢

発症 歳頃

Q61 <低カリウム血症・Bartter 症候群>

1. なし	2. あり	3. 不明
-------	-------	-------

『2. あり』の場合

Q62 発症年齢

発症 歳頃

Q63 血清カリウム値

mEq/l

Q64 血清レニン値

ng/ml/h

Q65 血清 aldosterone

ng/dl

Q66 血圧 (収縮期)

Q67 血圧 (拡張期)

Q68 進行性・活動性の有無

1. なし	2. あり
-------	-------

<身長・体重>

Q69 身長

. cm

Q70 体重

. kg

<精神神経症状>

Q71 思考力減退

1. なし	2. あり	3. 不明
-------	-------	-------

『2. あり』の場合

Q72 発症年齢

発症 歳頃

Q73 自律神経症状

1. なし	2. あり	3. 不明
-------	-------	-------

『2. あり』の場合

Q74 発症年齢

発症 歳頃

Q75 精神症状

1. なし	2. あり	3. 不明
-------	-------	-------

『2. あり』の場合

Q76 発症年齢

発症 歳頃

Q77 診断名

<input type="text"/>

Q78 学習障害	1. なし 2. あり 3. 不明		
『2. あり』の場合 { Q79 発症年齢	発症		歳頃
Q80 注意欠陥・多動	1. なし 2. あり 3. 不明		
『2. あり』の場合 { Q81 発症年齢（不明な場合は1.に○印） { Q82 進行性・活動性の有無	1. 不明	発症	
	1. なし 2. あり		
<その他の症状>			
Q83 頭蓋骨癒合不全	1. なし 2. あり 3. 不明		
『2. あり』の場合 { Q84 検査法			
Q85 動脈管開存	1. なし 2. あり 3. 不明		
『2. あり』の場合 { Q86 手術の有無	1. なし 2. あり 3. 不明		
Q87 女性化乳房	1. なし 2. あり 3. 不明		
『2. あり』の場合 { Q88 発症年齢 { Q89 進行性・活動性の有無	発症		歳頃
	1. なし 2. あり		
Q90 粗毛症	1. なし 2. あり 3. 不明		
『2. あり』の場合 { Q91 発症年齢 { Q92 進行性・活動性の有無	発症		歳頃
	1. なし 2. あり		

Q93 易疲労性	1. なし	2. あり	3. 不明
『2. あり』の場合			
Q94 発症年齢	発症	<input type="text"/>	歳頃
Q95 進行性・活動性の有無	1. なし	2. あり	
Q96 小腸潰瘍症	1. なし	2. あり	3. 不明
『2. あり』の場合			
Q97 発症年齢 (不明な場合は 1. に○印)	1. 不明	発症	<input type="text"/> 歳頃
Q98 進行性・活動性の有無	1. なし	2. あり	
Q99 消化管検査 (内容:)	1. なし	2. あり	
『2. あり』の場合			
Q100 実施時年齢 (不明な場合は 1. に○印)	1. 不明	<input type="text"/>	歳頃
Q101 所見	<input type="text"/>		
Q102 その他 (内容:)	1. なし	2. あり	
『2. あり』の場合			
Q103 発症年齢 (不明な場合は 1. に○印)	1. 不明	発症	<input type="text"/> 歳頃
Q104 進行性・活動性の有無	1. なし	2. あり	

<治療内容> 以下の治療を行ったかお答えください。『2. あり』の場合は開始年齢と治療効果についてそれぞれ○印を記入してください。

Q105 全身療法

	該当投与有無 (どちらかに○印)
ヒト胎盤抽出物	1. なし 2. あり
コルヒチン	1. なし 2. あり
NSAIDs	1. なし 2. あり

開始年齢	治療効果 (いずれかに○印)
歳頃	1. 著効 2. 有効 3. 不変 4. 悪化
歳頃	1. 著効 2. 有効 3. 不変 4. 悪化
歳頃	1. 著効 2. 有効 3. 不変 4. 悪化

Q106 関節症状に対する治療

	該当治療有無 (どちらかに○印)
手術(滑膜除去術)	1. なし 2. あり
副腎皮質ステロイド薬局注	1. なし 2. あり
Bisphosphonateの投与	1. なし 2. あり
tamoxifen citrateの投与	1. なし 2. あり
対症療法 薬剤名: ()	1. なし 2. あり

開始年齢	治療効果 (いずれかに○印)
歳頃	1. 著効 2. 有効 3. 不変 4. 悪化
歳頃	1. 著効 2. 有効 3. 不変 4. 悪化
歳頃	1. 著効 2. 有効 3. 不変 4. 悪化
歳頃	1. 著効 2. 有効 3. 不変 4. 悪化
歳頃	1. 著効 2. 有効 3. 不変 4. 悪化

Q107 胃粘膜症状に対する治療

	該当治療有無 (どちらかに○印)
H2-blocker	1. なし 2. あり
制酸剤	1. なし 2. あり
鎮痙剤	1. なし 2. あり
その他の治療 薬剤名: ()	1. なし 2. あり

開始年齢	治療効果 (いずれかに○印)
歳頃	1. 著効 2. 有効 3. 不変 4. 悪化
歳頃	1. 著効 2. 有効 3. 不変 4. 悪化
歳頃	1. 著効 2. 有効 3. 不変 4. 悪化
歳頃	1. 著効 2. 有効 3. 不変 4. 悪化

Q108 脂漏、ざ瘡に対する治療

	該当治療有無 (どちらかに○印)
ミノサイクリン投与	1. なし 2. あり
ビタミンB2, B6の投与	1. なし 2. あり
抗生物質含有外用薬の 使用	1. なし 2. あり
アダバレンの使用	1. なし 2. あり

開始年齢	治療効果 (いずれかに○印)
歳頃	1. 著効 2. 有効 3. 不変 4. 悪化
歳頃	1. 著効 2. 有効 3. 不変 4. 悪化
歳頃	1. 著効 2. 有効 3. 不変 4. 悪化
歳頃	1. 著効 2. 有効 3. 不変 4. 悪化

皮膚肥厚・脳回転状皮膚に対する治療

Q109 形成術 (除皺術)

1. なし 2. あり

『2. あり』の場合

Q110 発症年齢

発症

歳頃

Q111 治療効果

1. 著効 2. 有効 3. 不変 4. 悪化

Q112 部位

Q113 観察期間

発熱・全身倦怠感・その他合併症に対する治療

Q114 副腎皮質ステロイドの全身投与

1. なし 2. あり

『2. あり』の場合

Q115 年齢

投与 歳頃

Q116 薬剤名

Q117 治療効果

1. 著効 2. 有効 3. 不変 4. 悪化

Q118 投与量（該当するもののみ記入）

mg/kg/day

Q119 投与期間（該当するもののみ記入）

年

月

日

<長期にわたる疾患の状況>

Q120 発症年齢（不明な場合は1.に○印）

1. 不明

発症 歳頃

Q121 貴施設初診年齢（満年齢）

歳

Q122 貴診療科初診年齢（満年齢）

歳

Q123 現在の年齢（満年齢）

歳

Q124 記載年月日

年 月 日

Q125 進行・活動性の病変（自由記載）

--

Q126 進行・活動性がない病変（自由記載）

--

<過去の学会発表・症例報告論文>

Q127 過去の学会発表・症例報告論文

1. なし	2. あり	3. 準備中
-------	-------	--------

『2. あり』の場合

Q128 著者名

--

Q129 題名

--

Q130 雑誌名

	刊数
--	----

Q131 ページ

～	ページ
---	-----

Q132 発行年

	年発行
--	-----

学会報告の場合

Q133 演者名

--

Q134 題名

--

Q135 学会名

--

Q136 記載年月日

	年		月
--	---	--	---

Q137 発表都市

--

以上になります。過去 1989 年以降の本邦論文リストは肥厚性皮膚骨膜炎ホームページ

(<http://www.pdp-irp.org/>) をご覧ください。ありがとうございました。

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

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

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
- 肥厚性皮膚骨膜炎における多汗症の重症度分類確立に向けて -

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

研究要旨 特発性後天性全身性無汗症(AIGA)とは、温熱環境下や運動時の全身の発汗が後天的に障害されるために、うつ熱や熱中症を生じる疾患である。またコリン性蕁麻疹を生じるため、日常生活に与える影響が大きい、その実態は十分把握されていない。そこで今回我々は、AIGAの重症度とQOLの相関について調査を行った。2014年以降、当科でAIGAと診断し入院加療を行った患者を対象とし、そのうち24名より回答を得た。QOL評価にはDLQIを用い、発汗試験を基にした重症度評価も合わせて行った。

調査の結果、無汗部面積のスコアが高い群ほどQOLの障害が大きく、特に社会活動やスポーツに大きな障害を認めた。また、AIGAのQOL障害はコリン性蕁麻疹よりも無汗部の面積による影響が大きいと考えられた。他の皮膚疾患とDLQIを比較したところ、AIGA患者のQOLはアトピー性皮膚炎患者と同等以上に障害されている可能性が考えられた。また、日中の外出を控えている患者が多いことなど、日常活動が制限されている実態も明らかになった。AIGAは外出制限やうつ熱/コリン性蕁麻疹に伴う身体的な苦痛などの点で、従来考えられていたよりも広範に日常生活に支障をきたしていることが示唆された。

A. 研究目的

肥厚性皮膚骨膜炎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考えられる。

特発性後天性全身性無汗症(AIGA)とは、温熱環境下や運動時の全身の発汗が後天的に障害されるために容易にうつ熱や熱中症を生じる疾患である。また全身にチクチクした疼痛を主とするコリン性蕁麻疹を生じるため、日常生活や仕事に与える影響が大きいと考えられてきたが、実際にどの程度の影響を与えているのかを調査した報告はこれまでにない。

また、疾患そのものの認知度が低いため、該当する患者であっても、自身が無汗症であると認識をしていないこともあり、治療開始が遅れてしまうこともしばしば起こっている。したがって、無汗症の症状で学校生活や社会生活に対して大きく支障をきたしているものの、無汗症と診断されないまま、不自由な生活を送っている患者は潜在的に多数存在すると考えられている。この

ようなことから、学校や職場、行政、また医療現場においても無汗症に対する理解が進んでいないのが現状である。

そこで今回我々は、AIGAの重症度とQOLの相関関係について調査し、無汗症患者の実態を明らかにするとともに、無汗症の疾患概念についても検討を行った。

B. 研究方法

2014年以降東京医科歯科大学皮膚科でAIGAと診断し入院加療を行った患者に、2015年8月にアンケートを送付した。

調査項目は皮膚疾患のQOL測定に使用されるDermatology Life Quality Index (DLQI) (Cin Exp Dermatol. 1994, 19; 210)を使用し、AIGAの重症度判定基準(特発性後天性全身性無汗症診療ガイドライン改訂版、自律神経. 2015, 52; 352)に基づいて医師が重症度を評価し、AIGAの重症度とQOLの相関関係について検討を行った。同時に、無汗症に特徴的な自覚症状の有無についても確認した。

(倫理面への配慮)

被験者には本研究の主旨を説明したうえで調査に同意頂ける方は、回答を返送して頂くという方式とした。本研究は東京医科歯科大学医学部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

アンケートを送付した40名中24名より回答を得た(回答率60%)。男女比は、男性13名、女性11名で、平均年齢は36.3歳(15~75歳)であった。

AIGAの重症度判定基準に基づいて重症度を分類した結果、中等症以上でDLQIが強く障害されていた。また、中等症と重症のDLQIは同程度に障害されていた。(図1)重症度とDLQIの分布には、相関を認めた。(図2)

無汗部の面積スコアで分類した場合、無汗部の面積スコアが高いほど、DLQIの障害は強かった。(図3)しかし、蕁麻疹スコアで分類した場合には、蕁麻疹スコアが高い患者ではDLQIの障害も強いが、蕁麻疹スコアが0であってもDLQIの障害は低値とならなかった。(図4)

重症度別にDLQIの各指標について分類した場合、中等症以上では、特にレジャー(社会活動、スポーツ)への障害が強いことが明らかとなった。(図5)

他の皮膚疾患とAIGA患者[無汗症軽快者(DLQI=0)は除く]とのDLQIを比較すると、AIGA患者のDLQIはアトピー性皮膚炎患者や多汗症患者と同等かそれ以上に障害されていた。(図6)

図1.AIGA重症度とDLQI

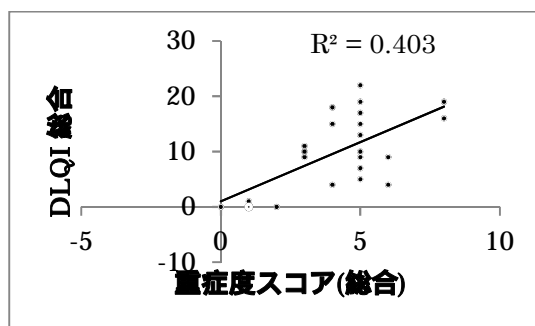


図2. AIGA重症度とDLQIの分布

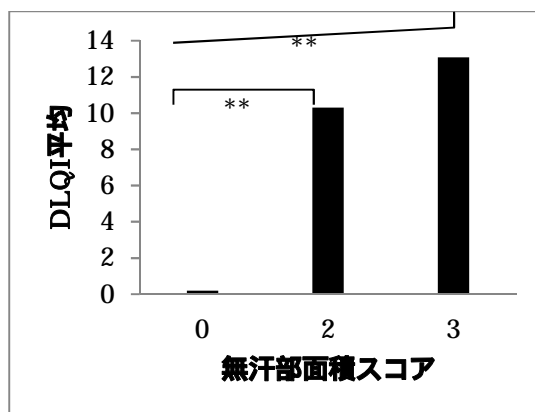


図3.無汗部面積スコアとDLQI

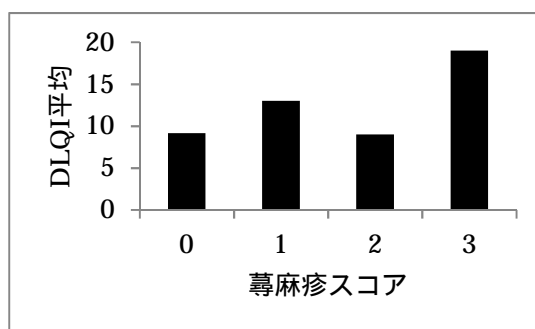


図4.蕁麻疹スコアとDLQI

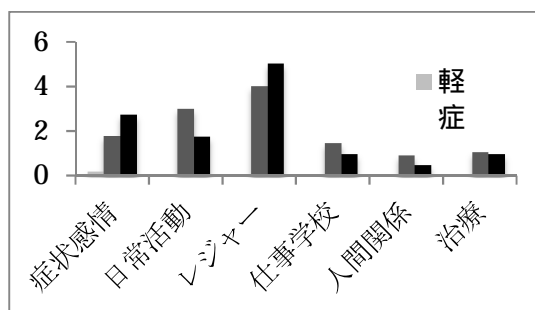
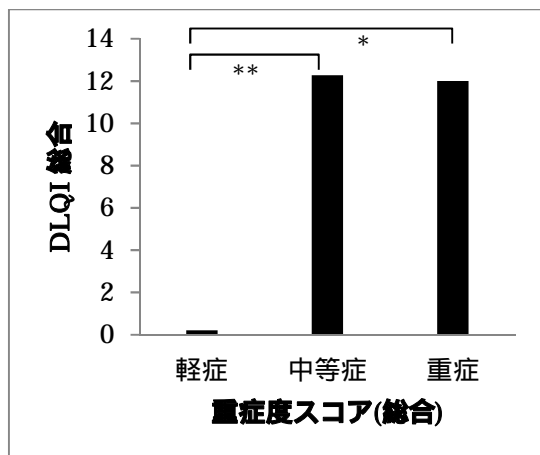


図5.重症度別に分類したDLQI各指標

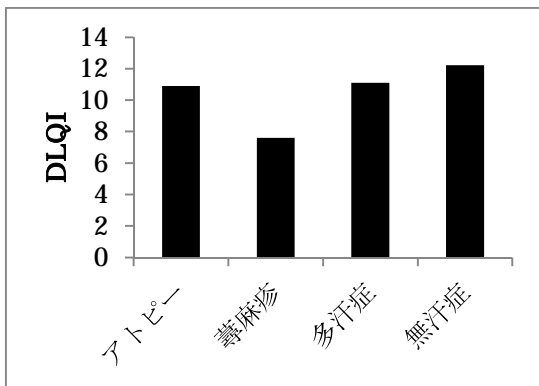


図6.他の皮膚疾患とのDLQI比較(内小保理、他、日皮会誌 120:45,2010、Scholthammer M, Br J Dermatol. 2015 epub.より一部引用し作成)

DLQIの各指標別に他の皮膚疾患と比較すると、無汗症では特に日常活動、レジャー(社会活動、スポーツ)において障害が強いことが特徴的であった。(図7)

熱中症の既往は24例中22例(91.6%)であり頻度が高かった。(図8)

無汗症に特徴的な症状の有無について調査したところ、日中の外出を控えるようになった(89.5%)、外出時に霧吹きや保冷剤を携帯している(66.7%)、運動ができなくなった(63.2%)という回答が多くみられた。

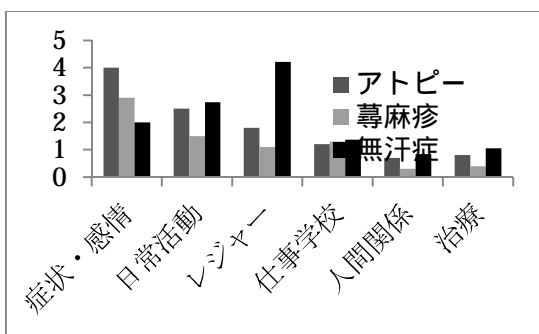


図7.他の皮膚疾患とのDLQI各項目の比較(内小保理、他、日皮会誌 120より一部引用し作成)

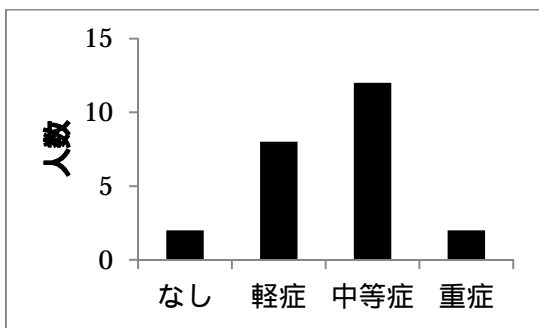


図8.熱中症の既往

D. 考察

AIGAは、後天的に全身の無汗を生じる疾患であり、運動や温熱負荷において、容易にうつ熱や熱中症を生じる疾患である。患者は、夏季の外来受診が大変つらいことや、運動や寒暖差によってもコリン性蕁麻疹を生じるため、学業や仕事に支障があるということをしばしば訴えるが、実際にAIGA患者のQOLを調査した報告はこれまでになかった。そこで今回我々は、AIGA患者のQOL障害の実態を明らかにするため、AIGAの重症度とQOLの相関関係について調査を行った。

AIGAの重症度とDLQIを比較した結果、中等症以上でDLQIの障害は高度であった。(図1)また、無汗部の面積スコアで分類した場合、無汗部の面積スコアが高いほど、DLQIの障害は強かった。(図3)これらの結果は、従来考えられてきたように、無汗部の面積が広いほど、QOLが障害が強いということに合致するものと考えた。

一方、蕁麻疹スコアで分類した場合には、蕁麻疹スコアが高い患者はDLQIの障害も強いが、蕁麻疹スコアが0であってもDLQIの障害は低くならなかった。(図4)よってAIGAのQOL障害は、コリン性蕁麻疹がなくても障害が強い場合があり、さらにAIGAのQOL障害はコリン性蕁麻疹の有無よりも、無汗部の面積による影響が大きいものと推察した。

他の皮膚疾患とのDLQIの比較では、AIGA患者のDLQIはアトピー性皮膚炎患者と同等以上に障害されていた(図6)。DLQIを各指標別にみると、AIGAでは特に日常活動、社会活動、スポーツにおいて障害が強いことが明らかとなった。(図7)また、無汗症に特徴的な症状の有無について調査したところ、日中の外出を控えるようになったという回答が最も多く、これらはAIGA患者の活動制限の実態を示すものと考えた。

これまではAIGA患者では、うつ熱を生じるため夏季の運動が制限されるという考えはあったが、今回の調査ではそれ以上に外出まで制限されていることが示され、日常生活に大きな支障をきたしていることが明らかとなった。

E . 結論

AIGA は外出制限やうつ熱/コリン性蕁麻疹に伴う身体的な苦痛などの点で、従来考えられていたよりも広範に日常生活に支障をきたしていることが示唆された。

F . 健康危険情報

特になし

G . 研究発表

論文発表 (平成 27 年度)

1. 藤本 智子, 横関 博雄: 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 Journal of Environmental Dermatology and Cutaneous Allergology (1882-0123)9 巻 4 号 Page238-242(2015.10)
2. 藤本 智子, 横関 博雄, 片山 一郎, 金田 眞理, 室田 浩之, 田村 直俊, 菅野 範英, 吉岡 洋, 玉田 康彦, 四宮 滋子, 岩瀬 敏, 犬飼 洋子, 原発性局所多汗症診療ガイドライン策定委員会: 日本皮膚科学会ガイドライン 原発性局所多汗症診療ガイドライン 2015 年改訂版 日本皮膚学会誌 125:1379-1400(2015.06)

学会発表

1. Cold induced hyperhidrosis associated with hyper IgE syndrome (Munetsugu.T, Fujimoto.T, Shibama.S, et al.) 23rd world congress of dermatology, 2015 年 6 月 8 日 ~ 13 日
2. Cold induced hyperhidrosis associated with hyper IgE syndrome (Munetsugu.T, Fujimoto.T, Shibama.S, et al.) International summer academy 2015, 2015 年 7 月 28 日 ~ 31 日
3. 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 (宗次太吉、藤本智子、横関博雄) 日本発汗学会総会、2015 年 8 月 28 日、29 日
4. 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 (宗次太吉、藤本智子、横関博雄) 日本皮膚科学会中部支部学術大会、2015 年 10 月 31 日 ~ 11 月 1 日

論文発表 (平成28年度)

1. Munetsugu T, Igawa K, Fujimoto T, Shibama S, Nishizawa A, Yokozeki H. Cold-induced hyperhidrosis: possible association with hyper-IgE syndrome. J Dermatol. 2016 Oct 25.

2. Kato K, Namiki T, Yokozeki H. Acquired anhidrosis in a case of autoimmune autonomic ganglionopathy. J Dermatol. 2016 Oct 24.
3. 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.

学会発表

1. 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
2. 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
3. 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
4. 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
5. 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)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

論文発表 (平成29年度)

1. 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. 2017 Jul;44(7):747-752.
2. 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
(1340-4423)24巻1号 Page22-24(2017.04)

3. 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)(解説/特集) Derma. (1343-0831)257号 Page48-56(2017.05)

学会発表

1. 小見川 知佳, 端本 宇志, 古屋 亜衣子, 宗次 太吉, 花房 崇明, 藤本 智子, 並木 剛, 井川 健, 横関 博雄:東京医科歯科大学皮膚科を受診した外胚葉形成不全症患者の統計と検討．第116回日本皮膚科学会総会 2017年6月2-4日 仙台市
2. 小見川 知佳, 端本 宇志, 古屋 亜衣子, 宗次 太吉, 花房 崇明, 藤本 智子, 並木 剛, 井川 健, 横関 博雄:東京医科歯科大学皮膚科を受診した外胚葉形成不全症患者の統計と検討(会議録) 第25回日本発汗学会総会 2017年7月28-29日 川越市
3. 若佐 卓矢, 端本 宇志, 花房 崇明, 並木 剛, 横関 博雄:簡易サウナを用いた汗検体採取が嚢胞性線維症の診断に有用であった1例(会議録/症例報告) 第25回日本発汗学会総会

2017年7月28-29日 川越市

4. 小見川 知佳, 野老 翔雲, 古屋 亜衣子, 宗次 太吉, 宇賀神 つかさ, 藤本 智子, 並木 剛, 横関 博雄:無汗性外胚葉形成不全症のアレルギー疾患合併についての検討(会議録) 第47回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会・第41回皮膚脈管・膠原病研究会 2017年12月8-10日 鹿児島市
5. 野老 翔雲, 西田 真紀子, 並木 剛, 横関 博雄:特発性後天性全身性無汗症(AIGA)を契機に発症したアトピー性皮膚炎の1例(会議録/症例報告) 第47回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会・第41回皮膚脈管・膠原病研究会 2017年12月8-10日 鹿児島市

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

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 久松理一 杏林大学医学部第三内科学 教授

研究協力者 江崎幹宏 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 SLCO2A1 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 SLCO2A1 (CEAS) が提唱された。SLCO2A1 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 SLCO2A1 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 SLCO2A1 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 SLCO2A1 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 SLCO2A1 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。SLCO2A1 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。SLCO2A1 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 SLCO2A1(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 SLCO2A1 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と思われる。

E . 結論

非特異性多発性小腸潰瘍症が SLCO2A1 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 の定義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) 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 SLCO2A1 gene: a new entity clinically distinct from Crohn's disease. *J Gastroenterol.* 2018 Jan 8. doi: 10.1007/s00535-017-1426-y.
- 2) Hosoe N, Ohmiya N, Hirai F, Umeno J, Esaki M, Yamagami H, Onodera K, Bamba S, Imaeda H, Yanai S, Hisamatsu T, Ogata H, Matsumoto T; CEAS atlas group. Chronic enteropathy associated with SLCO2A1 gene (CEAS) - Characterization of an enteric disorder to be

considered in the differential diagnosis of Crohn's disease.

J Crohns Colitis. 2017 Oct 1;11(10):1277-1281. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx068.

3) 8. 久松理一, 關 里和

『非特異性多発性小腸潰瘍症/CEAS-遺伝子異常と類縁疾患』

主題研究 1 . SLCO2A1 の機能とその異常

胃と腸 2017 52 巻 第 11 号 p1453-1457 医学書院

2. 学会発表

1) Hisamatsu T, Umeno J, Matsumoto T.

Identification of a novel disease entity, chronic enteropathy associated with SLCO2A1 (CEAS). The 10th International Gastrointestinal Consensus Symposium. Feb 17, 2017. Nagoya, Japan

2) 細江直樹、緒方晴彦、長沼 誠、金井隆典、久松理一、大宮直木、安川重義、平井郁仁、田邊 寛、岩下明德、平野敦士、梅野淳嗣、江崎幹宏、松本主之 chronic enteropathy associated with SLCO2A1 gene (CEAS)の胃粘膜病変の内視鏡像と病理学的な特徴の解明 厚生労働科学研究費難治性疾患等政策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」平成 29 年度第 2 回総会 2018 年 1 月 18-19 日 コンgresクエア日本橋

3) 松本主之、久松理一、江崎幹宏、平井郁仁、梅野淳嗣、平野敦士、梁井俊一、川崎啓祐、中村昌太郎、緒方晴彦、細江直樹、大宮直木、渡辺憲治、小林 拓、日比紀文 CEAS の全国集計と遺伝子解析に関する研究 厚生労働科学研究費難治性疾患等政策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」平成 29 年度第 1 回総会 2017 年 7 月 19-20 日 TKP 品川カンファレンスセンター

4) 細江直樹、緒方晴彦、長沼 誠、金井隆典、久松理一、大宮直木、安川重義、平井郁仁、田邊 寛、岩下明德、平野敦士、梅野淳嗣、江崎幹宏、松本主之 chronic enteropathy associated with SLCO2A1 gene (CEAS)の胃粘膜病変の内視鏡像と病理学的な特徴の 解明 厚生労働科学研究費難治性疾患等政策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」平成 29 年度第 1 回総会 2017 年 7 月 19-20 日 TKP 品川カンファレンスセンター

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

頭部脳回転状皮膚の MRI に関する研究

研究分担者 宮坂実木子 国立成育医療研究センター 放射線診療部診断科 医長

研究要旨

肥厚性皮膚骨膜炎の一症状である頭部脳回転状皮膚(CVG)の客観的評価のために、頭部 MRI を用いて、皮膚の肥厚、脳回転状皮膚の有無、しわの深さについて検討する。診断の均てん化、治療効果の判定に寄与するかどうか期待される。

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。今年度においては、プロスタグランジン合成阻害剤投与後にフォローされた患者に対しての CVG の変化と皮下組織の変化について検討を加えた。

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。検討項目は、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、4)プロスタグランジン合成阻害剤投与後 1 年で follow up した患者に対する皮膚の肥厚と CVG の程度を使用前との比較、皮下組織の信号の程度について比較し、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。4)1 年後に follow up した症例は 3 例で不完全型 1 例、完全型 2 例である。前額部の皮膚の肥厚は投与前と比べて 0.7-1.3mm の減少が 2 例に、頭頂部の皮膚肥厚は 0.5-1mm ほどの減少が見られた。皮膚の凹凸の程度の改善が見られた。皮膚及び皮下組織は、T1 強調画像では 5 層に認められる。表面から 3 層目に相当する部分が相対的に最も肥厚してみえるが、CVG の grade とは相関はなさそうであった。この層構造が皮脂腺の肥厚や線維化を反映している可能性はある。

D . 考察

CVG の有無は頭部 MRI で確認可能で、CVG の診断に有用で、前額部皮膚の grade の状態と CVG の皮膚の凹凸の程度とは相関性が見られないため、PDP の診断基準の重症度判定に MRI は必要と考えられる。治療後、皮膚の肥厚や凹凸の差にはわずかに改善が見られ、MRI は、治療効果判定にも用いることができるかもしれない。また、通常に比して、皮膚および皮下組織の層構造が T1 強調画像で比較的明瞭に確認でき、今後、病理所見と比較検討することによって、病態の把握ができるかもしれない。

E . 結論

前額部のしわの程度と必ずしも相関性がない点も考慮し、CVG の診断には、頭部 MRI が必要と思われる。また、治療効果判定としての可能性もあると考えられる。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

参考文献

- 1) Tanese K, et al: Pathological characterization of pachydermia in pachydermoperiostosis, J of Dermatology 2015; 42: 710-714
- 2) Okamoto K, et al.: MRI in essential primary cutis verticis gyrata. Neuroradiology 2001; 43: 841-844
- 3) Alorainy IA.: Magnetic resonance imaging of cutis verticis gyrata. JCAT,

2008; 32: 11-123

4) Nakahigashi K, et al: Prostaglandin E2 increase in pachydermoperiostosis without 15-hydroprostaglandidehydrogenase mutations. Acta Derm Venereol, 2013; 93: 118-119

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

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）

A. 研究目的

肥厚性皮膚骨膜炎（PDP）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。

B. 研究方法

PDP 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。

C. 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。

D. 考察

PDP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、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。

E. 結論

PDP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。

F. 研究発表

1. 論文発表

2. 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. 2015;42:710-4.

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. 2017;44:1320-1321

4. 学会発表

なし

G. 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

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
新井勝大	小児の消化性潰瘍	金澤一郎・永井良三(総編集) 浅利靖・有賀徹・石川三衛・石橋俊・伊藤雅章・太田伸生・尾崎紀夫・小澤敬也・門田淳一・古森公浩・高山忠利・巽浩一郎・玉井和哉・筒井裕之・富永悌二・根木昭・原寿郎・深川雅史・堀江重郎・三浦総一郎・水澤英洋・水沼英樹・持田智・山本一彦・吉原俊雄(責任編集)	今日の診断指針	医学書院	東京	2015	1933-1935

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
Minakawa S, Kaneko T, Niizeki H, Mizukami H, Saito Y, Nigawara T, Kurose R, Nakabayashi K, Kabashima K, Sawamura D.	Case of pachydermoperiostosis with solute carrier organic anion transporter family, member 2A1 (SLCO2A1) mutations.	J Dermatol.	42(9)	908-910	2015
Tatsuno K, Fujiyama T, Yamaguchi H, Waki M, Tokura Y.	TSLP directly interacts with skin-homing Th2 cells highly expressing its receptor to enhance IL-4 production in atopic dermatitis.	J Invest Dermatol	135	3017-3024	2015

<p><u>Tanese K.</u> <u>Niizeki H, Seki</u> A, Otsuka A, <u>Kabashima K.</u> <u>Kosaki K.</u> <u>Kuwahara M.</u> <u>Miyakawa S.</u> <u>Miyasaka M.</u> <u>Matsuoka K.</u> <u>Okuyama T.</u> Shiohama A, Sasaki T, <u>Oh J, Amagai M.</u> <u>Ishiko A</u></p>	Pathological characterization of pachydermia in pachydermoperiostosis.	J Dermatol.	42(7)	710-714	2015
Hashimoto M, Yamazaki T, Hamaguchi M, Morimoto T, Yamori M, Asai K, Isobe Y, Furu M, Ito H, Fujii T, Terao C, Mori M, Matsuo T, Yoshitomi H, Yamamoto K, Yamamoto W, Bessho K, Mimori T	Periodontitis and Porphyromonas gingivalis in Preclinical Stage of Arthritis Patients.	PLoS One	10(4)	e0122121	2015
<u>Kamei K.</u> Yamaguchi K, Sato M, Ogura M, Ito S, Okada T, Wada S, Sago H.	Successful treatment of severe rhesus D-ircompatible pregnancy with repeated double-filtration plasmapheresis.	J Clin Apher.	30(5)	305-307	2015
<u>Kamei K.</u> Nakanishi K, Ito S, Ishikura K, Hataya H, Honda M, Nozu K, Iijima K, Shima Y, Yoshikawa N; Japanese Pediatric IgA Nephropathy Treatment Group.	Risk factors for persistent proteinuria after a 2-year combination therapy for severe childhood IgA nephropathy.	Pediatr Nephrol.	30(6)	961-967	2015

<p>Terao C, Ohmura K, Kochi Y, Ikari K, Okada Y, Shimizu M, Nishina N, Suzuki A, Myouzen K, Kawaguchi T, Takahashi M, Takasugi K, Murasawa A, Mizuki S, Iwahashi M, Funahashi K, Natsumeda M, Furu M, Hashimoto M, Ito H, Fujii T, Ezawa K, Matsubara T, Takeuchi T, Kubo M, Yamada R, Taniguchi A, Yamanaka H, Momohara S, Yamamoto K, <u>Mimori T</u>, Matsuda F.</p>	<p>Takayasu arteritis and ulcerative colitis –high concurrence ratio and genetic overlap.</p>	<p>Arthritis Rheumatol.</p>	<p>67(8)</p>	<p>2226-2232</p>	<p>2015</p>
<p>Umeno J, <u>Hisamatsu T</u>, Esaki M, Hirano A, Kubokura N, Asano K, Kochi S, Yanai S, Fuyuno Y, Shimamura K, Hosoe N, Ogata H, Watanabe T, Aoyagi K, Ooi H, Watanabe K, Yasukawa S, Hirai F, Matsui T, Iida M, Yao T, Hibi T, Kosaki K, Kanai T, Kitazono T, Matsumoto T.</p>	<p>A Hereditary Enteropathy Caused by Mutations in the SLCO2A1 Gene, Encoding a Prostaglandin Transporter.</p>	<p>PLoS Genetics</p>	<p>11(11):</p>	<p>e1005581.</p>	<p>2015</p>

Kamei K, Takahashi M, Fuyama M, Saida K, Machida H, Sato M, Ogura M, Ito S.	Rituximab-associated agranulocytosis in children with refractory idiopathic nephrotic syndrome: case series and review of literature.	Nephrol Dial Transplant.	30(1)	91-96	2015
藤本 智子, 横関 博雄 .	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	Journal of Environmental Dermatology and Cutaneous Allergy (1882-0123)	9(4)	238-242	2015
藤本 智子, 横関 博雄, 片山 一朗, 金田 眞理, 室田 浩之, 田村 直俊, 菅野 範英, 吉岡 洋, 玉田 康彦, 四宮 滋子, 岩瀬 敏, 犬飼 洋子 .	日本皮膚科学会ガイドライン 原発性局所多汗症診療ガイドライン 2015年改訂版	日本皮膚科学会雑誌 (0021-499X)	125巻7号	Page1379-1400	2015
Shiohama A, Sasaki T, Sato S, Sakabe J, Ito T, Isoda H, Zenke Y, Nakano T, Maeda T, <u>Ishiko A,</u> <u>Kabashima K,</u> <u>Tokura Y,</u> Mitsuhashi Y, Amagai M, Kubo A.	Identification and Characterization of a Recessive Missense Mutation p.P277L in SERPINB7 in Nagasaki-Type Palmoplantar Keratosis.	J Invest Dermatol.	136(1)	325-8	2016 Jan;
Nakazawa S, Mori T, Ito T, <u>Tokura Y.</u>	Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting oedema syndrome with oedematous skin histopathologically characterized by granulomatous change.	Br J Dermatol.		doi: 10.1111/bjd.14513. [Epub ahead of print]	2016 Mar 6.

Asai J, Hirakawa S, Sakabe J, Kishida T, Wada M, Nakamura N, Takenaka H, Mazda O, Urano T, Suzuki-Inoue K, <u>Tokura Y,</u> Kato H N.	Platelets Regulate the Migration of Keratinocytes via Podoplanin/CLEC-2 Signaling during Cutaneous Wound Healing in Mice.	Am J Pathol.	186(1)	101-8	2016
Nomura T, Kato H, Yamamoto Y, Miyachi Y, <u>Kabashima K.</u>	Eosinophilic pustular folliculitis: A published work-based comprehensive analysis of therapeutic responsiveness.	J Dermatol.		doi: 10.1111/1346-8138.13287. [Epub ahead of print]	2016
Horimukai K, Morita K, Narita M, Kondo M, <u>Kabashima S,</u> <u>Inoue E,</u> Sasaki T, <u>Niizeki H,</u> Saito H, Matsumoto K, Ohya Y.	Transepidermal water loss measurement during infancy can predict the subsequent development of atopic dermatitis regardless of filaggrin mutations.	Allergol Int.	65(1):	103-8.	2016
Amiya RM, Mlunde LB, <u>Ota E,</u> Swa T, Oladapo OT, Mori R.	Antenatal Corticosteroids for Reducing Adverse Maternal and Child Outcomes in Special Populations of Women at Risk of Imminent Preterm Birth: A Systematic Review and Meta-Analysis	PLoS ONE	11(2)	e0147604	2016
Kato K, Namiki T, <u>Yokozeiki H.</u>	Acquired anhidrosis in a case of autoimmune autonomic ganglionopathy.	J Dermatol.		doi: 10.1111/1346-8138.13655.	2016 Oct 24.
Munetsugu T, Fujimoto T, Oshima Y, Sano K, Murota H, Satoh T, Iwase S, Asahina M, Nakazato Y, <u>Yokozeiki H.</u>	Revised guideline for the diagnosis and treatment of acquired idiopathic generalized anhidrosis in Japan.	J Dermatol.		doi: 10.1111/1346-8138.13649.	2016 Oct 24.

Munetsugu T, Igawa K, Fujimoto T, Shibama S, Nishizawa A, Yokozeeki H.	Cold-induced hyperhidrosis: possible association with hyper-IgE syndrome.	Int J Dermatol.		doi: 10.1111/ijd.13357.	2016 Oct 25.
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, <u>Mimori T,</u> 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
Nomura T, Katoh M, Yamamoto Y, Miyachi Y, <u>Kabashima K.</u>	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
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	38:	813-816	2016.08
小林 拓, 梅野淳嗣, <u>久松理一,</u> 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 SLCO2A1 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．SLC O2A1 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
<u>Tanese K.</u> <u>Niizeki H.</u> <u>Seki A.</u> <u>Nakabayashi K.</u> <u>Nakazawa S.</u> <u>Tokura Y.</u> <u>Kawashima Y.</u> <u>Kubo A.</u> <u>Ishiko A.</u>	Infiltration of mast cells in pachydermia of pachydermoperiostosis.	J Dermatol.	44(11)	1320-1321	2017
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.	177(6)	1737-1739	2017
Egawa G, Kabashima K.	Visualization of the T Cell Response in Contact Hypersensitivity.	Methods Mol Biol.		doi: 10.1007/978-1-4939-6786-5_4.	2017

Ewald DA, Noda S, Oliva M, Litman T, Nakajima S, Li X, Xu H, Workman CT, Scheipers P, Svitacheva N, Labuda T, KruegerJG, Suárez-Fariñas M, Kabashima K, Guttman-Yassk y 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
Munetsugu T, Fujimoto T, Satoh T, Nakazato Y, Ohshima Y, Asahina M, Yokozeiki H.	Evaluation of the correlation between severity of acquired idiopathic generalized anhidrosis and quality of life scores.	J Dermatol.	44(7)	747-752.	2017
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
<u>Nakazawa S.</u> Mori T, <u>Niizeki H.</u> Matsuda M, <u>Nakabayashi K.</u> <u>Tokura Y:</u>	Complete type of pachydermoperiostosis with a novel mutation c.510G>A of the SLCO2A1 gene.	J Dermatol	44(12)	1411-1412	2017
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】肥厚性皮膚骨膜炎(疾病番号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 肥厚性皮膚骨膜炎(解説/特集)	胃と腸	52号	1445-1452	2017
Shakya P, Pokhrel 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