

非特異性多発性小腸潰瘍症患者における肥厚性皮膚骨膜症の発生状況アンケート調査  
(第2報) 集計結果

研究分担者	氏名	新関寛徳	所属	国立成育医療研究センター	皮膚科
研究分担者	氏名	吉田和恵	所属	国立成育医療研究センター	皮膚科
研究分担者	氏名	野村尚史	所属	京都大学医学研究科	皮膚科
研究分担者	氏名	久松理一	所属	杏林大学医学部	消化器内科学

## 研究要旨

肥厚性皮膚骨膜症(PDP)患者全国調査の一環として、遺伝子診断結果と患者の臨床症状頻度を調査したので報告する。

PDPと同じ原因遺伝子により発症する非特異性多発性小腸潰瘍症(小腸潰瘍症)は、PDPとは独立して本邦で確立された疾患概念である。両疾患は原因遺伝子が、*SLCO2A1* 遺伝子である。昨年度の報告書では、小腸潰瘍症においてはPDPの主要症状のうちいずれかを発症した患者は38%であった。上記の調査は小腸潰瘍症における本症の頻度であり、本症の側からの小腸潰瘍症の頻度は未だ明かではない。

全国医療施設(診療科を問わない)より遺伝子診断を受け付けた。

遺伝子診断は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 *SLCO2A1* 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。

検体採取と同時に記載された患者調査票は肥厚性皮膚骨膜症の主要症状である、ばち指、骨膜性骨肥厚、皮膚肥厚、頭部脳回転状皮膚や、同症の診断の参考となる皮膚症状、関節症状、その他、貧血、発熱、胃・十二指腸潰瘍、小腸潰瘍症など、同症の診断の参考となる合併症の有無の度数を集計した。本研究は国立成育医療研究センターにおいて承認された。

PDP患者42例を渉猟した。これは平成29年度までに報告した31例を含む。男女比は、男41名(97.6%)、女1名(2.4%)であり41:1であった。(遺伝子診断時)平均年齢は31歳であった。遺伝子変異はHPGD変異1例、*SLCO2A1*変異41例である。

臨床亜型では、完全型25例(59.5%)、不全型15例(35.7%)、その他(皮膚肥厚がわずかの症例)2例(4.8%)である。家族歴は4例(3家系)あり、血族結婚は2家系あった。

臨床症状の頻度では平成23年度の全国調査<sup>5)</sup>の結果との大きな違いは、小腸潰瘍症の症例を記載できたことと、掌蹠多汗症の頻度が30%程度から60%程度にふえたことである。

今回はじめて小腸潰瘍症の頻度が12.2%と報告され、また、平成22年度の全国調査に比べ、掌蹠多汗症の頻度が64.3%と約2倍であることが判明した。

肥厚性皮膚骨膜症疑う患者では小腸潰瘍症や多汗症の存在を検討し、その後も発症を念頭において経過観察をすべきであると考えられた。

## 研究協力者

梅野淳嗣(九州大学大学院病態機能内科学消化器研究室)

## A. 研究目的

本研究の目的は、肥厚性皮膚骨膜症患者全国調査の一環として、遺伝子診断と臨床症状との関連を明らかにすることである。

肥厚性皮膚骨膜症(pachydermoperiostosis, PDP)は、ばち指、長管骨を主とする骨膜性骨肥厚、皮膚肥厚(頭部脳回転状皮膚を含む)を3主徴とする遺伝性疾患である。掌蹠の多汗症の合併頻度が高いことでも知られている。1868年、Friedreichが3徴を有する症例を最初に記載した。その後、種々の名称で報告されてきた当該疾患は1935年Touraineらによって臨床亜型を用

いた本症の概念が確立された。

2008年にProstaglandin E2 (PGE2)分解酵素遺伝子 *HPGD*<sup>1)</sup>、2012年にPG輸送蛋白遺伝子 *SLCO2A1*<sup>2,3)</sup> という2つの原因遺伝子が発見されたことにより本症がPGE2分解不全による過剰症であることが確立した。

一方、非特異性多発性小腸潰瘍症(小腸潰瘍症)<sup>4)</sup>をはじめとする多彩かつ治療を必要とする合併症が本症では知られているが、本症における発症率、発症時期については未だ明らかになっていない点も多い。

小腸潰瘍症は肥厚性皮膚骨膜症とは独立して

本邦で確立された疾患概念である<sup>4)</sup>。2015年、Umenoら<sup>4)</sup>により原因遺伝子が、肥厚性皮膚骨膜炎と同じ *SLC02A1* 遺伝子であり、しかも病的変異の位置がまったく同じ症例で、小腸潰瘍症だけを発症している症例、肥厚性皮膚骨膜炎のみの症例、双方を発症している症例が存在していることが判明した。PDPの3主徴のいずれかを持つ症例は38%であった。上記の調査は小腸潰瘍症における本症の頻度であり、本症の側からの小腸潰瘍症の頻度は未だ明かではない。

2つの疾患の療法から調査することにより、2つの疾患の発症年齢（どちらが先か）、性差、その他の合併症の特徴などが明らかになると期待される。

## B. 研究方法

全国医療施設（診療科を問わない）より遺伝子診断を受け付けており、原則、本症の3主徴の揃っている患者を対象とした。年齢を考慮し、皮膚肥厚がはっきりしない症例は他の2症状があれば早期診断のために対象に含めた。

遺伝子診断は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。検体送付の際に担当医により患者調査票記入提出を依頼した。

患者調査票（昨年度提出より変更なし）は肥厚性皮膚骨膜炎の主症状である、ばち指、骨膜炎性肥厚、皮膚肥厚、頭部脳回転状皮膚や、同症の診断の参考となる皮膚症状、関節症状、その他、貧血、発熱、胃・十二指腸潰瘍、小腸潰瘍症など、同症の診断の参考となる合併症の有無、発症年齢、進行性・活動性の有無などを問う項目、および治療方法に関する項目などより構成されている。これらの度数を集計した。

（倫理面への配慮）

1 本研究「肥厚性皮膚骨膜炎における genotype-phenotype correlation の検討」は、研究期間延長や分担研究者変更のため再申請を行い、国立成育医療研究センター倫理審査委員会において、令和2年8月17日に承認された（受付番号374）。

## C. 研究結果

PDP患者42例を渉猟した。これは平成29年度までに報告した31例を含む。男女比は、男41名（97.6%）、女1名（2.4%）であり41:1であった。（遺伝子診断時）平均年齢は31歳であった。遺伝子変異は HPGD 変異1例、*SLC02A1* 変異41例である。

臨床亜型では、完全型25例（59.5%）、不全型

15例（35.7%）、その他（皮膚肥厚がわずかの症例）2例（4.8%）である。家族歴は4例（3家系）あり、血族結婚は2家系あった。

臨床症状の頻度を表1に示す。平成23年度の全国調査<sup>5)</sup>の結果との大きな違いは、小腸潰瘍症の症例を記載できたことと、掌蹠多汗症の頻度が30%程度から60%程度にふえたことである。

## D. 考察

今回の調査で、PDPにおける小腸潰瘍症の頻度が初めて記載された。42例の集計であるが、小腸潰瘍症と同じ *SLC02A1* 遺伝子異常がみつかった41例中では、5例である（12.2%）。多汗症や関節症に比べれば低い数字であるが8人に一人くらいであるので決して低い数字ではないことが明らかとなった。

一方で多汗症は30%程度から約2倍の60%程度にふえたことも特筆される。調査方法は変わっていないので、これは約10年の間に疾患の特徴が認知されてきたことを示していると考えられる。

本症の診断はあくまでも3主徴や遺伝子診断によって確定されるが、疑い例（3主徴が揃わない例）では、合併症の診断が、本症の診断に無視できなくなってくる。例えば小腸潰瘍症でばち指があり、*SLC02A1* 変異がみつければ、やはりいずれ本症の他の症状が出現することを予想せずにはおられない。また、逆に3主徴が揃った患者では、合併症を念頭においた定期通院も必要となろう。このように本症では合併症の予測のため、早期診断が重要である。そのためにも合併症の発症頻度や好発年齢などのデータベースの蓄積が今後も必要であると考えられる。

## E. 結論

肥厚性皮膚骨膜炎患者42例の遺伝子診断と臨床症状の頻度を検討した。今回はじめて小腸潰瘍症の頻度が12.2%と報告され、また、平成22年度の全国調査に比べ、掌蹠多汗症の頻度が64.3%と約2倍であることが判明した。肥厚性皮膚骨膜炎疑う患者では小腸潰瘍症や多汗症の存在を検討し、その後も発症を念頭において経過観察をすべきであると考えられた。

## 参考文献

- 1) Uppal S, Diggle CP, Carr IM, et al: Mutations in 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase cause primary hypertrophic osteoarthropathy. *Nat Genet*40:789-93, 2008.
- 2) Zhang Z, Xia W, He J, et al: Exome sequencing identifies *SLC02A1* mutations as a cause of primary hypertrophic

osteopathopathy. *Am J Hum Genet* **90**:125-32, 2012.

- 3) Sasaki T, Niizeki H, Shimizu A, et al. Identification of mutations in the prostaglandin transporter gene *SLCO2A1* and its phenotype-genotype correlation in Japanese patients with pachydermoperiostosis. *J Dermatol Sci* **68**:36-44, 2012.
- 4) Umeno J, Hisamatsu T, Esaki M, et al.: A Hereditary Enteropathy Caused by Mutations in the *SLCO2A1* Gene, Encoding a Prostaglandin Transporter. *PLoS Genet* **11**:e1005581, 2015.
- 5) 新関寛徳、関 敦仁、石河 晃、大塚 篤司、桑原 理充、栴島 健治、十字 琢夫、野崎 誠：分担研究課題：肥厚性皮膚骨膜炎の全国疫学調査2次調査結果、平成23年度厚生労働省難治性疾患克服研究事業「肥大性皮膚骨膜炎における遺伝形式と生化学的検査を踏まえた新しい病型分類の提言と既存治療法の再評価」研究班、平成23年度総括・分担研究報告書、2012.03

F. 健康危険情報  
特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 新関 寛徳：肥厚性皮膚骨膜炎. 日本小児皮膚会誌 40(1) :7-14(2021.01)
2. Tsuzuki Y, Aoyagi R, Miyaguchi K, Ashitani K, Ohgo H, Yamaoka M, Ishizawa K, Kayano H, Hisamatsu T, Umeno J, Hosoe N, Matsumoto T, Nakamoto H, Imaeda H. Chronic Enteropathy Associated with *SLCO2A1* with Pachydermoperiostosis. *Intern Med*. 2020;59(24):3147-3154. doi: 10.2169/internalmedicine.4756-20.
3. Mami Ishibashi, Tomohiro Oiwa, Takashi Nomura, Yoshiaki Yoshikawa, Hironori Niizeki, Kenji Kabashima. Role of prostaglandin E-major urinary metabolite levels in identifying the

phenotype of pachydermoperiostosis. *J Invest Dermatol*, *in press*.

4. Tomohiro Oiwa, Mami Ishibashi, Toshiaki Okuno, Mai Ohba, Yuichiro Endo, Ryuji Uozumi, Feras M. Ghazawi, Kazue Yoshida, Hironori Niizeki, Takehiko Yokomizo, Takashi Nomura, Kenji Kabashima. Eicosanoid profiling in patients with complete form of pachydermoperiostosis carrying *SLCO2A1* mutations. *The Journal of Dermatology*. *In revision*.
2. 学会発表
1. 新関寛徳：発汗異常を伴う希少性難治疾患の概念と治療 肥厚性皮膚骨膜炎. 第28回日本発汗学会総会. ウェブ開催、2020.11.7
  2. 新関寛徳：シンポジウム2 これからの小児難病医療を考える、肥厚性皮膚骨膜炎. 第44回日本小児皮膚科学会総会、ウェブ開催、2021.1.10
  3. 關 里和, 田中 弦, 三好 潤, 林田真理, 松浦 稔, 櫻井裕之, 久松理一 難治性小腸潰瘍症の原因遺伝子である *SLCO2A1* トランスポーターの機能解析 Functional analysis of *SLCO2A1* transporter, the causative gene of chronic nonspecific multiple ulcers of the small intestine ワークショップ 15 消化管希少疾患の病態, 治療に関する最新のエビデンス 第17回日本消化管学会総会学術集会 2021年2月19-21日 Web
- H. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)
1. 特許取得  
特になし。
  2. 実用新案登録  
特になし。
  3. その他  
特になし。

表 1 肥厚性皮膚骨膜炎関連症状の頻度

	度数	パーセント(%)
<b>臨床亜型</b>		
完全型	25	59.5
不全型	15	35.7
その他	2	4.8
<b>Skin</b>		
掌蹠多汗症	27	64.3
ざ瘡	30	71.4
顔面の脂漏・油性光沢	32	76.2
<b>Skeletal</b>		
運動時関節痛	23	54.8
<b>Others</b>		
貧血	10	23.8
非特異性多発性小腸潰瘍症	5	11.9*
低カリウム血症	2	4.8
脱毛症	3	7.1
眼瞼下垂	10	23.8
下腿潰瘍	1	2.4

\*SLC02A1 遺伝子異常 41 例中では 12.2%

## 別紙4

## 研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト（参考）

## 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
該当無							

## 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
新関寛徳	肥厚性皮膚骨膜炎	日本小児皮膚会誌	40(1)	7-14	2021
Tsuzuki Y, Aoyagi R, Miyaguchi K, Ashitani K, Ohgo H, Yamamoto M, Ishizawa K, Kayano H, <b>Hisamatsu T</b> , Umeno J, Hosoe N, Matsumoto T, Nakamoto H, Imaeda H.	Chronic Enteropathy Associated with SLC02A1 with Pachydermoperiostosis.	Intern Med.	59(24):	3147-3154	2020