

165 肥厚性皮膚骨膜症

○ 概要

1. 概要

ばち指、長管骨を主とする骨膜性骨肥厚、皮膚肥厚性変化(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。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 らによって臨床垂型を用いた本症の概念が確立した。

2. 原因

Uppal ら(2008)が、*HPGD*(PGE2 分解酵素)遺伝子、Zhang ら(2011)が *SLCO2A1*(プロスタグランジン輸送蛋白)遺伝子の遺伝子異常を見出し、PGE2 過剰症であることが明らかになった。海外例では、*HPGD* 遺伝子変異例は、先天性ばち指家系が報告されている、*SLCO2A1*に比べ乳幼児期から動脈管開存や、頭蓋骨癒合遅延といった特徴的な症状を示す。

3. 症状

男性症例では思春期に発症し、3主徴がおおよそ20歳までにそろそろ。

多岐にわたる合併症があり、皮膚では脂漏・油性光沢(69%)、ざ瘡(65.5%)、多汗症(34.5%)、眼瞼下垂、リンパ浮腫。関節症状としては関節痛(51.7%)、関節腫脹(42.4%)、関節水腫(24.2%)など。その他、胃・十二指腸潰瘍(9.4%)、非特異性多発性小腸潰瘍症、低カリウム血症(9.1%)、貧血(18.2%)、発熱(15.6%)などがある。

4. 治療法

対症療法が試みられている。一時期関節症にコルヒチンが用いられたが、効果は十分ではなかった。最近では症例報告でビスフォスフォネートと関節滑膜除去術などが試みられている。顔面皮膚皺壁や脳回転様頭皮には形成外科的なアプローチが試みられている。今のところ発症を遅らせるような治療法はない。

5. 予後

10数年進行した後に症状がいったん安定する症例もあるが50代も未だ進行する症例もある。女性例は40代に3主徴が全てそろわずに発症する症例がある。この間に続発する合併症としてリンパ浮腫は長期臥床を引き起こし、非特異性多発性小腸潰瘍症は大量出血による手術例もある。皮膚肥厚が進行すると眼瞼下垂を併発し、手術療法の適応となる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
100 人未満
2. 発病の機構
不明(*HPGD*、*SLC02A1* 遺伝子の関連が示唆されている。)
3. 効果的な治療方法
未確立(対症療法のみである。)
4. 長期の療養
必要(進行性である。)
5. 診断基準
あり(研究班作成の診断基準あり。)
6. 重症度分類
以下の認定基準のいずれかを満たす場合を対象とする。
認定基準1 「皮膚肥厚」で重症度4かつ「関節症状」で重症度3を認める場合。
認定基準2 「リンパ浮腫」で3又は4、「低カリウム血症」、
「非特異性多発性小腸潰瘍症」のいずれかを満たす場合。

○ 情報提供元

「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調査研究班」
研究代表者 国立成育医療研究センター 感覚器・形態外科部皮膚科 医長 新関寛徳

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

肥厚性皮膚骨膜炎の診断基準

A. 症状

1. 太鼓ばち状指(ばち指)
2. 長管骨を主とする骨膜性骨肥厚
3. 皮膚肥厚性変化
4. 頭部脳回転状皮膚

B. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

- ①二次性肥大型骨関節症(secondary hypertrophic osteoarthropathy):基礎疾患は表1を参照
- ②成長ホルモン過剰症及び先端肥大症
- ③骨系統疾患
 - ③-1 高アルカリフォスファターゼ血症
 - ③-2 カムラティ・エンゲルマン症候群(骨幹異形成症)

C. 遺伝学的検査

HPGD、*SLC02A1* 遺伝子の変異

D. 合併症(括弧内は 2011 年全国調査結果より)

- <皮膚症状> 脂漏・油性光沢(69%)、ざ瘡(65.5%)、多汗症(34.5%)、脂漏性湿疹(16.7%)
- <関節症状> 関節痛(51.7%)[運動時関節痛(30.3%)、安静時関節痛(9.1%)]、関節腫脹(42.4%)、
関節水腫(24.2%)、関節の熱感(9.1%)、骨折歴(6.3%)
- <その他> 貧血(18.2%)、発熱(15.6%)、胃・十二指腸潰瘍(9.4%)、低カリウム血症(9.1%)、
自律神経症状(9.1%)、易疲労性(6.1%)、思考力減退(3%)

<診断のカテゴリー>

Definite

完全型:Aのうち4項目すべてを満たすもの。

不全型:A1～3すべてがみられ、B①に該当する基礎疾患を除外したもの。

Probable

初期型:A1、3を満たしBの鑑別すべき疾患を除外し、Cを満たすもの。

Possible

Aのうち2項目以上を満たしBの鑑別すべき疾患を除外したもの。

診断に際しての諸注意

- 「不全型」「初期型」は年余にわたり進行し、「完全型」に移行することがあるため遺伝子診断が有用であるが、症状がそろって「完全型」とは呼ばない。
- D合併症は診断の参考になるが確定診断に用いてはならない。

表1. 二次性肥大型骨関節症の原因疾患

1. 呼吸器疾患

原発性肺癌
胸膜腫瘍
縦隔腫瘍
転移性胸腔内腫瘍
肺膿瘍
気管支拡張症
慢性気管支炎
ニューモシスチス肺炎
間質性肺炎・肺線維症
塵肺症
肺結核症
縦隔内ホジキン病
サルコイドーシス
嚢胞性線維症

2. 心血管疾患

チアノーゼを伴う先天性心疾患
動脈管開存症
感染性心内膜炎
心横紋筋肉腫
大動脈瘤

3. 消化器疾患

潰瘍性大腸炎
クローン病
アメーバ性腸炎
横隔膜下膿瘍
特発性脂肪便
スプルー
小腸腫瘍
多発性大腸ポリープ
大腸腫瘍
肝硬変
肝腫瘍
原発性細胆管性肝硬変
二次性肝アミロイドーシス
胆道閉塞症

4. 内分泌疾患

甲状腺切除術後
甲状腺機能亢進症
副甲状腺機能亢進症

5. その他

下剤常用者
妊娠

<重症度分類>

認定基準を用いて以下を対象とする。

認定基準1	「皮膚肥厚」で重症度4かつ「関節症状」で重症度3を認める場合。
認定基準2	「リンパ浮腫」で3又は4、「低カリウム血症」、「非特異性多発性小腸潰瘍症」のいずれかを満たす場合。

症状	重症度の段階	重症度	状態	認定基準
皮膚肥厚	5	0	皮膚肥厚がない	1
		1	前額に皮膚肥厚がある	
		2	前額に皮膚肥厚があり、しわが深い	
		3	前額に皮膚肥厚があり、かつ頭部脳回転状皮膚がある	
		4	重症度3を満たし、頭部脳回転状皮膚病変部に脱毛斑がある または、中程度以上の眼瞼下垂がある*	
関節症状	4	0	関節水腫なし、可動域制限なし	1
		1	関節水腫：あり、可動域制限なし	
		2	関節水腫：あり、可動域制限あり	
		3	罹患関節の運動時痛あり	
リンパ浮腫	5	0	下腿の腫脹、浮腫はない	2
		1	下腿の腫脹、浮腫があるが、正座はできる	
		2	下腿の腫脹、浮腫があり、正座ができない	
		3	皮膚潰瘍を生じたことがある、または蜂窩織炎の既往がある（1年以内）	
		4	難治性（保存的治療に抵抗性）の皮膚潰瘍、あるいは反復する蜂窩織炎（1年以内に複数回）がある	
低カリウム血症			代謝性アルカローシスを伴う低カリウム血症（3mEq/L 未満）と診断される	2
非特異性多発性小腸潰瘍症			非特異性多発性小腸潰瘍症と診断される**	2

* 角膜反射と上眼瞼縁の距離（Margin reflex distance:MRD）により眼瞼下垂の程度を評価し、軽度を 1.5mm 前後、中等度を 0.5mm 前後、重度をマイナスの値とする。

**診断は、指定難病の「非特異性多発性小腸潰瘍症」の診断基準による。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る。）。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態であって、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要なものについては、医療費助成の対象とする。