

肥厚性皮膚骨膜炎

1. 疾患名ならびに病態

肥厚性皮膚骨膜炎

小児慢性特定疾病では大分類、細分類とも上に同じ。

太鼓ばち状指（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。原因として HPGD、SLC02A1 遺伝子が知られており、これら2つの遺伝子がプロスタグランジン E₂(PGE₂)の分解に関わることより PGE₂ 過剰症が本態と考えられる。症状のピークは10代前半から20代全般にあるので、小児期、成人期医療の移行期に相当する。本症に合併する非特異性多発性小腸潰瘍症も小慢対策、指定難病に登録されている。

当該疾患の日本における有病率、成人期以降の患者数（推計）に関する全国調査（2011年）では100人未満（推計、成人期以降の患者を含む）だった（1）。成人期以降に通院をしなくなっている患者が想定されており潜在的には患者数はもっと多いと予想される。

2. 小児期における一般的な診療

◇ 主な症状

当該疾患の日本における有病率、成人期以降の患者数（推計）

全国調査（2011年）では100人未満（推計、成人期以降の患者を含む）だった（1）。成人期以降に通院をしなくなっている患者が想定されており潜在的には患者数はもっと多いと予想される。通常、10代初期よりばち指で症状が現れ、手掌の多汗や前額のしわが進行する（2）。前額のしわに加え、顔面の油性光沢、脂腺増成（白色の丘疹）がみられる。自覚症状はあまりないが単純レントゲン像では長管骨骨膜炎性骨肥厚がみられる。下腿の腫脹により下腿から足関節にかけて混紡状となり、正座が困難となる。皮膚肥厚に含まれる頭部脳回転状皮膚は頭髪が長いと見えにくい丸刈りにすると虎の縞模様のようにみえる（しわのみぞの頭髪が長めに残るため）。

頻度不明であるが非特異性多発性小腸潰瘍症がばち指に先行する症例がある。

その他 HPGD 遺伝子変異例では、新生時期の動脈管開存が知られている（3）。

◇ 診断の時期と検査法

10代前半にばち指で医療機関を受診する（主に小児科）。この時点で本症を疑うことは困難であり、内分泌ホルモン異常を否定するにとどまることが多い。

次に受診するのが皮膚肥厚や関節痛などを機会に受診し、小児科より紹介された皮膚科（視診、皮膚生検、時に頭部MRI）や整形外科（単純レントゲン撮影）にて診断される。

◇ 経過観察のための検査法

20歳頃までには3つの主要症状（ばち指、長管骨骨膜炎性骨肥厚、皮膚肥厚）がそろって患者が多いようである。皮膚肥厚に含まれる頭部脳回転状皮膚は20歳までに出現する症例と、

20歳代に出現してくる症例がある(4)。3主徴に加え頭部脳回転状皮膚も出現すると完全型と呼ばれ、他に鑑別診断がないために確定診断にいたる。以上のごとく思春期を含む移行期に症状が進行してくるが、小児期に遺伝子診断により診断は可能である。

◇ 治療法

特効的な治療は未だ開発されていない。関節痛が出現すると非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)の適応となる。

◇ 合併症および障がいとその対応

主な合併症として、非特異性多発性小腸潰瘍症、眼瞼下垂、関節症状、リンパ浮腫、低カリウム血症、骨髄線維腫症など、多彩な合併症が知られている。ばち指や前額部の深いしわなどの整容上の問題に加え、多汗や易疲労感などのQOLを低下させる要因が出現する。

前額部皮膚肥厚が進行すると、眼瞼下垂を生じ視力障害を招く。前額部だけでなく顔面全体のしわが深くなり獅子様顔貌となり就労などで支障を来す。頭部脳回転状皮膚が進行すると脱毛を生じる。

下肢の腫脹が強くなるとリンパ管循環不全を生じ下腿潰瘍を生じる。

非特異性多発性小腸潰瘍症では低アルブミン血症や貧血を生じる。大量消化管出血により腸管の切除術を要することもある。なお、非特異性多発性小腸潰瘍症は現在ではChronic enteropathy associated with SLC02A1 gene (CEAS)と呼ばれるようになった(5)。

3. 成人期以降も継続すべき診療

◇ 移行・転科の時期のポイント

皮膚科、整形外科、形成外科(3主徴に関して)

消化器内科、腎臓内科、血液内科(合併症)

3主徴が移行期から20代にかけて進行していくのでチーム医療の体制が望ましい。皮膚科では、皮膚肥厚や多汗症、整形外科では関節炎の定期フォローを軸とする。

その他の診療科は必要に応じて依頼していく。眼瞼下垂は形成外科、CEASは消化器内科、低カリウム血症(Bartter症候群)は腎臓内科(7)、骨髄線維腫症(8)は血液内科との連携がありうる。

<<消化器内科との連携について>>

本症では頻度不明であるが、CEASの合併があることがわかった(5)。CEASと肥厚性皮膚骨膜炎を両方生じる症例もあれば片方だけ生じる症例もある。小児期よりCEASが生じれば移行期には成人診療科として消化器内科への転科が必要となる。消化器の移行と考えず、皮膚科は小児科と成人診療科の間に入り、積極的に(成人診療科側の)疾患の理解に努める。

<成人期診療体制の移行期の留意点>

前述のごとく移行期がちょうど疾患の活動期にあたるので常に移行支援を念頭において診療にあたる。

逆に転院の際に班会議名簿を参考にして受診するケースがある。

いずれにしても当該疾患では3主徴以外の合併症の有無が予後決定因子となることが多いのでできるだけ確定診断にいたるよう努め予想される合併症のスクリーニングを行うこ

とが肝要である。

まさに移行期が支援の機会となっている疾患といえるかもしれない。

◇ 成人期の診療の概要

文献的には30代になると症状の進行が止まると記述されているが、40代に症状が顕在化した患者も存在する。特に女性では10代においてばち指や皮膚肥厚は明らかではなく40代から発症した患者も報告されている(6)。

責任遺伝子 SLC02A1 遺伝子変異は肥厚性皮膚骨膜炎だけでなく CEAS を発症する。肥厚性皮膚骨膜炎は男性例が多いが、CEAS は女性例が多い。CEAS 男性例では、肥厚性皮膚骨膜炎は軽症のことが多いとの報告もある(9)。

4. 成人期の課題

◇ 医学的問題

選択的 COX-2 阻害薬の皮膚肥厚への効能が報告されている。長期投与試験(1年以上)は未だない。今後選択的 COX-2 阻害薬の多施設共同臨床試験が期待される。

◇ 生殖の問題

本症では自然妊娠が可能な時期での発症はまれであるが、逆にこの時期の女性では CEAS が発症することがあるので肥厚性皮膚骨膜炎患者家族への説明には注意を要する。

◇ 社会的問題

易疲労性や突然の発熱があるため、これらを引き起こす疲労やストレスにより進学や就労に支障を来すことがある。

5. 社会支援

◇ 医療費助成

移行期に進行するため、小慢から指定難病への登録切り替えが必要である。

[小児慢性疾病]

3主徴が揃った症例を確定診断とする。対象となる状態としては、そのうち治療が必要な状態を対象とする。

【指定難病】

小児慢性疾病事業と異なり重症度分類があり、中等症以上が対象となる。ただし、合併症のうち、リンパ浮腫、低カリウム血症(Bartter 症候群)、CEAS を合併した場合には助成される。

もう一つの大きな違いは指定難病で助成されるのは完全型のみである。移行期には頭部 MRI で頭部脳回転状皮膚(完全型にみられ、不全型にない)を確認しておくといよい。

◇ 生活支援

発症が丁度高校受験の頃であり、滞りなく高校時代に確定診断に至った場合、学校生活(運動の範囲、過労などの負荷)、さらには進路選択(整容的な問題、どの程度過労に耐えうるか、など)の問題がある。

症例によっては進行が緩慢であり高校卒業後に確定診断にいたる症例もある。その場合進路選択に修正が必要な場合もある。

進学、就職時期により転居が必要になり、転院が必要になることが多い。

◇ 社会支援

リンパ浮腫が進行すると歩行困難となり身体障害者手帳の受給となることがある。生活用具支給補助も考慮する。

〔参考文献〕

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 2017; 257:63-72

<<引用文献>>

- (1) 難病情報センターホームページ、肥厚性皮膚骨膜炎、
<http://www.nanbyou.or.jp/entry/4604>、2018年9月22日アクセス
- (2) 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 2017; 257:63-72.
- (3) Uppal S, Diggle CP, Carr IM, et al: Mutations in 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase cause primary hypertrophic osteoarthropathy. Nat Genet 2008; 40:789-93.
- (4) 新関寛徳、関 敦仁、石河 晃、ほか：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
- (5) Umeno J, Hisamatsu T, Esaki M, et al: A Hereditary Enteropathy Caused by Mutations in the SLC02A1 Gene, Encoding a Prostaglandin Transporter. PLoS Genet. 2015; 11:e1005581.
- (6) Niizeki H, Shiohama A, Sasaki T, et al: The novel SLC02A1 heterozygous missense mutation p.E427K and nonsense mutation p.R603* in a female patient with pachydermoperiostosis with an atypical phenotype. Br J Dermatol 2014;170(5):1187-9.
- (7) 金子 健蔵、植村 淳子、岡田 耕治、他：Bartter 症候群を合併した pachydermoperiostosis の1例. 日本内科学会雑誌 1988; 77:63-68.
- (8) Tanaka H, Maehama S, Imanaka F, et al: Pachydermoperiostosis with myelofibrosis and anemia: report of a case of anemia of multifactorial causes and its improvement with steroid pulse and iron therapy. Jpn J Med 1991;30:73-80.
- (9) Sun X, Hosoe N, Miyanaga R, et al: A male Korean who was diagnosed with chronic enteropathy associated with SLC02A1 (CEAS): case report with literature review. BMJ Open Gastroenterol. 2018;5:e000223.

〔文責〕

日本小児皮膚科学会小児慢性疾病対策委員会