

弾性線維性仮性黄色腫診療ガイドライン (2017年版)

「弾性線維性仮性黄色腫診療ガイドライン」策定委員会

宇谷厚志¹⁾ 岩永 聰¹⁾ 小池雄太¹⁾ 大久保佑美¹⁾ 鋤塚 大¹⁾ 遠藤雄一郎²⁾
 谷崎英昭³⁾ 金田眞理⁴⁾ 簗持 淳⁵⁾ 三長孝輔⁶⁾ 荻 朋男⁷⁾ 山本洋介⁸⁾
 池田聡司⁹⁾ 築城英子¹⁰⁾ 田村 寛^{2,11)} 前村浩二⁹⁾ 北岡 隆¹⁰⁾

ガイドラインの概略

1. 背景と目的

弾性線維性仮性黄色腫 (Pseudoxanthoma elasticum: PXE) は弾性線維の変性および石灰化が進行性に起こり、皮膚、網膜、動脈など弾性線維に富む組織が傷害される。網膜病変ならびに虚血性疾患は QOL を著しく損なう場合もあり、早期診断、早期介入が必要とされる。2012年に診断基準が作成され、2014年には改訂版が作られたことにより、早期の確定診断が可能となった。また、2015年に重症度判定基準が決められ、厚生労働省の定める指定難病の1つとなった。この機会に本委員会では、現時点で標準的と思われる診療内容をガイドラインとして策定することとした。

2. ガイドラインの位置づけ

本ガイドライン策定委員会は、厚生労働科学研究費補助金の難治性疾患政策研究事業「稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究」の一環として発足したものであり、皮膚科医、眼科医、循環器内科医、消化器内科医、統計学および遺伝子解析の専門家ら17名からなる。PXE患者を診療する上で想定される定型の問題を取り上げ、Clinical Question (CQ) として具体的に提示した。本ガイドラインで使用した診断基準と重症度判

定基準は厚生労働省研究班で提唱したものを採用している。

このガイドラインは、現時点でのわが国における PXE の標準的診療試案として策定されたものである。しかしながら、PXE 患者における各症状や合併症の程度は様々であり、個々の診療内容に関しては、診療にあたる医師が患者とともに決定すべきであり、このガイドラインの内容に一致することを求めるものではない。

3. 資金提供者、利益相反

このガイドラインの策定に要した費用は、厚生労働科学研究費補助金を用いた。これ以外に、各委員は、ガイドライン策定にあたって明らかにすべき利益相反はない。

4. エビデンスの収集

利用したデータベースは Medline, PubMed, 医学中央雑誌, Cochrane database systematic reviews, および個々の委員が2016年9月までに検索可能であった文献を収集した。採択基準はランダム化比較試験 (RCT) のシステマティック・レビュー、個々の RCT の論文を優先し、それが収集できない場合は、コホート研究、症例対照研究などの論文を採用することとした。さらにそれができない場合は、症例集積研究や症例報告の論文を参考とすることとした。

5. エビデンスレベルと推奨度決定基準

以下に示す日本皮膚科学会編皮膚悪性腫瘍診療ガイドラインにて採用された基準を参照して作成した。

A. エビデンスのレベル分類

- I システマティック・レビュー/メタアナリシス
- II 1つ以上のランダム化比較試験
- III 非ランダム化比較試験
- IV 分析疫学的研究 (コホート研究や症例対照研究)
- V 記述研究 (症例報告や症例集積研究)
- VI 専門委員会や専門家個人の意見**

- 1) 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚病態学
- 2) 京都大学大学院医学研究科皮膚生命科学講座
- 3) 大阪医科大学皮膚科
- 4) 大阪大学大学院医学系研究科情報統合医学皮膚科学教室
- 5) 獨協医科大学皮膚科
- 6) 近畿大学医学部消化器内科
- 7) 名古屋大学環境医学研究所発生・遺伝分野
- 8) 京都大学医学部附属病院臨床研究総合センター
- 9) 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科循環器内科学
- 10) 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科眼科・視覚科学
- 11) 京都大学医学部附属病院医療情報企画部

B. 推奨度の分類

A 行うよう強く勧められる（少なくとも1つの有効性を示すレベルIもしくは良質のレベルIIのエビデンスがあること）

B 行うよう勧められる（少なくとも1つ以上の有効性を示す質の劣るレベルIIか良質のレベルIIIあるいは非常に良質のレベルIVのエビデンスがあること）

C1 行うことを考慮してもよいが、十分な根拠*がない（質の劣るIII～IV、良質な複数のV、あるいは委員会が認めるVI）

C2 根拠*がないので勧められない（有効のエビデンスがない、あるいは無効であるエビデンスがある）

D 行わないよう勧められる（無効あるいは有害であることを示す良質なエビデンスがある）

++基礎実験によるデータ及びそれから導かれる理論はこのレベルとする。

*根拠とは臨床試験や疫学研究による知見を指す。

ただし、本文中の推奨度が必ずしも上記の判断基準に一致しない場合がある。人種的差異、分野によるエビデンスの不足、日本の社会的特殊事情、さらにガイドラインの実用性を勘案し、エビデンスレベルを示した上で推奨度を決定した。

6. 疾患概念、病態

PXEは、弾性線維の変性や断裂、石灰化を特徴とする常染色体劣性遺伝性疾患である。2000年に原因遺伝子がATP binding cassette C6 (ABCC6) 遺伝子であることが明らかにされた^{1)~4)}。この遺伝子はmultiple drug resistant protein 6 (MRP6) という膜輸送蛋白をコードしているが、この膜蛋白が輸送する基質は未だ判明しておらず、この分子異常が弾性線維に変性・石灰化をきたす機序は不明である。

PXEでは進行性に皮膚や粘膜、網膜、血管、消化管などの弾性線維に富む臓器や組織が障害される^{5)~9)}。皮膚病変は、頸部や腋窩、肘窩、鼠径部、臍周囲などに黄白色調丘疹や局面がみられ、ときに皮膚の弾性が失われ太い皺、弛緩した皮膚となる。口腔内粘膜では白色網状斑がみられる。また、非典型皮疹は暗赤色網状斑が頸部、体幹にみられる。さらにざ瘡様丘疹、蛇行性穿孔性弾性線維症などがみられることもある。

眼病変は、網膜基底膜ブルッフ膜の破綻により血管線条やオレンジ皮様外観がみられ、網膜下出血や新生血管を生じ、重篤な視力障害や視野欠損につながることもある¹⁰⁾。

また、血管壁弾性線維の変性、石灰化に伴う内腔の狭小化により、間歇性跛行や狭心症、心筋梗塞、脳梗塞などの虚血性心・血管疾患ならびに消化管出血を合併することがある¹⁰⁾。

7. 診断基準 (2017年改訂版)

A. 診断項目

- ①皮膚病変がある
- ②皮膚病理検査で弾性線維石灰化をとまなう変性がある
- ③網膜血管線条（色素線条）がある
- ④ ABCC6 遺伝子変異がある

B. 診断

I. Definite：(①または②)かつ③

II. Possible：(①または②)のみ、または③のみ
注意：1) II「Possible」に④遺伝子変異を証明できた場合はDefiniteとする。

2) 以下の疾患を完全に除外できること。

類似皮膚症状を呈するもの：PXE-like papillary dermal elastolysis, Wilson 病に対するD-penicillamine 内服

網膜色素線条を呈するもの：骨パジェット (Paget) 病, 鎌状赤血球症, エーラス・ダンロス (Ehlers-Danlos) 症候群, 鉛中毒, 外傷

脈絡膜新生血管を生じるもの：加齢黄斑変性, 変性近視

消化管粘膜病変を呈するもの：胃・十二指腸潰瘍

※長崎大学では代表的原因遺伝子である ABCC6 変異部位同定を行っている。長崎大学皮膚科のホームページにリンクを設けて医師からの依頼を随時受け付けている。 <http://www.med.nagasaki-u.ac.jp/dermtlgy/>

8. 重症度分類

軽症	S0~1	E0~1	CV (Co0, Pe0~1, He0, Br0~1)	G10
中等症	S2	E2	CV (Co1, Pe2, He1, Br2)	G11
重症	S3	E3	CV (Co2~3, Pe3, He2~3, Br3)	G12

皮膚病変 S

- S0 なし
- S1 黄白色丘疹
- S2 黄白色丘疹の癒合した局面
- S3 弛緩し垂れ下がった皮膚

眼病変 E	
E0	矯正視力 0.7 以上, かつ異常視野欠損なし
E1	矯正視力 0.7 以上, かつ異常視野欠損あり または矯正視力 0.7 未満, かつ異常視野欠損なし
E2	矯正視力 0.7 未満, 0.3 以上, かつ異常視野欠損あり
E3	矯正視力 0.3 未満, かつ異常視野欠損あり
注:	矯正視力, 視野ともに, 良好な方の眼の測定値を用いる。
心・血管病変 CV	
Co) 冠動脈疾患	
Co0	狭心痛の出現なし
Co1	激しい労作にて, 狭心痛あり (負荷心電図にて異常あり。)
Co2	軽労作にて, 狭心痛あり
Co3	心筋梗塞の発症/既往
Pe) 末梢動脈	
Pe0	症状なし
Pe1	冷感やしびれ感あり 脈の触知が弱い
Pe2	間欠性跛行あり
Pe3	安静時疼痛や皮膚潰瘍/壊死あり
He) 心不全	
He0	症状なし
He1	激しい労作にて, 呼吸困難や動悸が出現する
He2	軽労作にて, 呼吸困難や動悸が出現する
He3	安静時にも, 呼吸困難や動悸が出現する
Br) 脳卒中	
Br0	明らかな障害が無い(介護区分: 自立)
Br1	日常の身体活動は介助なしに行える(介護区分: 要支援 1~2)
Br2	日常の身体活動に部分的な介助を要する(介護区分: 要介護 1~2)
Br3	日常の身体活動の全てに介助が必要である(介護区分: 要介護 3 以上)
消化器病変 GI	
GI0	異常なし
GI1	内視鏡検査を施行し粘膜下の血管異常または造影 CT での異常動脈網や動脈瘤などの形成あり
GI2	上部消化管からの動脈性出血またはその既往あり

起こるなどの問題に対して, 動脈硬化症に準じた薬物治療, ステント留置, 血管置換術など対症療法を行う。

4) 消化管出血: 動脈性出血に対し, 内視鏡による止血術など対症療法を行う。

文献

- 1) Ringpfeil F, Lebowhl MG, Christiano AM, Uitto J: Pseudoxanthoma elasticum: Mutations in the MRP6 gene encoding a transmembrane ATP-binding cassette (ABC) transporter, *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2000; 97: 6001-6006.
- 2) Le Saux O, Urban Z, Tschuch C, et al: Mutations in a gene encoding an ABC transporter cause pseudoxanthoma elasticum, *Nat Genet*, 2000; 25: 223-227.
- 3) Bergen AA, Plomp AS, Schuurman EJ, et al: Mutations in *ABCC6* cause pseudoxanthoma elasticum, *Nat Genet*, 2000; 25: 228-231.
- 4) Struk B, Cai L, Zach S, et al: Mutations of the gene encoding the transmembrane transporter protein ABC-C6 cause pseudoxanthoma elasticum, *J Mol Med (Berl)*, 2000; 78: 282-286.
- 5) Utani A, Tanioka M, Yamamoto Y, et al: Relationship between the distribution of pseudoxanthoma elasticum skin and mucous membrane lesions and cardiovascular involvement, *J Dermatol*, 2010; 37: 130-136.
- 6) Iwanaga A, Okubo Y, Yozaki M, et al: Analysis of clinical symptoms and *ABCC6* mutations in 76 Japanese patients with pseudoxanthoma elasticum, *J Dermatol*, 2017; 44: 644-650.
- 7) 宇谷厚志: 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「弾性線維性仮性黄色腫の病態把握ならびに診断基準作成」平成 24 年度総括・分担研究報告書, 班長: 宇谷厚志, 2013; 6-34.
- 8) 宇谷厚志: 弾性線維性仮性黄色腫の現状と展望, *日本臨床*, 2014; 72: 2073-2077.
- 9) 宇谷厚志: 「弾性線維性仮性黄色腫」厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業「稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究」平成 27 年度総括・分担研究報告書, 班長: 天谷雅行, 2016; 57-64.
- 10) Marconi B, Bobyr I, Campanati A, et al: Pseudoxanthoma elasticum and skin: Clinical manifestations, histopathology, pathomechanism, perspectives of treatment, *Intractable Rare Dis Res*, 2015; 4 (3): 113-122.

9. 治療

1) 皮膚: 皮膚病変を整容的または精神的問題と捉え悩んでいる患者が多い。しかしながら皮膚病変を完全に消失させる確実な方法はないため, 希望に応じて, 形成的手術を含めた対症療法を行う。

2) 眼: 新生血管に対し, 薬物療法や光線力学療法などが候補となる。

3) 心, 血管: 動脈硬化が多発性, または広い範囲に

11. クリニカルクエスト (CQ)

それぞれの CQ に対する推奨度, 推奨文および解説を示した。

疫学 CQ1: 重症度基準で重症とされる患者の割合は?
皮膚 CQ1: 診断のために病変部の皮膚生検は有用か?
皮膚 CQ2: 皮疹の無い PXE 疑い症例はどのように診断するのか?

眼 CQ1：網膜色素線条のみの患者はどのようにフォローすべきか？
 眼 CQ2：血管新生に対してはどのように治療するのか？
 心血管 CQ1：虚血性心疾患のスクリーニングは必要か？
 心血管 CQ2：PXE に合併する虚血性心疾患は、それ以外の虚血性心疾患とどのように鑑別するのか？
 心血管 CQ3：PXE に虚血性脳梗塞は合併するか？
 心血管 CQ4：ABCC6 遺伝子変異と虚血性心疾患の発症リスクに関連はあるか？
 心血管 CQ5：虚血性疾患に対する治療はどうするか？
 消化管 CQ1：消化管出血の頻度はどのくらいか？
 消化管 CQ2：消化管病変のスクリーニングは有用か？
 消化管 CQ3：消化管出血に対して治療はどうすべきか？
 産婦 CQ1：妊娠、出産は可能か？
 産婦 CQ2：妊娠は PXE 患者である母体にリスクがあるか？
 産婦 CQ3：PXE 患者の妊娠において胎児にリスクはあるか？

疫学 CQ1：重症度基準で重症とされる患者の割合は？

解説：厚生労働省難治性疾患研究における PXE の総括・分担報告書¹¹⁾¹²⁾によると、本邦の全国実態調査の解析結果において、重症度基準で重症とみなされる PXE 患者は 19% (111 例中 21 例) であった。重複はあるものの、皮膚病変が重症であった症例が 14 例、眼病変が重症であった症例が 10 例、心血管病変が重症であった症例が 7 例であり、消化管病変が重症であった症例はいなかった。また、本邦 PXE 患者は国外と比較して皮膚病変、眼病変、血管病変の重症度が有意に低い傾向にあった¹³⁾。

文献

- 11) 宇谷厚志：「弾性線維性仮性黄色腫」厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業「稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究」平成 27 年度総括・分担研究報告書，班長：天谷雅行，2016；57-64。
- 12) 宇谷厚志：「弾性線維性仮性黄色腫」厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業「皮膚の遺伝関連性稀少難治性疾患群の網羅的研究」平成 25 年度総括研究報告書，班長：橋本 隆，2014；72-79。
- 13) Iwanaga A, Okubo Y, Yozaki M, et al: Analysis of clinical symptoms and ABCC6 mutations in 76 Japanese patients with pseudoxanthoma elasticum, J Dermatol: 2017; 44: 644-650.

皮膚 CQ1：診断のために病変部の皮膚生検は有用か？

推奨文：有用である。

推奨度：B

解説：PXE では頸部や腋窩部などに黄白色丘疹が分布することを特徴とするが、非典型皮疹も知られてい

るため、皮膚生検にて弾性線維の変性、石灰化を証明することは重要である¹⁴⁾¹⁵⁾。特に、pseudoxanthoma elasticum-like papillary dermal elastolysis は、皮膚症状が PXE と酷似するため注意する必要がある。診断基準にも入っている皮膚生検は有用と考える。委員会の見解により推奨度は B とした。

文献

- 14) 宇谷厚志：厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「弾性線維性仮性黄色腫の病態把握ならびに診断基準作成」平成 24 年度総括・分担研究報告書，班長：宇谷厚志，2013；6-34。
- 15) 宇谷厚志：弾性線維性仮性黄色腫の現状と展望，日本臨床，2014；72：2073-2077。

皮膚 CQ2：皮疹の無い PXE 疑い症例はどのように診断するのか？

解説：初診時に皮疹の無い PXE 患者は欧米では 3.2%¹⁶⁾、本邦では 4.0%¹⁷⁾存在する。好発部位である頸部・腋窩健常皮膚に対してブラインドバイオプシーを行うことで、特徴的な組織変化の証明を試みる¹⁷⁾¹⁸⁾。眼科所見のみ陽性で、無疹部の皮膚生検でも特徴的な所見を認めない場合には、さらに遺伝子診断が有用である。

文献

- 16) Leiden Open Variation Database (LOVD) (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/lovd/variants.php?select_db=ABCC6&action=view_all)
- 17) 宇谷厚志：弾性線維性仮性黄色腫の現状と展望，日本臨床，2014；72：2073-2077。
- 18) 宇谷厚志：厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「弾性線維性仮性黄色腫の病態把握ならびに診断基準作成」平成 24 年度総括・分担研究報告書，班長：宇谷厚志，2013；6-34。

眼 CQ1：網膜色素線条のみの患者はどのようにフォローすべきか？

推奨文：定期的な眼科受診が望ましい。

推奨度：B

解説：網膜色素線条のみであっても、そこから眼底出血、新生血管を発症し視力低下や視野障害をきたす可能性があるため、症状がなくとも定期的な眼科受診が望ましい¹⁹⁾。本邦の疫学調査²⁰⁾²¹⁾でも、網膜色素線条が 9 割の患者に見られ、眼底出血が 50%²¹⁾、脈絡膜新生血管は 64%²¹⁾の患者に認められた。このことは、網膜色素線条のみが見られる患者であっても、今後、眼

底出血や脈絡膜新生血管を発症する危険性が高率であることを示している。委員会の見解により推奨度はBとした。

文献

- 19) Al-Rashaed S, Arevalo JF: Long-term follow-up of choroidal neovascularization secondary to angioid streaks, *Clin Ophthalmol*, 2012; 6: 1029-1034. (エビデンスレベル V)
- 20) 宇谷厚志: 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「弾性線維性仮性黄色腫の病態把握ならびに診断基準作成」平成 24 年度総括・分担研究報告書, 班長: 宇谷厚志, 2013; 6-34. (エビデンスレベル IV)
- 21) 宇谷厚志: 弾性線維性仮性黄色腫の現状と展望, *日本臨床*, 2014; 72: 2073-2077. (エビデンスレベル IV)

眼 CQ2: 新生血管に対してはどのように治療するのか?

推奨文: 加齢黄斑変性や強度の近視にみられるような新生血管に対する治療を考慮してもよい。

推奨度: C1

解説: PXE に合併する眼疾患に特異的な治療はないものの、ベバシズマブなど抗 VEGF 薬の局所投与を試みた報告があり、加齢黄斑変性や強度の近視にみられるような新生血管に対する治療が候補となる²²⁾²³⁾。

文献

- 22) Rosina C, Romano M, Cigada M, de Polo L, Staurenghi G, Bottoni F: Intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularization secondary to angioid streaks: a long-term follow-up study, *Eur J Ophthalmol*, 2015; 25 (1): 47-50. (エビデンスレベル V)
- 23) Georgalas I, Tservakis I, Papaconstantinou D, Kardara M, Koutsandrea C, Ladas I: Pseudoxanthoma elasticum, ocular manifestations, complications and treatment, *Clin Exp Optom*, 2011; 94 (2): 169-180. (エビデンスレベル V)

心血管 CQ1: 虚血性心疾患のスクリーニングは必要か?

推奨文: 循環器科によるスクリーニングが勧められる。

推奨度: B

解説: 2016 年 8 月の時点で、Leiden Open Variation Database によると欧米の虚血性心疾患は 24% (259 例中 63 例) にみられた²⁴⁾。また、厚生労働省難治性疾患研究における PXE の総括・分担報告書によると、本邦の全国実態調査の解析結果において、虚血性心疾患は 14% (120 例中 17 例) にみられた²⁵⁾。その内訳としては、30 歳代 3 例、40 歳代 1 例、50 歳代 3 例、60 歳代 5 例、年齢不明が 5 例であり、若年での発症は本症

に特徴的である。2008 年の厚生労働省の調査によると本邦では、50 歳以上の虚血性心疾患の有病率は 1.4% であり、それと比較し PXE では 7.8% (103 例中 8 例) と高率に虚血性心疾患を合併する²⁵⁾。そのため、循環器科によるスクリーニングを行った方がよいと考える。スクリーニングの方法としては、トレッドミルやエルゴメーターなどを用いた運動負荷心電図検査を行う。また狭心痛の症状が強く、頻回に生じる場合などでは、治療も考慮して、運動 (或いは薬剤) 負荷心筋シンチグラフィ、CT や MRI を用いた冠動脈評価などの画像的なスクリーニングも検討する。委員会の見解により推奨度は B とした。

文献

- 24) Leiden Open Variation Database (LOVD) (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/lovd/variants.php?select_db=ABCC6&action=view_all)
- 25) 宇谷厚志: 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「弾性線維性仮性黄色腫の病態把握ならびに診断基準作成」平成 24 年度総括・分担研究報告書, 班長: 宇谷厚志, 2013; 6-34. (エビデンスレベル IV)

心血管 CQ2: PXE に合併する虚血性心疾患は、それ以外のものとどのように鑑別するのか?

解説: PXE では、筋性動脈や弾性動脈の中膜弾性板の弾性線維が変性、断片化や石灰化を生じ、血管内腔の狭小化を来すことにより、動脈硬化を発症する。通常の動脈硬化でみられる脂肪沈着などは少ないとされる²⁶⁾。PXE に合併する虚血性心疾患には 50 歳代以前に発症する例があり、若年の虚血性心疾患では PXE が発症要因の 1 つである可能性が考えられる²⁷⁾²⁸⁾。しかしながら、これらの鑑別には病理組織学的検討が必要であるため、鑑別は困難である。

文献

- 26) Nolte KB: Sudden cardiac death owing to pseudoxanthoma elasticum: a case report, *Hum Pathol*, 2000; 31 (8): 1002-1004.
- 27) 宇谷厚志: 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「弾性線維性仮性黄色腫の病態把握ならびに診断基準作成」平成 24 年度総括・分担研究報告書, 班長: 宇谷厚志, 2013; 6-34.
- 28) 宇谷厚志: 弾性線維性仮性黄色腫の現状と展望, *日本臨床*, 2014; 72: 2073-2077.

心血管 CQ3: PXE に虚血性脳梗塞は合併するか?

解説: PXE における虚血性脳梗塞の合併頻度は 7~15%^{29)~31)}であり、厚生労働省難治性疾患研究における

PXE の総括・分担報告書³²⁾によると、本邦の全国実態調査の解析結果において、脳梗塞は13% (113例中15例) で認められた。2008年の厚生労働省の患者調査から計算した50歳以上の有病率は0.38%であることから、PXEにおける脳梗塞の割合は極めて高率である。PXEでみられる脳梗塞の原因は頸動脈のプラークによるものではなく、主に脳の小動脈の閉塞によるものである³⁰⁾³³⁾³⁴⁾。海綿静脈洞付近に位置する内頸動脈と外頸動脈の間に存在する血管網はcarotid rete mirabileとよばれ、PXEに合併し、若年者の虚血性脳梗塞の原因となることが示唆されている³³⁾³⁴⁾。

文献

- 29) Christen-Zach S, Huber M, Struk B, et al: Pseudoxanthoma elasticum: evaluation of diagnostic criteria based on molecular data, *Br J Dermatol*, 2006; 155 (1): 89-93.
- 30) van den Berg JS, Hennekam RC, Cruysberg JR, et al: Prevalence of symptomatic intracranial aneurysm and ischaemic stroke in pseudoxanthoma elasticum, *Cerebrovasc Dis*, 2000; 10 (4): 315-319.
- 31) Vanakker OM, Leroy BP, Coucke P, et al: Novel clinico-molecular insights in pseudoxanthoma elasticum provide an efficient molecular screening method and a comprehensive diagnostic flowchart, *Hum Mutat*, 2008; 29 (1): 205.
- 32) 宇谷厚志：厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「弾性線維性仮性黄色腫の病態把握ならびに診断基準作成」平成24年度総括・分担研究報告書，班長：宇谷厚志，2013；6-34.
- 33) Vasseur M, Carsin-Nicol B, Ebran JM, Willoteaux S, Martin L, Leftheriotis G: Carotid rete mirabile and pseudoxanthoma elasticum: an accidental association? *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2011; 42 (3): 292-294.
- 34) Yasuhara T, Sugi K, Kakishita M, Date I: Pseudoxanthoma elasticum with carotid rete mirabile, *Clin Neurol Neurosurg*, 2004; 106 (2): 114-117.

心血管 CQ4：ABCC6 遺伝子変異と虚血性心疾患の発症リスクに関連はあるか？

解説：本邦ならびに欧米のPXE患者の統計からは遺伝子変異と諸症状の有無、重症度の相関はない³⁵⁾³⁶⁾。また、ABCC6遺伝子変異と心血管病発症のリスクとの関連も明らかではない。一方、欧米PXE患者ではABCC6, p.R1141X変異が最も多い³⁷⁾。この変異が虚血性心疾患のリスクファクターであるという報告と³⁸⁾³⁹⁾、関連は認められないとする報告がある⁴⁰⁾。

文献

- 35) Leiden Open Variation Database (LOVD) ([http://www.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/lovd/variants.php?select_db=ABCC6&action=view_all)

[ncbi.nlm.nih.gov/lovd/variants.php?select_db=ABCC6&action=view_all](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/lovd/variants.php?select_db=ABCC6&action=view_all))

- 36) 宇谷厚志：厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「弾性線維性仮性黄色腫の病態把握ならびに診断基準作成」平成24年度総括・分担研究報告書，班長：宇谷厚志，2013；6-34.
- 37) Li Q, Jiang Q, Pfendner E, Varadi A, Uitto J: Pseudoxanthoma elasticum: clinical phenotypes, molecular genetics and putative pathomechanisms, *Exp Dermatol*, 2009; 18: 1-11.
- 38) Trip MD, Smulders YM, Wegman JJ, et al: Frequent mutation in the ABCC6 gene (R1141X) is associated with a strong increase in the prevalence of coronary artery disease, *Circulation*, 2002; 106 (7): 773-775.
- 39) Koblos G, Andrikovics H, Prohaszka Z, Tordai A, Varadi A, Aranyi T: The R1141X loss-of-function mutation of the ABCC6 gene is a strong genetic risk factor for coronary artery disease, *Genet Test Mol Biomarkers*, 2010; 14 (1): 75-78.
- 40) Hornstrup LS, Tybjaerg-Hansen A, Haase CL, et al: Heterozygosity for R1141X in ABCC6 and risk of ischemic vascular disease, *Circ Cardiovasc Genet*, 2011; 4 (5): 534-541.

心血管 CQ5：虚血性疾患に対する治療はどうするか？

推奨文：経皮的冠血行再建術とバイパス手術を考慮する。

推奨度：C1

解説：治療に関しては、経皮的冠血行再建術を考慮する。ただし、治療部位に血管内膜の線維化があり拡張が不十分であったり、内胸動脈にも病変があり冠動脈バイパスグラフトとして使用できなかった報告もある⁴¹⁾⁴²⁾。

文献

- 41) Sasai H, Sakakura K, Wada H, Sugawara Y, Ako J, Momomura S: Stiff coronary stenosis in a young female with pseudoxanthoma elasticum, *JACC Cardiovasc Interv*, 2012; 5 (1): 112-113. (エビデンスレベルV)
- 42) Lodge AJ, Dodd LG, Lowe JE: Arterial conduits should be evaluated preoperatively in coronary artery bypass patients with pseudoxanthoma elasticum, *Tex Heart Inst J*, 2005; 32 (4): 576-578; discussion 8. (エビデンスレベルV)

消化管 CQ1：消化管出血の頻度はどのくらいか？

解説：PXEでは消化管出血を合併することが知られており、死亡例の報告もあることから重要な予後因子である⁴³⁾⁴⁴⁾。PXEにおける消化管出血の合併は1954年に報告されて以来⁴⁵⁾、欧米での検討では13%と報告さ

れている⁴⁶⁾。厚生労働省難治性疾患研究における PXE の総括・分担報告書によると、本邦の全国実態調査の解析結果において、消化管出血は 6.4% (141 例中 9 例) であった⁴⁷⁾。

文献

- 43) Catherine AM, Terry JZ, Steven FW, et al: Management of upper gastrointestinal hemorrhage in patients with pseudoxanthoma elasticum, *Surgery*, 1989; 105: 170-174.
- 44) Uitto J, Bercovitch L, Terry SF, et al: Pseudoxanthoma elasticum: progress in diagnostics and research towards treatment: summary of the 2010 PXE International Research Meeting, *Am J Med Genet A*, 2011; 155: 1517-1526.
- 45) Kaplan L, Hartman SW: Elastica disease: case of Gronblad-Strandberg syndrome with gastrointestinal hemorrhage, *Arch Intern Med*, 1954; 94: 489.
- 46) Eddy DD, Farber EM: Pseudoxanthoma elasticum: Internal manifestations: A report of cases and a statistical review of the literature, *Arch Dermatol*, 1962; 86: 729-740.
- 47) 宇谷厚志：厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「弾性線維性仮性黄色腫の病態把握ならびに診断基準作成」平成 24 年度総括・分担研究報告書，班長：宇谷厚志，2013；6-34.

消化管 CQ2：消化管病変のスクリーニングは有用か？

推奨文：上部消化管内視鏡検査や造影 CT 検査での消化管病変のスクリーニングを行うことを考慮してもよい。

推奨度：C1

解説：内視鏡では、胃粘膜下の蔓状蛇行動脈や玉石様の隆起性病変などがみられ⁴⁸⁾、腹部血管造影では、動脈の蛇行や螺旋状の走行、動脈瘤様の拡張などがみられる⁴⁹⁾。これらの異常血管網は造影 CT でも確認可能なことがある⁴⁸⁾。以上より、PXE と診断した場合には、上部消化管内視鏡検査や造影 CT により消化管病変のスクリーニングを行うことを考慮してもよい。

文献

- 48) 三長孝輔，山下幸孝，宇谷厚志ほか：胃粘膜生検後に出血性ショックを来した弾性線維性仮性黄色腫の 1 例，*Gastroenterol Endosc*, 2014；56：1756-1762。（エビデンスレベル V）
- 49) Bardsley JL, Koehler PR: Pseudoxanthoma elasticum: angiographic manifestations in abdominal vessels, *Radiology*, 1969; 93: 559-562.（エビデンスレベル V）

消化管 CQ3：消化管出血に対して治療はどうすべきか？

推奨文：内視鏡的止血を考慮するが、止血困難である場合には胃全摘術も考慮すべきである。

推奨度：C1

解説：本邦における消化管出血には、14 の報告例がある^{50)~53)}。本邦報告例においては、ほとんどが胃からの出血であり、いずれも多量出血を来しており、死亡例の報告もある⁵²⁾。出血部位としては胃体部～穹窿部からの出血の報告が多い。内視鏡的止血により良好な経過を得られることも多いが、止血困難な場合には、胃全摘術も考慮する必要がある⁵³⁾。

文献

- 50) 三長孝輔，山下幸孝，宇谷厚志ほか：胃粘膜生検後に出血性ショックを来した弾性線維性仮性黄色腫の 1 例，*Gastroenterol Endosc*, 2014；56：1756-1762。（エビデンスレベル V）
- 51) 松崎照樹，小川 力，何 汝朝ほか：消化管出血を来した pseudoxanthoma elasticum の 1 例，*日本皮膚科学会雑誌*，1986；96：208-209。（エビデンスレベル V）
- 52) 糸林 詠，鈴木孝徳，江畑稔樹ほか：消化管出血にて死亡した弾性線維性偽黄色腫の 1 例，*日本消化器病学会雑誌*，1990；87：1106-1107。（エビデンスレベル V）
- 53) 遠藤将光，関 雅博，大竹裕志ほか：胃切除および下肢血行再建術を要した弾性線維性仮性黄色腫（PXE）の 1 例，*外科*，1991；53：1551-1554。（エビデンスレベル V）

産婦 CQ1：PXE 患者の妊娠における流産のリスクは高いか？

解説：本邦での流産率は 9.4%，欧米での流産率は 15% との報告があり⁵⁴⁾，これは厚生労働省の心身障害研究班が報告している自然流産率 14.9% (1990~1993) と比較しても高くない。

文献

- 54) 内野貴久子，片瀨秀隆，坂口 勲ほか：子宮内胎児発育遅延を示した弾性線維性仮性黄色腫合併妊娠の 1 例，*日本産科婦人科学会雑誌*，2002；54（4）：660-664.

産婦 CQ2：妊娠は PXE 患者である母体にリスクがあるか？

解説：PXE 妊娠例の母体において不整脈，うっ血性心不全，高血圧症，血栓塞栓症などの報告がある⁵⁵⁾⁵⁶⁾。そのため，妊娠中は血圧を維持し，頻脈を避けるべきである。また，消化管潰瘍の報告も多く，アスピリンや非ステロイド性消炎鎮痛剤の使用は避けるべきとされる⁵⁷⁾。

文献

- 55) Douglas MJ, Gunka VB, von Dadelszen P: Case report: Anesthesia for the parturient with pseudoxanthoma elasticum, *Int J Obstet Anesth*, 2003; 12: 45-47.
- 56) Gheduzzi D, Taparelli F, Quaglino D, et al: The placenta in pseudoxanthoma elasticum: clinical, structural and immuno-chemical study, *Placenta*, 2001; 22: 580-590.
- 57) Xiromeritis P, Valembos B: Pseudoxanthoma elasticum and pregnancy, *Arch Gynecol Obstet*, 2006; 273: 253-254.

産婦 CQ3 : PXE 患者の妊娠において胎児にリスクはあるか？

解説 : PXE 妊娠例の胎児において低出生体重児が多いとの報告がある⁵⁸⁾。胎盤や子宮の細動脈血管壁の変

性や石灰化を認めた例が報告されており、それが子宮内胎児発育遅延につながるのではないかと推測されている^{59)~61)}。

文献

- 58) 新谷一郎, 中沢妙子, 尾高達雄 : 弾力線維仮性黄色腫合併妊娠の 1 例, *通信医学*, 1990 ; 42 (2) : 87-93.
- 59) Tanioka M, Utani A, Tamura H, et al: Calcification of the placenta in a woman with pseudoxanthoma elasticum with a mutation of the *ABCC6* gene, *J Dermatol*, 2014; 41 (2): 189-191.
- 60) Gheduzzi D, Taparelli F, Quaglino D, et al: The placenta in pseudoxanthoma elasticum: clinical, structural and immunochemical study, *Placenta*, 2001; 22: 580-590.
- 61) 内野貴久子, 片瀨秀隆, 坂口 勲ほか : 子宮内胎児発育遅延を示した弾力線維性仮性黄色腫合併妊娠の 1 例, *日本産科婦人科学会雑誌*, 2002 ; 54 (4) : 660-664.