

201128082A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

コケイン症候群の病態解明および治療とケアの指針  
作成のための研究

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 久保田 雅也

平成24（2012）年3月

# 目次

[I] 総括研究報告書	・・・・・・・・・・ 3
コケイン症候群の病態解明および治療とケアの指針作成のための研究	
研究代表者 久保田雅也 国立成育医療研究センター神経内科 医長	
資料 コケイン症候群のケア指針	
[II] 分担研究報告書	
1. コケイン症候群Ⅰ型生存例と死亡例の検討	・・・・・・・・ 17
分担研究者 久保田雅也 国立成育医療研究センター神経内科 医長	
2. コケイン症候群の歯髄の神経病理について	・・・・・・・・ 21
分担研究者 久保田雅也 国立成育医療研究センター神経内科 医長	
佐藤哲二 鶴見大学歯学部解剖・組織細胞学講座 教授	
3. コケイン症候群の発生頻度	・・・・・・・・ 26
分担研究者 久保田雅也 国立成育医療研究センター神経内科 医長	
研究協力者 柏井洋文、太田さやか、寺嶋宙、安藤亜希 国立成育医療研究センター神経内科 フェロー	
4. コケイン症候群患者由来培養細胞における紫外線抵抗化生理因子の解析	・・・・ 29
分担研究者 杉田克生 千葉大学教育学部養護教育学基礎医科学部門 教授	
研究協力者 喜多和子 千葉大学大学院医学研究院 環境生化学講座 講師	
5. コケイン症候群の中樞神経病理所見、および他の臓器病理所見の解析	・・・・ 32
分担研究者 林 雅晴 東京都医学総合研究所こどもの脳プロジェクト 副参事研究員	
6. コケイン症候群の分子遺伝学的解析	・・・・・・・・ 36
分担研究者 森脇真一 大阪医科大学感覚器機能形態医学講座皮膚科学 教授	
7. 光線過敏症の簡易な細胞診断方法の確立ならびにコケイン症候群由来細胞を用いた ips 細胞の樹立、細胞老化の誘導による細胞増殖の抑制機構の解明に関する研究	・・・・ 39
分担研究者 立石 智 熊本大学 発生医学研究所 発生制御部門 講師	
8. 大脳基底核石灰化症の検討	・・・・・・・・ 42
分担研究者 熊田聡子 都立神経病院 神経小児科 医長	
9. コケイン症候群の腎障害と酸化ストレス	・・・・・・・・ 44
分担研究者 田沼直之 都立府中療育センター 小児科 医長	
10. XPG null マウスにおけるコケイン様臨床症状に関する研究	・・・・ 46
分担研究者 中根裕信 鳥取大学医学部機能形態統御学講座ゲノム形態学分野 助教	
[III] 研究成果の刊行に関する一覧表	・・・・・・・・ 48
[IV] 参考資料	
本研究班ホームページ	
[V] 班員名簿	・・・・・・・・ 54
[VI] 研究成果 (論文) 抜粋	・・・・・・・・ 55

コケイン症候群の病態解明および治療とケアの指針作成のための研究

研究代表者 久保田 雅也 国立成育医療研究センター神経内科 医長

研究要旨

コケイン症候群(CS)の病態解明および治療とケアの指針作成のため、CS 発生頻度解析、CSI 型死亡例の解析、CS の基礎的病態の解明、およびCS の診療実態と死亡原因の詳細の検討に基づく CS の治療とケアの指針作成を行った。紫外線致死感受性を軽減化するannexin II による創薬、遺伝性光線過敏症に対する分子遺伝学的解析、CS モデル動物としての Xpg null マウスの遺伝学的解析、CS 患者由来の繊維芽細胞からヒト iPS 細胞の樹立、光線過敏症の簡易な細胞診断方法の確立、視床下部障害の臨床神経病理学的検討、腎障害と酸化ストレスの解析、CS 類似の経過を示す未知の変性疾患の検索、以上の成果およびCS のケア指針を作成し当班ホームページ上に載せた。CS の診療に関わる全ての医療者、患者家族にとって情報の共有化が可能になると思われる。

分担研究者

- (1) 杉田克生 千葉大学教育学部養護教育学基礎医学部門 教授
- (2) 林雅晴 東京都医学総合研究所 こどもの脳プロジェクト 副参事研究員
- (3) 森脇真一 大阪医科大学感覚器機能形態医学講座皮膚科学 教授
- (4) 中根裕信 鳥取大学医学部機能形態統御学講座ゲノム形態学分野 助教
- (5) 立石智 熊本大学 発生医学研究所 発生制御部門 講師
- (6) 田沼直之 都立府中療育センター小児科 医長
- (7) 熊田聡子 都立神経病院神経小児科 医長

A. 研究目的

コケイン症候群の病態解明および治療とケアの指針作成のため、CS の基礎的病態の解明、およびCS の診療実態と死亡原因の詳細

の検討に基づくCS の治療とケアの指針作成を行った。具体的には (1) コケイン症候群 (CS) での DNA 損傷に対する修復機構の解析 (杉田)、(2) CS の視床下部障害の臨床神経病理学的検討 (林)、(3) CS など紫外線性DNA修復異常で発症するすべての遺伝性光線過敏症に対する分子遺伝学的解析 (森脇)、(4)CS モデル動物としての Xpg null マウスの遺伝学的、病理学的解析 (中根)、(5) CS 患者由来の繊維芽細胞からヒト iPS 細胞の樹立、光線過敏症の簡易な細胞診断方法の確立、細胞老化の誘導による細胞増殖の抑制機構の解明 (立石)、(6) CS の腎障害と酸化ストレス、睡眠障害と尿中メラトニン代謝解析 (田沼)、(7) CS 類似の経過を示す未知の変性疾患の検索 (熊田)、(8) ケア指針作成とホームページでの公開、新たに判明した二次調査からCS 発生頻度の再解析、CSI 型の死亡例の特質の抽出(久保田)

を行いCSの基礎と臨床を包括的にとらえ本症候群に関わる全ての関係者に資することを目的とした。

## B. 研究方法

(1) CS由来 transform 樹立細胞において、annexin II 遺伝子導入法や recombinant annexin II タンパク質(rANX II)を用いて、細胞の内外で annexin II 量を増大化させた場合の、紫外線感受性と紫外線損傷 DNA 修復機能が変動を解析した。(2) CS 患者家族会「日本CSネットワーク」の協力を得て睡眠・体温調節異常に関するアンケート調査、および CS 剖検脳4例(死亡時年齢 7~35歳)における視床下部、脚橋被蓋核(PPN)に対する免疫組織化学染色を行った。(3) 紫外線性DNA修復異常で発症するすべての遺伝性光線過敏症に対する本邦唯一の診断センターを本年度も研究分担者の施設で維持し、各種DNA修復試験、分子生物学的手法を駆使してCSを診断した。(4) 生後約20日令のマウスの膝関節・足関節の関節腔の病理標本作製解析、Xpg null マウスの遺伝子発現の異常を知るために、Xpg null マウスの臓器を用いた DNA マイクロアレイを解析した。(5) コケイン症候群患者由来の繊維芽細胞からヒト ips 細胞を樹立する。およびCSの簡便な細胞診断法を不定期DNA合成(UDS)、RNA合成回復(RRS)、DNA合成回復(RDS)を定量的に測定することにより確立する。(6)CS剖検例の腎臓を酸化ストレスマーカーの免疫染色で解析、および睡眠リズムの指標としての尿中メラトニン代謝物の測定を行う。(7) CS類似の疾患2例の精査を行った。(8)CSの全国調査から浮かび上がった症状からケア指針を作成、発生頻度再計算、死亡例の詳細検討を行った。

(倫理面への配慮)

全ての研究は、研究参加者の自発的な同意に基づくことを前提とし、必要に応じ研究者所属機関の倫理委員会の承認を得て行った。

## C. 研究結果

(1) 遺伝子導入による細胞内の annexin II 発現増大化、培養液中への rANX II 添加による細胞外の annexin II 発現増大化は、ともに紫外線致死高感受性を軽減化した。

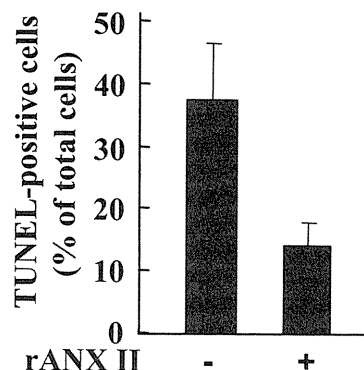


図1 培養液中への rANX II 添加による紫外線誘導アポトーシスの抑制

(2) CS10例中7例で体温調節障害(変動体温、低体温、夏季の高熱)がみられた。さらに10例中6例で睡眠障害(日中の眠気、入眠・覚醒障害、夜間睡眠中の中途覚醒が頻回、睡眠時間での興奮)が認められた。高度の脳萎縮にもかかわらず、MAP2・TH・CD・VP染色により、対照と同様に、視床下部亜核(室傍核、視索上核、腹内側核、外側野)に陽性神経細胞集団を同定でき、腹内側核ではOxA陽性細胞も確認された。いずれの亜核にもGFAP陽性アストロサイトの増加を認めなかった。PPNではMAP2陽性神経細胞の減少、GFAP陽性アストロサ

イトの増加がみられた。さらに4例全例で AchE 陽性アセチルコリン神経が高度に減少していた。(3) 新規に1例の CSA (10歳男児例)、1例の CSB (4歳男児)、1例の XPD/CS (1歳、男児)、計3例の小児CSを確定診断した。さらに皮膚症状のみしか呈さしておらず UV-sensitive syndrome (UVSS) と過去に診断した症例 (61歳、女性) に最近CS類似の神経症状が出現し再検討したところ CSB であることが判明した。(4) Xpg null マウスの関節内脂肪組織の消失や関節空隙の狭小化を観察した。Xpg null マウスの歩行異常の一因として、小脳の異常のみならず、関節病変が関与することが示された。また Xpg null マウスで有意に発現の差がある遺伝子が約 30 個程度検出(DNA 修復関連、DNA の転写関連、老化関連遺伝子等)された。今後さらに詳細な解析を行う予定である。(5) CS 患者由来の繊維芽細胞に山中因子を導入することにより、効率良く iPS 細胞を樹立することに成功した。今後 CS の病態解析に活用されることになる。

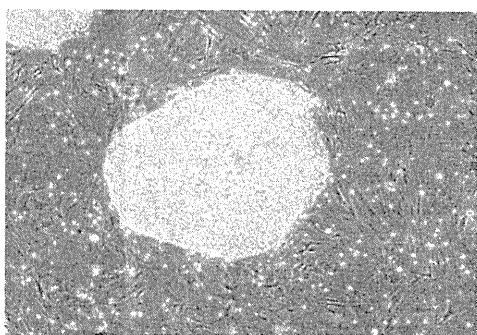


図2 コケイン症候群患者由来の iPS 細胞

また培養細胞の新規合成DNA鎖またはRNA鎖を標識することにより、光線過敏症の診断基準である不定期DNA合成(UDS)、RNA合成回復(RRS)、DNA合成回復(RDS)を定量的に測定することに成功しCSの簡便な細胞診断を行

うこと成功した。(6)CSの腎病変では現在のところ酸化ストレスマーカーの有意な上昇は認められず。CSにおいてメラトニンの主たる代謝物6-sulphatoxymelatoninの低下が推定された。(7)CS類似の疾患2例の精査:1例は、精神発達遅滞、低身長、痙性対麻痺、末梢神経障害を示し、6歳より頭部CT上大脳基底核と橋の石灰化が認められた。第2例は、小児期には非進行性の知的障害を示したが、20代より急激に錐体外路症状と認知症が進行した。頭部CTでの大脳基底核石灰化に加え、頭部MRIにて黒質に特異な所見を認めた。

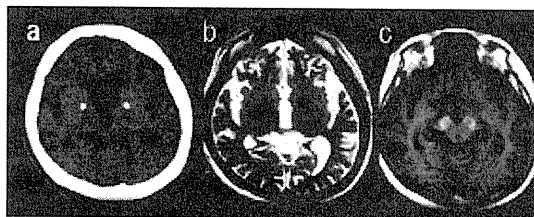


図3 第2例の基底核、脳幹病変

(8) 皮膚ケア、齲歯、難聴、眼科合併症、運動障害、腎機能低下、高血圧、てんかん、言語発達・知的障害、栄養・摂食、睡眠についてケア指針を作成し当班のホームページ上に載せた。(http://www.cockayneresearchcare.jp/) 本ホームページには当班が提唱するCS診断基準案も掲載している。また、日本における発生頻度の検討から100万出生あたり2.76と算出、CSの診療実態と死亡原因の詳細の検討から腎不全に対する対策が病期後期には重要になることを示した。

#### D. 考察

(1)紫外線高感受性細胞の内と外のannexin II量を増大化させると、ともに紫外線致死感受性を軽減化することができた。CSでのDNA損傷に対する修復機構の創薬開発につながる成果である。

(2) 昨年度報告した尿中メラトニン排泄低下と合わせて脳内時計の障害が示唆された。視交叉上核は高度の脳萎縮の影響か、4例とも検討不能、PPN病変はREM睡眠維持に悪影響を及ぼすことが推定され、脳内時計の障害と合わせてCS患者での睡眠障害に関与する可能性が示唆された。また、Meynert核アセチルコリン神経は知能発達・学習との関連が知られ、Meynert核病変がCS患者の知的障害に関連している可能性も考えられた。

(3) CSBとUVSS (UV-sensitive syndrome)の異同に関しては昨年度の報告書にも記載したが、最近遺伝子が同定されたUVSS-Aに変異を持つ症例を除き、UVSSは包括的疾患概念としてのCSであると考えるべきである。

(4) Xpg nullマウスのCSの病態モデルとしての有用性が確認された。

(5) iPS細胞樹立効率、維持の効率が低下していることが予想されたが、問題はみられなかった。また培養細胞の新規合成DNA鎖またはRNA鎖の標識によりCSの簡便な細胞診断が確立された。(6)CSにおける睡眠障害の一因としてメラトニン代謝の異常が推定された。

(7) 1例はコケイン症候群の非典型例である可能性が考えられた。2例目は新しい脳内鉄沈着症と考えられた。

(8) 当班ホームページ上にケア指針を載せることでCSの診療に関わる医療関係者のみでなく患者家族へも新しい情報が提供できる。患者家族会ともリンクし今後の連携がさらに進むことと思われる。またCS発生頻度は100万出生あたり2.76であったがこれは西ヨーロッパの2.70とほぼ同じであり、人種差はないものと考えられた。CS末期腎不全に対しては全身状態にもよるが透析等の導入、および死亡例のCachexiaの進行が速いことから

栄養(内容および胃ろう造設等)についても検討が必要である。

## E. 結論

(1) 紫外線高感受性細胞の内と外のannexin II量を増大化させると、ともに紫外線致死感受性を軽減化することができた。

(2) CS患者では体温調節障害、睡眠異常など視床下部障害を推定する症状が有名である。CS患者10例のアンケート解析では、約3分の2の例で体温調節障害、睡眠障害がみられた。また、高度の脳萎縮にもかかわらず視床下部亜核は確認されたが、視交叉上核は同定できなかった。一方、Meynert核と脚橋被蓋核でアセチルコリン神経の高度減少が認められ、CS患者でのREM睡眠障害、知的障害と関連する可能性が示唆された。

(3) CSは稀な疾患ではあるがCS様の臨床症状を呈する患者の診断、潜在的な軽症患者の発掘のためには本邦唯一維持しているCS診断センターは引き続き継続することが重要であると考えられる。

(4) Xpg nullマウスのCSの関節拘縮の病態モデルとしての有用性が示された。同マウスのDNA修復関連、DNAの転写関連、老化関連遺伝子等の異常もCSの本態と関連する可能性が考えられ今後の発展が期待される。

(5) コケイン症候群患者様由来のips細胞が効率よく樹立され、紫外線、酸化物質等に対して高感受性となることが予想されCSの病態解析が進むと思われる。また培養細胞の新規合成DNA鎖またはRNA鎖の標識によりCSの簡便な細胞診断が確立された。

(6) CSにおける睡眠障害の一因としてメラトニン代謝の異常が推定され治療薬としてメラトニン製剤の選択が推奨される。

(7) 大脳基底核石灰化を呈した診断未定の2症例の診断過程を示した。これらの症例の診

断や病態を検索することが、コケイン症候群の病態のさらなる解明につながると考える。(8)CSのケア指針を作成し当班ホームページ上に載せた。CSの診療に関わる全ての医療者、患者家族にとって情報の共有化が可能になると思われる。CS発生頻度は人種差、地域差はなく、進行がより速い群はcachexiaが著明で末期には腎不全となる。早期からの対策が必要である。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1 Suzuki, T., Lu, J., Hu, G., Kita, K., Suzuki, N. Retrovirus-mediated transduction of short hairpin RNA gene for GRP78 fails to downregulate GRP78 expression but leads to cisplatin sensitization in HeLa cells. *Oncology Reports*, 25: 879-885, 2011.
- 2 Jiang, X., Ren, Q., Chen, S-P., Tong X-B., Dong, M., Sugaya S, Tanaka T, Kita K, Suzuki N. UVC mutagenicity is suppressed in Japanese miso-treated human R5a cells, possibly via GRP78 expression. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 75:1685-1691,2011.
- 3 Kita, K., Sugita, K., Chen, S-P., Suzuki, T., Sugaya, S., Tanaka, T., Jin, Y-H., Satoh, T., Tong, X-B., Suzuki, N. Extracellular recombinant annexin II confers UVC resistance and increases the Bcl-xL to Bax protein ratios in human UVC-sensitive cells. *Radiat. Res.*, in press (DOI: [10.1667/RR2561.1](https://doi.org/10.1667/RR2561.1)) .
- 4 Tanaka, T., Sugaya, S., Kita, K., Arai, M., Kanda, T., Fujii, K., Imazeki, F., Sugita, K., Yokosuka, O., Suzuki, N. Inhibition of cell viability by human IFN-β is mediated by microRNA-431. *Int. J. Oncol.*, in press.
- 5 Hayashi M, et al. Lesions of cortical GABAergic interneurons and acetylcholine neurons in xeroderma pigmentosum group A. *Brain Dev* (Epub) DOI: 10.1016/j.braindev.2011.06.015
- 6 Hayashi M, et al. Brain vascular changes in Cockayne syndrome. *Neuropathology* (Epub)DOI:10.1111/j.1440-1789.2011.0124
- 7 Miyata R, Tanuma N, Hayashi M, Takahashi Y. Focal encephalopathy having recurrent episodes of epileptic status and cluster mimicking hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome. *Brain Dev* 2011 (in press)
- 8 Hayashi M, Miyata R, Tanuma N. Decrease in acetylcholinergic neurons in the pedunculopontine tegmental nucleus in a patient with Prader-Willi syndrome. *Neuropathology* 2011;31(3):280-285.
- 9 Hirata Y, Koga S, Fukui N, Yu A, Koshida S, Kosaka Y, Moriwaki S 5-Aminolevulinic acid (ALA) - mediated photodynamic therapy to superficial malignant skin tumors using Super Lizer™. *J Dermatol* 38:748-754, (2011)
- 10 Moriwaki S, Yamashita Y, Nakamura S, Fujita D, Kohyama J, Takigawa M, Ohmichi H Prenatal diagnosis of xeroderma pigmentosum group A in Japan. *J Dermatol*, in press.
- 11 森脇真一 色素性乾皮症 今日の皮膚疾患治療指針 医学書院 印刷中
- 12 森脇真一 色素性乾皮症 皮膚疾患 最新の治療 2011-2012 p116 2011 南江堂 印刷中
- 13 森脇真一 遺伝性光線過敏症と患者家族会活動 日本皮膚科学会雑誌、印刷中
- 14 森脇真一 色素性乾皮症の遺伝子診断 *Visual Dermatology* 10:448-451, 2011
- 15 森脇真一 色素性乾皮症バリエント 皮膚で見つける全身疾患 (メディカルレビュー社) p40 2011
- 16 田沼直之. 急性脳症とバイオマーカー. 小児科診療 74; 931-936, 2011
- 17 Tateishi, S. A novel Rad18 ubiquitin

ligase-mediated pathway for repair of camptothecin-induced DNA damage. *Cell Cycle* 10, (13) 2057-2058. (2011)

- 18 Yanagihara, H., Kobayashi, J., Tateishi, S., Kato, A., Matsuura, S., Tauchi, H., Yamada, K., Takezawa, J., Sugasawa, K., Masutani, C., Hanaoka, F., Weemaes, C. M., Mori, T., Komatsu, K. NBS1 recruits RAD18 via a RAD6-like domain and regulates Pol h-dependent translesion DNA synthesis. *Mol. Cell* 43, (5) 788-797. (2011)
- 19 Hendel, A., Krijger, P. H., Diamant, N., Goren, Z., Langerak, P., Kim, J., Reibner, T., Lee, K. Y., Geacintov, N. E., Carell, T., Myung, K., Tateishi, S., D'Andrea, A., Jacobs, H., Livneh, Z. PCNA ubiquitination is important, but not essential for translesion DNA synthesis in mammalian cells. *PLoS Genet.* (9) e1002262. (2011)
- 20 Kubota M., Chida J, Hoshino H, Kashii H, Ozawa H, Koide A, Hoshino A, Koyama A, Mizuno Y, Yamaguchi M, Yao D, Yao M, Kido H. Thermolabile CPT II variants and low blood ATP levels are closely related to severity of acute encephalopathy in Japanese children. *Brain Dev* (2011), doi:10.1016/j.braindev.2010.12.012
- 21 Hoshino A, Saitoh M, Oka A, Okumura A, Kubota M., Saito Y, Takanashi JI, Hirose S, Yamagata T, Yamanouchi H, Mizuguchi M Epidemiology of acute encephalopathy in Japan, with emphasis on the association of viruses and syndromes. *Brain Dev.* 2011 Sep 14; . PMID:21924570

## 2. 学会発表

- 1 Nakane H et al. Histological analysis of impaired spermatogenesis in xeroderma pigmentosum group A gene (*Xpa*)-deficient mice, 第 34 回日本分子生物学会, 横浜市

(2011.12.13-16)

- 2 田沼直之, 齋藤菜穂, 古島わかな, 福水道郎, 宮田理英, 中島啓介, 林雅晴. 重症心身障害児者の睡眠覚醒リズムとメラトニン. 第 37 回日本重症心身障害学会学術集会 (徳島), 2011.9.29-30
- 3 白井育子, 熊田聡子, 笠井恵美, 下田木の実, 八谷靖夫, 栗原栄二 嘔吐後に傾眠を伴い、基底核の石灰化、精神遅滞、痙性両麻痺、低身長、構音障害を呈するが、ミトコンドリア病を示唆する検査所見を欠く 9 歳女児. 第 59 回多摩小児神経懇話会 (2011.12.3)
- 4 林雅晴. 大脳基底核疾患の画像と病理: 最近の話題. 第 6 回小児神経放射線研究会, 京都 (2011, 10.29)
- 5 Segawa M, Nomura Y, Hayashi M. An autopsy on 90 year old female of Segawa disease. 15<sup>th</sup> International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Toronto, Canada (2011, 6.8)
- 6 太田さやか, 寺嶋宙, 柏井洋文, 星野英紀, 古山晶子, 林雅晴, 熊田聡子, 杉田克生, 田沼直之, 久保田雅也 コケイン症候群の病型による臨床経過の違いと診療実態について-全国調査より- 第 53 回小児神経学会 2011 横浜
- 7 Suzuki, T., Lu, J., Hu, G., Kita, K., Suzuki, N. Continuous approach for knockdown of GRP78 fails to downregulate GRP78 protein expression but increases sensitivity to cisplatin in HeLa cells. 16<sup>th</sup> World Congress on Advances in Oncology and 14<sup>th</sup> International Symposium on Molecular Medicine, 2011/10/6-7, Hotel Rodos Palace, Rhodes Island, Greece.

## G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし



## コケイン症候群 ケア指針

厚生労働省「コケイン症候群の病態解明および治療とケアの指針作成のための研究」班  
ホームページ (<http://www.cockayneresearchcare.jp/>)

1. 皮膚ケア 森脇真一
2. う歯 久保田雅也
3. 難聴 田沼直之
4. 眼科合併症 杉田克生
5. 運動障害 熊田聡子
6. 腎機能低下 田沼直之
7. 高血圧 杉田克生
8. てんかん 安藤亜希
9. 栄養・摂食 田沼直之
10. 睡眠 林雅晴

### 1. 皮膚ケア

生後 6 ヶ月後頃より重篤な光線過敏症が生じるCS患者の皮膚ケアの原則は紫外線防御であり、その方法には物理的防御法と化学的防御法がある。前者（物理的遮光）はまず生活環境の中での「紫外線」の存在を意識し、季節、時間、場所、状況（活動が屋内か屋外か）などでその強さの違いを知ることから始まる。日中の外出制限、紫外線遮光フィルム、日傘、長袖の衣服、帽子、手袋、紫外線カット眼鏡の使用を考慮する。一方、後者（化学的遮光）は外出時にサンスクリーンや遮光リップクリームなどを用いる方法である。

CS患者ではヌクレオチド除去修復系が十分に働かないため、紫外線、特にピリミジン2量体や6-4光産物などのDNA損傷を引き起こしやすいUVB～UVA2領域からの防御が必須となる。紫外線対策として、

- ① 外出時には高SPF値、高PAグレードのサンスクリーン剤<sup>(1)</sup>を外用し、長袖、長ズボン、帽子、紫外線防護服、UVカット眼鏡を着用する
- ② 屋内では窓ガラスへUVカットフィルムの貼付し、太陽に面した窓には遮光カーテンを使用する、

などがポイントである。適切な遮光を怠れば脳神経症状の進行を招く可能性が示唆されている。

光線過敏症状が生じれば日光露光部皮膚に紅斑、落屑、時に水疱形成がみられるが、そのような際には3～4群のステロイド外用剤<sup>(2)</sup>を塗布する。

年長になれば肝機能、腎機能の低下に関連して皮膚の乾燥が進むが、この変化は保湿剤で対応可能である。著明な皮下脂肪の萎縮に対する有用な治療法はない。

<sup>(1)</sup> S P F (sun protection factor) は紫外線B波 (UVB) (短時間で皮膚に紅斑などの炎症を起こさせ、黒化につながる波長領域) から皮膚を防御する指数でCS患者では40～50+のものが推奨される。P A (protection grade of UVA) は紫外線A波 (UVA) (一時的な黒化を引きおこし、皮膚老化につながる波長領域) から皮膚を防御する指数でCS患者ではP A+++が望ましい。

<sup>(2)</sup> リドメックス軟膏、キンダベート軟膏など比較的弱めの副腎皮質ステロイドを数日間使用する

(大阪医科大学感覚器機能形態医学講座皮膚科学 森脇 真一)

## 2. <sup>うし</sup>齲歯 (虫歯)

齲歯 (虫歯) はコケイン症候群の重要な診断所見であり、早期からの対策が必要です (1)。Nance and Berry は遺伝子診断や紫外線感受性テストがなされなくとも低身長と精神遅滞に加えて眼科的異常 (白内障や網膜色素変性)、皮膚光過敏性、齲歯 (虫歯)、特徴的顔貌、難聴のうち3つがあれば強くCSが疑われるとしています。齲歯 (虫歯) は唾液分泌の低下や顎の動きの悪さが原因とされますがそれ以上のことはわかっていません。I型では80-90%の患者が早期から齲歯 (虫歯) をもっているとされます。早期からの歯科受診、口腔内衛生の指導、摂食指導、齲歯 (虫歯) 治療を受けることが望まれます (1)。

(1) Boraz RA. Cockayne's syndrome: literature review and case report. *Pediatr Dent*. 1991;13:227-30.

(国立成育医療研究センター 神経内科 久保田雅也)

### 3. 難聴

古典型コケイン症候群（CS type I）では、60%程度に感音性難聴がみられます。主に高音域の両側性難聴が早い場合には幼児期より出現し、20歳を過ぎるころには完全難聴になってしまうことも少なくありません。聴性脳幹反応（ABR）を経時的に検査した報告では、年齢とともに悪化する ABR 測定の上昇と III 波以降の潜時延長を認めています。これらの所見は急速に進行する感音性難聴の存在と脳幹部の進行性退行性病変を示唆しています。また一方では病理学的に聴覚系の末梢受容器である内耳そのものの変性も認めることから、コケイン症候群にみられる難聴は後迷路性病変、すなわち蝸牛神経と脳幹部を含む中枢神経系における聴覚伝導路の退行性病変から内耳・聴神経病変（末梢性）に広がるものと考えられます。コケイン症候群では知能障害や難聴に伴う言語発達の遅れや小脳性の構音障害を伴う場合が多いため、軽度の聴覚障害の兆候をとらえるには ABR 検査等を経時的に行うことも有用です。玉井らは進行性感音難聴をともなうコケイン症候群兄妹例に補聴器装用指導を行い、聴性行動、発声行動、言語行動に発達変化がみられたことを報告しています。しかし難聴が進行してくると補聴器装着が困難になるのが現状です。聴覚障害の早期発見および経時的評価が重要と思われれます。

（都立府中療育センター小児科 田沼 直之）

### 4. 眼科合併症

眼科的異常としては、網膜色素変性症、眼球陥凹、斜視、白内障、眼振、角膜混濁などがある。知的障害に加え眼球陥凹や散瞳剤が効きにくいことなどから、白内障の外科治療は熟練した医師が行うことが望ましい。さらに術後の無水晶体コンタクトレンズの着用にも専門医の指導が必要である。視覚誘発電位の検査では、聴力検査より早めに異常が指摘されることもあるとされる。知的障害があり一般の視力検査が施行することが難しい場合は、視覚誘発電位検査、可能であれば網膜電位の検査により視力の評価を行うことが望ましい。視力障害は年齢とともに徐々に進行していくが、網膜色素変性症に対しては効果的な治療法は現在のところ見当たらない。臨床的にはまぶしがすることも見られるので、サングラスなども必要な場合は装着する。涙液分泌が乏しいので、年齢が高じるに従い点眼薬なども考慮する。眼科的に網膜を検査してもらう場合には必ず網膜

血管の狭小化の有無を調べ、動脈硬化の指標とすることも大切である。

(千葉大学教育学部養護教育学基礎医科学部門 杉田克生)

## 5. 運動障害

コケイン症候群の患者さんには様々な運動障害が見られます。

筋の緊張の調整がうまくできずに手足がつっぱったり(痙性)、体のバランスがとれずにふらつく(失調)ため、歩くのが難しくなります。脊柱の変形のために体が前かがみになることや、股・膝・足首の関節が固くなって変形してしまうこと(拘縮)も、歩行を悪化させます。手の運動の細かい調整にも障害を認めます。また体が勝手に動いてしまう”不随意運動”が見られることがあり、特に手の細かいふるえ(振戦)が多いです。

残念ながら今の時点ではこれらの症状に対する根本的治療はありませんが、症状を緩和させるためにケアや治療が行われています。

まず、歩行能力を維持し、関節の拘縮を予防するために、理学療法(リハビリテーション)がおこなわれます。関節の変形に対しては、特殊な靴や補助器具(装具)を作ります。家庭や学校では、患者さんが転びにくいよう、また転んでもけがをしないよう、段差や障害物を減らすなどの環境調整が必要です。

痙性や不随意運動に対しては薬による治療がおこなわれます。私達は、振戦に対してTRH誘導体という薬がある程度有効であった患者さんを経験しています。また筋の緊張亢進や振戦に対してレボドパという薬が有効であったとの報告も出ています。

脳の運動調整に関係する部分を電気刺激することで、重症の不随意運動の改善を図る治療(脳深部刺激療法)があります。最近、コケイン症候群の患者さんに対してもこの治療を行った、との報告が出ていますが、効果の検証はこれからの課題です。

(都立神経病院 神経小児科 熊田聡子)

## 6. 腎機能低下

コケイン症候群における腎機能低下(腎障害)は診断基準には含まれていないものの、生命予後を左右する重要な症状と考えられます。本研究班で平成21年に実施した全国

調査では、腎障害の頻度は生存例 16 例中 1 例 (6.3%) と多くはありませんが、死亡例 15 例中 8 例 (53.3%) と高い割合でした。腎障害の診断には血液検査が有用で、普通は腎臓によって取り除かれる代謝性老廃物である尿素とクレアチニン濃度の上昇でわかります。痩せが目立つ時 (筋量の少ない場合)、血清クレアチニンは低めに出て腎機能低下を正しく反映しないこともあるので最近ではシスタチン C も腎機能の指標として測定されています。腎機能低下の場合、血液は通常やや酸性に傾きます。血液中のカリウム濃度は正常、またはわずかに高い程度ですが、腎不全の段階がかなり進んだり、大量のカリウムを摂取したりすると、危険なレベルまで上昇することがあります。また、赤血球数に多少の減少がみられることもあります (貧血)。カルシウムの濃度は低下し、リン酸塩が上昇します。また、弱った腎臓は血圧を上げるホルモンを産生するため、腎不全の人には高血圧がよくみられます。さらに、腎機能低下により余分の塩や水分を排出できず心不全の原因になります。コケイン症候群の腎障害は病理学的には、大きく 3 つに分類されます。すなわち、糸球体病変 (糸球体硬化症、糸球体基底膜の肥厚など)、尿管病変 (急性尿管壊死)、間質性病変 (線維化、間質性腎炎) です。ネフローゼ症候群を合併することもあります。治療は現在までのところ保存的治療が中心です。本研究班では、今後も腎障害の病態解析を進めていく予定です。

(都立府中療育センター小児科 田沼 直之)

## 7. 高血圧

高血圧はよく見られる状態だが、乳児期や小児期では明らかな症状は呈さないことが多いので、定期的に血圧を測定することが重要です。血中レニンの高値など腎血管性高血圧や腎自体の障害からくる腎性高血圧もあるので、定期的な腎機能評価も大切になります。一方 3 型の症例などで老化性病態としての動脈硬化症が明らかでないこともあり、症例毎に頸動脈の血管硬化度を測定することも有用です。年齢が上がると食事量も減少し運動量も激減するので、最終的には薬物療法が適応となります。腎機能を検討しながら、Ca 拮抗薬、ARB/ACE 阻害薬、利尿剤、 $\beta$  遮断薬を適切に選択する必要があります。Ca 拮抗薬は血管拡張作用があり、比較的副作用も少ないので、合併症の多いコケイン症候群ではよく使われます。利尿薬の中では血中カリウムが減少することがあるので、定期的検査が必要です。血中レニンが高い場合は、レニン阻害薬や ARB/ACE 阻害薬が適応になり、病態や重症度により使い分けることとなります。

## 8. てんかん

コケイン症候群はてんかんのリスクは高くないといわれています(1)。140人のコケイン症候群の患者さんを調査した研究ではてんかんのある患者さんは5%から10%という結果でした(2,3)。一般人口では、てんかんをお持ちの患者さんの割合(有病率)は0.5%から1%であり、コケイン症候群の患者さんは一般の方よりはてんかんを持つ割合が高いといえますが、同じくDNA修復障害である色素性乾皮症よりもてんかんのリスクは低く、主要な症状としては含まれません。本研究班の全国調査では有効回答23人中5人がけいれん発作の既往があるとのことでしたがコントロールはいずれも良好のようでした。

もし目の前でけいれん発作が起こったら、衣服をゆるめて顔を横に向け、もし吐いているようなら口や鼻の周りを拭きます。舌をかまないように物を入れたりくわえさせることは全く無用で、かえって口の中を傷つけたり、嘔吐を誘発し、誤嚥、窒息の原因ともなるので行わないようにしましょう。外来で、目の前で発作を見るという機会は少ないので、どういう発作が、どういうタイミングで、どのくらいの時間続いたかを聞かせてもらうことが重要となります。初めてのけいれん発作ではそういう余裕はないでしょうが、状況が許せばビデオに撮り、後で見せていただくとてんかん発作の質的診断、抗てんかん薬決定の参考になります。一般的な誘因としては睡眠不足や過度の身体疲労が発作を起こしやすい状態を作ります。コケイン症候群に特有の発作型や発症年齢はありません。

- (1) Shorvon SD. The Treatment of epilepsy
- (2) Nance MA, Berry SA. Cockayne syndrome: Review of 140 cases. Am J Med Genet 1992; 42:68-84
- (3) Rapin I, MD. Cockayne Syndrome in Adults: Review With Clinical and Pathologic Study of a New Case: J Child Neurol. 2006; 21: 991-1006

(国立成育医療研究センター 神経内科 安藤亜希)

## 9. 栄養・摂食

コケイン症候群では、早期から体重増加不良、哺乳不良が認められます。摂食機能の低下は神経症状の進行（主に偽球麻痺による）により出現し、食事摂取量の減少に伴って栄養障害が出現するため、経鼻胃チューブ留置や胃瘻からの経腸栄養剤の注入に切り替える栄養管理は重要です。予後に関係する特別な栄養メニューはありませんが、腎不全がみられた場合には、蛋白制限、カリウム制限や高血圧に対する塩分制限なども必要となります。

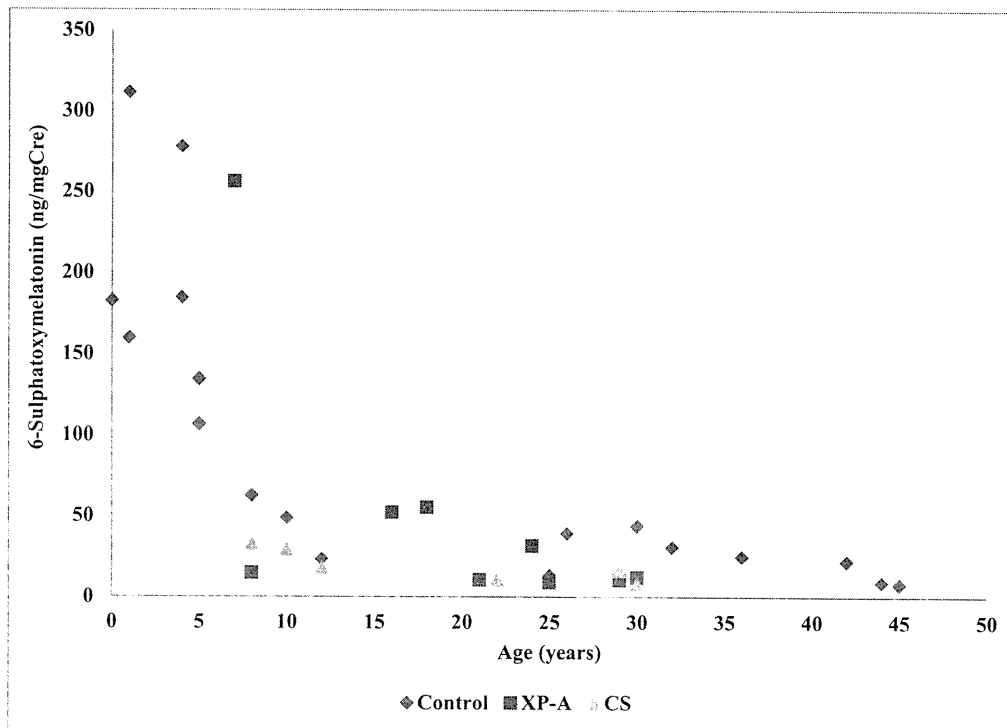
原らは、食事摂取量が落ちたコケイン症候群患者の摂食機能についてビデオフルオログラフィー（VF）による評価を行い、食形態を変更することにより栄養摂取が改善できた例を報告しています。摂食機能の低下は個人差があるので、誤嚥を防ぎながら安全に経口摂取ができる方法を検討するには、VF 検査による評価が有用です。

（都立府中療育センター小児科 田沼 直之）

## 10. 睡眠

コケイン症候群（CS）患者では睡眠や体温調節の異常がみられ、視床下部障害の合併が疑われる。家族へのアンケート調査によれば、体温調節障害（変動体温、低体温、夏季の高熱）が高率にみられ、睡眠障害（入眠・覚醒障害、夜間睡眠中の中途覚醒が頻回）も一部の症例で認められた。

次に松果体から分泌され概日リズム形成に関与する脳内ホルモンのメラトニンの尿中代謝物（6-sulphatoxymelatonin: aMT6s）を午前採取スポット尿で測定した。aMT6s 尿中排泄は、対照（Control）では幼児期に高値を示し、以後年齢に応じて低下した（下図◆）。一方、CS患者でのaMT6s 尿中排泄（▲）は、対照（◆）、ならびにCSと同様に塩基修復障害により神経変性が生じる色素性乾皮症（XP-A）患者（■）よりも低下していた。



<睡眠・覚醒リズム、体温リズムに関するケア>

CS患者においては、日中の活動度を高め内因性のメラトニン分泌を高めるとともに、一定した時間に就寝・起床する習慣を幼少時より心がけることにより、睡眠・覚醒リズム、体温リズムを整えることが重要である。リズム異常が高度の場合、主治医と相談した上で、2010年日本で成人用睡眠導入剤として認可されたメラトニン受容体刺激薬のラメルテオン（ロゼレム®）を、用量に注意しながら試みることも考慮される。

（東京都医学総合研究所 林雅晴）



研究課題：コケイン症候群の病態解明および治療とケアの指針作成のための研究」

1. コケイン症候群Ⅰ型生存例と死亡例の検討

久保田雅也（国立成育医療研究センター神経内科 医長）

研究要旨

CS 1 型の生存例 21 名と死亡例 20 例の周産期、臨床経過、徴候、検査データをまとめ、両者を比較し、合計での割合を計算した。CS 1 型合計 41 例で 90% 以上に認めた徴候としては成長障害、日光過敏、難聴、窪んだ眼に代表される顔貌の特徴、足関節拘縮、精神遅滞、CT 上の基底核石灰化であった。これらの 7 つの所見が早期診断の重要なポイントとなることが確認された。生存例と死亡例で有意差が出た所見としては体重、身長、有意語の有無、経口摂取可能かどうか、死亡原因と関連した腎不全の有無、腎機能の指標としての BUN, Cr, 尿蛋白、腎性の可能性が高い貧血、睡眠障害、涙液分泌低下等が明らかになった。

分担研究者

久保田雅也（国立成育医療研究センター神経内科 医長）

生存例および過去の死亡例についての一次調査を行い合計 674 病院から回答を得た（回収率は 73.2%）。この結果 CS 生存例 37 名、死亡例 39 名、合計 76 名という結果が判明し患者有りとの回答を得た病院・施設に臨床経過の詳細を尋ねる二次調査票を実施した。本年度二次調査を再度依頼した結果、CS 生存例 24 名（CS 1 型 21 名、CS 3 型 3 名）、死亡例 23 名（CS 1 型 20 名、CS 2 型 2 名、CS/XPD1 名）、合計 47 名の臨床経過が集積された。このうち CS 1 型の生存例 21 名（平均 16.1 才、男性 14 名）と死亡例 20

A. 研究目的

コケイン症候群Ⅰ型の臨床経過の詳細、および死亡例の臨床経過の特徴や生存例との相違を明らかにし早期診断と適切な治療、ケアを行うための基礎的な資料を作成することを目的とした。

B. 研究方法

全国の小児科臨床研修認定施設、小児病院、療育施設合計 921 病院に CS

名（平均 18.9 才、男性 10 名）の成長・発達、臨床経過、検査データを比較、検討した。

### C. 研究結果

表に CS 1 型の生存例 21 名と死亡例 20 例の周産期、臨床経過、徴候、検査データをまとめ、両者を比較し、また合計で

の割合を計算した。数値データの有意差は Student-t test で、その他は  $\chi^2$  乗テストで検定し  $p < 0.05$  で有意差ありと判定した。

	生存例 21 例	死亡例 20 例	p	合計 41 例
在胎週数(週)	39.4(20 例)	39.6(18 例)	NS	
出生時体重(g)	2776.8(20 例)	3065.2(18 例)	0.04	
出生時頭囲(cm)	32.8(9 例)	32.4(4 例)		
仮死あり	0(20 例)	3例(19 例)	NS	3/39(7.7%)
体重(kg)	15.3(21 例)	12.6(14 例)	0.04	
身長(cm)	103.5(20 例)	96.2(10 例)	0.02	
成長障害	20 例(20 例)	16 例(16 例)	NS	36/36(100%)
歩行可能	11 例(20 例)	10 例(18 例)	NS	21/38(55.3%)
有意語あり	18 例(20 例)	12 例(19 例)	0.046	30/39(76.9%)
精神遅滞	21 例(21 例)	20 例(20 例)	NS	41/41(100%)
経口摂取可能	19 例(20 例)	6 例(17 例)	0.0001	25/37(67.6%)
日光過敏	17 例(19 例)	17 例(18 例)	NS	34/37(91.9%)
窪んだ眼	19 例(20 例)	19 例(19 例)	NS	38/39(97.4%)
難聴	16 例(19 例)	12 例(12 例)	NS	28/31(90.3%)
白内障	11 例(17 例)	9 例(14 例)	NS	20/31(64.5%)
網膜色素変性	14 例(17 例)	11 例(11 例)	NS	25/28(89.3%)
視神経萎縮	6 例(14 例)	6 例(10 例)	NS	12/24(50%)
側弯	9 例(19 例)	3 例(12 例)	NS	12/31(38.7%)
足関節拘縮	18 例(19 例)	12 例(13 例)	NS	30/32(93.4%)
齲歯	10 例(16 例)	8 例(9 例)	NS	18/25(72%)
高血圧	3 例(10 例)	6 例(10 例)	NS	9/20(45%)
腎不全	1 例(21 例)	9 例(13 例)	<0.001	10/34(29.4%)
貧血	2 例(21 例)	8 例(15 例)	0.004	10/36(27.8%)

涙液分泌低下	2例(12例)	6例(9例)	0.02	8/21(38.1%)
発汗低下	10例(15例)	8例(10例)	NS	18/25(72%)
手指振戦	8例(18例)	9例(12例)	NS	17/30(56.7%)
下肢深部反射亢進	12例(19例)	6例(9例)	NS	18/28(64.3%)
痙攣発作	4例(20例)	2例(13例)	NS	6/33(18.2%)
睡眠障害	2例(17例)	5例(11例)	0.04	7/28(25%)
体温調節障害	8例(18例)	4例(7例)	NS	12/25(48%)
下痢傾向	6例(19例)	5例(9例)	NS	11/28(39.3%)
基底核石灰化	17例(17例)	11例(12例)	NS	28/29(96.6%)
神経伝導速度の異常	6例(13例)	3例(6例)	NS	9/19(47.4%)
ABR異常	14例(17例)	4例(4例)		18/21(85.7%)
ALT	63.9(20例)	62.7(19例)	NS	
AST	114.8(20例)	119.8(19例)	NS	
BUN	18.2(20例)	40.5(17例)	0.002	
Cr	0.49(20例)	1.67(16例)	0.03	
尿蛋白陽性	2例(16例)	9例(11例)	0.0003	11/28(39.3%)

表 CS 1 型の生存例 21 名と死亡例 20 例の周産期、臨床経過、徴候、検査データの比較

#### D. 考察

周産期のデータでは出生時体重が死亡例で有意に大きくなったがその後の臨床経過に影響したとは考えにくい。その他、在胎週数、仮死の有無、頭囲等に有意差はなく、いずれも異常を認めず。少なくとも CS 1 型では胎児期、新生児期には異常は顕在化していないというこれまでの報告と同様であった。CS 1 型合計 41 例で 90%以上に認めた徴候としては成長障害、日光過敏、難聴、窪んだ眼に代表

される顔貌の特徴、足関節拘縮、精神遅滞、CT 上の基底核石灰化であった。これらは早期から認められ、診断基準にも入っている。これらの 7 つの所見が早期診断の重要なポイントとなることが確認された。これらに次いで 80%以上認めた徴候としては網膜色素変性と ABR 異常が挙げられる。齲歯も従来の報告通り多く認めた。またこれまでにあまり注目されていない徴候として発汗低下、手指振戦を半数以上に認めた。けいれん発作は約 2 割

に認めたがコントロール良好であった。睡眠障害、体温調節障害は視床下部、脳幹病理との関連も疑われる。下痢傾向はこれまで報告はないが自律神経症状もしくは外分泌機能としての検討が必要であろう。

生存例と死亡例で有意差が出た所見としては体重、身長、有意語の有無、経口摂取可能かどうか、死亡原因と関連した腎不全の有無、腎機能の指標としてのBUN, Cr, 尿蛋白、腎性の可能性が高い貧血、睡眠障害、涙液分泌低下等が明らかになった。もともとCSでは成長障害が著明であるが死亡例ではよりこれが顕著であった。体重の低さは必ずしも栄養の問題だけではないが、cachexia となるのを遅らせる方策として経鼻胃管、胃瘻などの経管栄養導入は早期から必要かもしれない。生存例のほとんどが経口摂取可能であるが両群は平均年齢が16.1才と18.9才であり、この2.9年の差は大きいかもしれない。今回は摂食能力の経時的変化は把握できておらずこの2.9年での悪化が起こったのかどうかは不明である。身長のある差から類推すると体格差はもともとあったと思われる。有意語にも差があり成長および発達に2群で基本的な差があると推測される。腎不全に関してもフォローと対策が重要となるのはいうまでもない。腎機能低下由来の貧血、高血圧

も早期からの治療が必要である。

#### E. 結論

CS1型合計41例で90%以上に認めた徴候としては成長障害、日光過敏、難聴、窪んだ眼に代表される顔貌の特徴、足関節拘縮、精神遅滞、CT上の基底核石灰化であった。これらの7つの所見が早期診断の重要なポイントとなることが確認された。生存例と死亡例で有意差が出た所見としては体重、身長、有意語の有無、経口摂取可能かどうか、死亡原因と関連した腎不全の有無、腎機能の指標としてのBUN, Cr, 尿蛋白、腎性の可能性が高い貧血、睡眠障害、涙液分泌低下等が明らかになった。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

発表予定

##### 2. 学会発表

発表予定

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし