

201128082B

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22年度 ~ 23年度 総合研究報告書

研究代表者 久保田 雅也

平成24（2012）年3月

目次

I. 総合研究報告書

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

・・・・・・・・・・ 3

研究代表者 久保田 雅也

資料 班会議配布資料

コケイン症候群ケア指針

班員名簿

II. 研究成果の刊行に関する一覧表

III. 研究成果の刊行物・別刷

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)を対象とし以下の研究を行った。(1)CSの日本における発生頻度の検討、(2)CSの診療実態と死亡原因の詳細の検討、(3)CSの治療とケア指針作成、(4)CSの基礎的病態の解明を目的に全国実態調査の解析、および神経病理、分子生物学、分子遺伝学、細胞生物学、神経生理学などの手法を用いCSの臨床実態と基礎的病態にせまる成果をあげることができた。これら成果は今後のCSの包括的診断・治療およびケアにとって極めて重要な資料となる。以上の成果は全て本研究班ホームページに載せられ閲覧可能である。

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科学部門 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(Cockayne syndrome, CS)の報告はCockayneが1936年にDwarfism with retinal atrophy and deafnessとしてまとめたのが最初である。7才と6才の姉弟に共通する特徴として難聴と精神発達遅

滞、小頭、低身長、くぼんだ眼、冷たい手足、親しみやすい性格、視神経萎縮と網膜色素変性症を挙げた。1946年には同名の論文でこの2人の10年後の所見を記載し、難聴や白内障、視力低下、関節拘縮が進行することを報告した。その後、患者の細胞の紫外線高感受性を明らかになり、紫外線障害によるRNA合成の回復がおこらず、転写と共役した修復がみられないことが病態と関連すると推測された。CSは発症年齢により3つの臨床型に分類される。CSI型(古典型)は胎生期および出生直後の成長は正常であるが、2歳までに成長障害が出現し退行する。CSII型(先天性)は、出生時からの成長障害を特徴とする。CSIII型(遅発型)は、ほぼ正常の成長・精神運動発達の後10代での発症を特徴とする。この他色素性乾皮症(XP)との合併(CS/XP)もある。本研究班の目的としては(1)CSの日本における発生頻度の検討、(2)CSの診療実態と死亡原因の詳細の検討、(3)CSの治療とケアの指針作成、(4)CSの基礎的病態の解明があげられる。これらによ

り CS 患者の QOL 改善と一般の疾病理解、治療ケア体系の確立をめざすものである。

B. 研究方法

(1) 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。この結果を基にCSの発生頻度を産出した。

(2) 上記47名のうち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、死亡原因やそれに至る徴候の生存例との違いを解析した。

(3) 47例の臨床症状の解析からI型、II型、III型の特徴を検討した。また主にI型の検討から診断基準のための徴候、検査所見を抽出した。以上の検討からケア指針の作成を検討した。

(4) CSの基礎的病態の解明のためCSの歯髄の神経病理の解析、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、中枢神経病理所見、および他の臓器病理所見の解析、分子遺伝学的解析による新規患者の診断、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、大脳基底核石灰化症の検討、腎障害と酸化ストレスの検討、XPG nullマウスにおけるコケイン様臨床症状に関する研究を行った。

（倫理面への配慮）

研究遂行に際し、個人情報には十分配慮し、臨床研究に関する倫理指針を遵守し、遺伝子を用いた研究においては当該施設での倫理委員会の承認を得た上で行った。

C. 研究結果

(1) 昨年度の本研究班の報告でも全国調査データを基に CS の発生頻度を解析、検討したが。今年度は二次調査の再度の依頼を行い 15 名の新たな患者情報が集積された。そのうち患者数の実態を反映していると思われる 1980 年以降で CS 発生頻度を計算すると 100 万出生あたり 2.76 (2.19-3.11、95%信頼区間)となった。今回の調査の不十分性を考慮しても CS 発生頻度は日本においては西ヨーロッパにおける 100 万出生あたり 2.7 とほぼ同様の値をとり人種差は大きくないと考えられる。

(2) 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。

(3) CSI 型は 1. 2-3 才で発症し粗大運動、微細運動ともに進行性に障害される。2. 到達運動での手指振戦を認める。3. 亀背による前屈、四肢関節（特に足関節）の拘縮を認める。4. 言語機能も一度ピークに達した後退行する。5. 表出に比し理解はある程度保たれる。6. 経過中いわゆる自閉性は認めず。7. 発汗低下、唾液分泌低下のため乾燥した皮膚、齲歯が目立つ。8. 難聴は進行性で高度であるが視力低下は中等度以下である。

CSIII 型は他の型と比較し 1. 発症が

遅い（症状の顕在化が遅い）（10代中盤以降）。2.歩行困難になる年齢が遅い（20代後半）。3.自力歩行可能で通常の運動能力を示す時期が少なくとも10代中盤後半までは続き、その後ゆっくり退行する。4.日常会話は（ある程度）可能な時期がある。5.齲歯が目立たない。6.特徴的顔貌が初期には目立たない。7.日光過敏性は顕在化しにくい。8.発症が遅いが中枢神経、末梢神経、腎臓、視覚、聴覚の病変は他の型と同様に徐々に出現する。腎機能低下は軽度にとどまる。等が特徴であった。

CSの3病型の運動発達の経過としてはCSI型は一旦自力歩行可能な時期もしくは介助歩行可能な時期がありその後徐々に退行していく。CSII型の移動はざりばいまででつかまり立ちができて立位での移動は不可能である。CSIII型は自力歩行可能で通常の運動能力を示す時期が少なくとも10代中盤まで続きその後ゆっくりとした退行を認める。

CS全般のケア指針が作成され本研究班ホームページ上に載せられた。

（<http://www.cockayneresearchcare.jp/>）

（4）以下のような多岐にわたる基礎データが集積されCSの病態に新たな視点が加えられた。

●CSIII型の2名（30才双胎女性）の齲歯治療で抜歯した歯髄の免疫染色を行い、神経自体の減少を観察した。CSにおいては発汗低下、唾液分泌低下、軽度痛覚鈍麻、神経因性膀胱などから自律神経系の障害が起こってくるが、これらの徴候はC線維、A δ 線維の減少をはじめとする末梢神経障害で説明可能であり、歯髄神経病理の異常はCS病態の一部を反映しているといえる

●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、ともに紫外線致死軽減化することができた。シャペロンやannexin IIの代謝を変動させる生理活性物質として、味噌成分

であるHEMFを同定した。

●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。10例中4例では体温調節障害と睡眠障害が合併していた。CS剖検脳では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。Meynert核ではAChE陽性アセチルコリン神経が高度に減少していた。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。

●コケイン症候群（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本邦唯一の診断センターを本年度も研究分担者（森脇）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本年度は新規に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。

●アイソトープを使用せずに不定期DNA合成、RNA合成回復、DNA合成回復試験を行い、コケイン症候群を含む光線過敏症を簡易に細胞診断する方法を開発した。共同研究により、コケイン症候群の患者様由来の繊維芽細胞からips細胞を樹立した。また、癌抑制遺伝子に異常をもつ細胞に対して、細胞老化を誘導させることにより、細胞増殖を抑制する機構を解明した。

●コケイン症候群に類似する大脳基

底核石灰化を示し、既知の疾患概念に該当しない 2 症例について検討した。第 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。

●剖検腎を用いた解析では CS の 4 例中 3 例で糸球体病変、尿細管病変を認めた。酸化ストレスマーカーの免疫染色では 8-OHdG、4-HNE はいずれも陽性所見を認めず、AGE は CS4 例、XPA2 例、仮死後遺症 2 例で尿細管上皮が陽性に染色した（表参照）。また抗酸化酵素は近位尿細管上皮細胞、糸球体ボーマン腔などでいずれも表出し、抗酸化システムは保たれていた。Klotho 免疫染色では CS 例の尿細管は XP や疾患対照と同様に陽性染色を示し、発現量の低下は認めなかった。ELISA においても血清サンプルで同様の所見が確認されたが（図参照）、尿サンプルではサンプル間のばらつきが目立ち、一定の傾向が得られなかった。

●XPG null マウスは、成長障害、小脳失調症状、短寿命を示す。本研究より同マウス関節内脂肪の異常を見だし、コケイン症候群の関節拘縮の病態解析モデルとしての可能性が示された。また、XPG null マウス臓器の遺伝子発現異常も見られ機能との関連を調べている。

D. 考察

(1) Kleijer et al によると西ヨーロッパにおける CS の発生頻度は 100 万出生あたり 2.7 である。これは今回の我々の得た値と大差はない。先に述べた今回の調査の不十分性を考慮すると CS 発生頻度は日本においては西ヨーロッパにおけるそれと大きくは変わらず、人種による差や地域差はないといえる。

(2) 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わかるとは不明である。身長の有意味な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。

(3) 従来から CS は便宜的に 3 病型に分けられていたが今回の全国調査でもその特質が確認された。境界型の存在は予想されるが、臨床的に使いやすく、おそらく未知の遺伝的素因が関与しているものと思われる。

(4) 基礎的病態に関する成果の考察は以下のようになる。

●CS においては発汗低下、唾液分泌低下、軽度痛覚鈍麻、神経因性膀胱などから自律神経系の障害が起こってくるが、これらの徴候は C 線維、A δ 線維の減少をはじめとする末梢神経障害で説明可能であり、歯髄神経病理の異常は CS 病態の一部を反映しているといえる。

●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、ともに紫外線致死軽減化することができた。しかし、そのメカニズムは異なり、細胞内 annexin II は、損傷 DNA 修復能力を増加させ、一方、細胞外 annexin II は、Ca²⁺-依存的に細胞外表面に結合し、PI3K 依存的なシグナルを介して Bcl-xL/Bax の比を上昇させることにより CS 細胞の紫外線致死高感受性を軽減化することが示唆された。

●シャペロンや annexin II の代謝を変動させる生理活性物質として、味噌成分である HEMF を同定した。HEMF は GRP78 の細胞内発現レベルを増加させることで、紫外線致死抵抗化や変異誘導抑制に関わることが示唆された。

●高度の脳萎縮にもかかわらず視床下部下垂核は比較的保たれていたが、脳内時計に関係する視交叉上核は切片上の問題から同定できなかった。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。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、REM 睡眠障害、知的障害と関連する可能性が示唆された。

●CSB と UVSS 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 であると考えべきである。またこれまで非常に稀と考えられていた III 型 CS (遅発型、軽症型 CS) であるが潜在的な患者は存在する可能性は高い。

●蛍光試薬を用いる簡易診断方法では、蛍光顕微鏡で撮影したデジタル画像をイメージングソフトウェアで定量することにより客観的で信頼性のあるデータが得られ、色素性乾皮症、色素性乾皮症バリエーションまたはコケイン症候群が疑われる細胞の診断を簡易に行えることがわかった。コケイン症候群は酸化ストレスに対して感受性を示すことから、ips 細胞を樹立するのは困難であることが予想されていたが、定法により樹立できることがわかった。今後この細胞を用いて、基礎研究および臨床応用に向けて役立ててゆきたい。癌抑制遺伝子である Chk2 遺伝子と損傷

トレランスに関与する遺伝子である Rad18 を欠損する細胞で、細胞老化が誘導されることがわかった。この研究を進展させて、コケイン症候群における細胞老化の発現機構を明らかにしてゆきたい。

●コケイン症候群に類似する大脳基底核石灰化を呈する 2 例はコケイン症候群の非典型例である可能性、および新しい脳内鉄沈着症であると考えられた。両例とも遺伝子解析を予定している。これらの症例の診断や病態に関する研究が、コケイン症候群のさらなる病態解明の手がかりとなると思われる。

●従来の報告にもあるように、CS 剖検例では 4 例中 3 例に腎障害を認めた。酸化ストレスマーカーの免疫染色の結果から、CS 腎病変では AGE 以外陽性染色は得られなかった。また AGE は腎病変のない疾患コントロールでも陽性のため、CS の腎病変に直接的には関与していないと考えられた。klotho 遺伝子は、カルシウムホメオスタシスの中枢である腎尿細管、脳の脈絡膜、副甲状腺ホルモンを産生する副甲状腺の主細胞で強く発現している。klotho 発現欠如マウス (klotho マウス) は、多彩なヒト型の老化徴候を示し、klotho 遺伝子発現・蛋白量が腎不全患者の腎組織で顕著に低下しているため、CS 患者の腎障害にも関与している可能性を考え、今回免疫染色と ELISA 解析を行った。今回の結果から Klotho 蛋白は CS 腎病変において発現量の低下を認めず、血清 Klotho も正常レベルに保たれていた。今後さらなる解析が必要と思われる。

●XPG null マウスの歩行異常の症状を関節の屈曲制限に着目することで、病理所見として関節内脂肪組織の異常を示せ、症状・病変から病態の一部を明らかにできた。また、コケイン症候群では腎障害が生命予後に深く関わるため、その病態解明が急務である。そこで、XPG

null マウス腎臓を検索し、腎機能に関わる遺伝子発現に異常がみられた。今後の腎機能との関連の解析を待つが、病変を示さない XPG null マウス臓器の解析から未知の病態を解明できる可能性があると考えている。

E. 結論

コケイン症候群 (CS) を対象とし以下の研究を行った。(1)CS の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、(2)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、(3) CS の治療とケア指針作成、(4) CS の基礎的病態の解明を目的に全国実態調査の解析、および神経病理、分子生物学、分子遺伝学、細胞生物学、神経生理学などの手法を用い CS の臨床実態と基礎的病態にせまる成果をあげることができた。これら成果は今後の CS の包括的診断・治療およびケアにとって極めて重要な資料となる。以上の成果は全て本研究班ホームページに載せられ閲覧可能である。

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](https://doi.org/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](https://doi.org/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* (Epub)DOI: [10.1016/j.braindev.2011.06.011](https://doi.org/10.1016/j.braindev.2011.06.011)
- 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 LizerTM. *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ーション 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., Tsuchi, H., Yamada, K., Takezawa, J., Sugawara, 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. 15th 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. 16th World Congress on Advances in Oncology and 14th 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⁽¹⁾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⁽²⁾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。

⁽¹⁾ 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。

⁽²⁾ 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. 齶歯 (虫歯)

齶歯 (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、齶歯 (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。齶歯 (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%の患者が早期から齶歯 (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、齶歯 (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 測定の間値の上昇と 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った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。痩せの目立つ時(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)、尿細管病変(急性尿細管壊死)、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、 β 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。

(千葉大学教育学部養護教育学基礎医科学部門 杉田克生)

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し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。

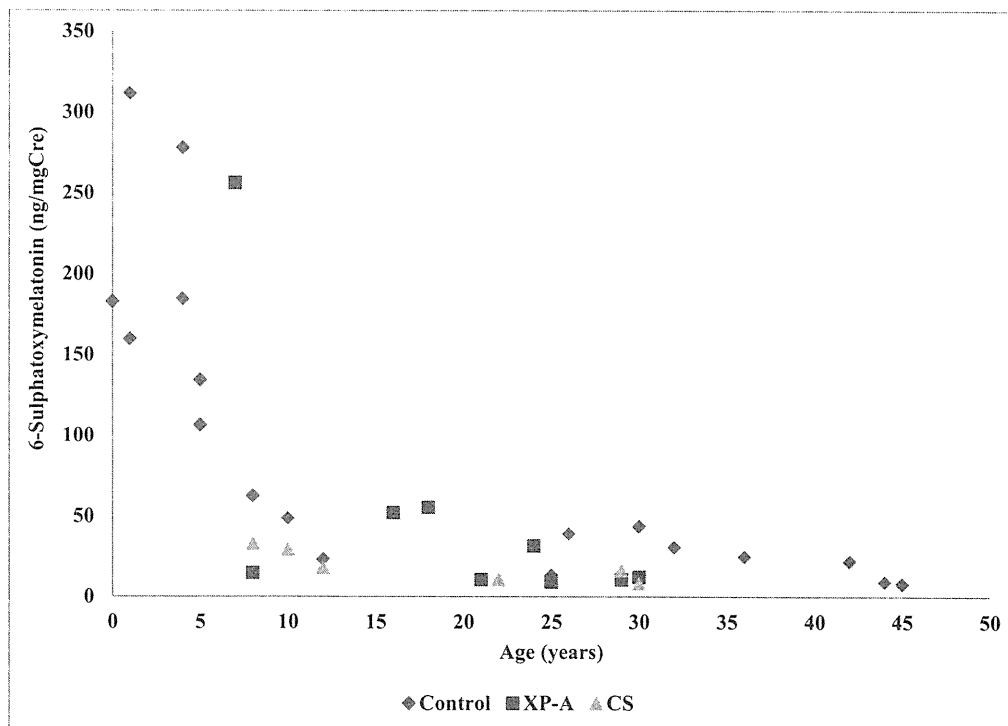
原らは、食事摂取量が落ちたコケイン症候群患者の摂食機能についてビデオフルオログラフィー（VF）による評価を行い、食形態を変更することにより栄養摂取が改善できた例を報告しています。摂食機能の低下は個人差があるので、誤嚥を防ぎながら安全に経口摂取ができる方法を検討するには、VF検査による評価が有用です。

（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）

班員名簿 平成21年度

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
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
研究分担者	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
	林雅晴	財団法人東京都医学研究機構 東京都神経科学総合研究所	副参事研究員
	田沼 直之	都立府中療育センター小児科	医長
	熊田 聡子	都立神経病院神経小児科	医長
	星野英紀	国立成育医療研究センター 神経内科	医員
研究協力者	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
	水口浩一	東邦大学小児科	医員
	柏井洋文	国立成育医療研究センター 神経内科	レジデント
	古山晶子	国立成育医療研究センター 神経内科	レジデント

班員名簿 平成22年度

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

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
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
研究分担者	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
	林 雅晴	財団法人東京都医学研究機構 東京都神経科学総合研究所	副参事研究員
	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
	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
	立石 智	熊本大学 発生医学研究所 発生制御部門	講師
	田沼 直之	都立府中療育センター小児科	医長
	熊田 聡子	都立神経病院神経小児科	医長
	星野 英紀	国立成育医療研究センター神経内科	医員
研究協力者	柏井 洋文	国立成育医療研究センター神経内科	フェロー
	太田さやか	国立成育医療研究センター神経内科	フェロー
	寺嶋 宙	国立成育医療研究センター神経内科	フェロー
	小俣 卓	千葉県子ども病院神経科	医長
	杉田記代子	東京歯科大学市川総合病院小児科	非常勤医師
	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

班員名簿 平成23年度

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

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
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
研究分担者	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
	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
	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
	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
	立石 智	熊本大学 発生医学研究所 発生制御部門	講師
	田沼 直之	都立府中療育センター小児科	医長
	熊田 聡子	都立神経病院神経小児科	医長
研究協力者	柏井 洋文	国立成育医療研究センター神経内科	医員
	太田さやか	国立成育医療研究センター神経内科	フェロー
	寺嶋 宙	国立成育医療研究センター神経内科	フェロー
	安藤亜希	国立成育医療研究センター神経内科	フェロー
	小俣 卓	千葉県子ども病院神経科	医長
	杉田記代子	東京歯科大学市川総合病院小児科	非常勤医師
	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