

## II. 研究成果の刊行に関する一覧表

### 1. 書籍

#### 【H21.4.1～H22.3.31】

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
久保田雅也	頭蓋内感染症による頭痛	椎原弘章 五十嵐隆	小児の頭痛診かた治しかた	中山書店	東京	2009	150-60

#### 【H22.4.1～H23.3.31】

古山晶子、 久保田雅也	Cockayne 症候群の運動発達	五十嵐隆、 久保田雅也	「ここまでわかった小児の発達」	中山書店	東京	2010	pp170-173
久保田雅也	ヒト随意運動の発達	五十嵐隆、 久保田雅也	「ここまでわかった小児の発達」	中山書店	東京	2010	Pp2-6
久保田雅也	MEG を用いた小児の発達の解析	五十嵐隆、 久保田雅也	「ここまでわかった小児の発達」	中山書店	東京	2010	Pp114-119
Hayashi M, Miyata R, Tanuma N.	Oxidative stress in developmental brain disorders.	Ahmad S	Neurodegenerative diseases	Landes Bioscience	Austin	2011	(in press)
Hayashi M, Miyata R, Tanuma N, Fukumizu M.	Hypothalamic lesions in developmental brain disorders.	Dudas B	The Human hypothalamus: anatomy, functions and disorders.	Nova Science Publishers	New York	2011	(in press)
森脇真一	色素性乾皮症	和田 攻 他	看護大辞典	医学書院	日本	2010	
森脇真一	色素性乾皮症	太陽紫外線防御研究会	からだと光の事典	朝倉書店	日本	2010	171-175
森脇真一	色素性乾皮症	瀧川雅浩 他	皮膚疾患最新の治療	南江堂	日本	2011	116

森脇真一	色素性乾皮症	宮地良樹 他	今日の皮膚疾患治療指針	医学書院	日本	印刷中	
森脇真一	色素性乾皮症を疑ったらどんな検査をするか	宮地良樹	What' s new in 皮膚科学	メディカルレビュー社	日本	2010	196-197
森脇真一	高齢者の皮膚疾患をみたら？	宮地良樹	高齢者の皮膚トラブルFAQ	診断と治療社	日本	2010	94-97

【H23.4.1～H24.3.31】

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Hayashi M, Tanuma N, Miyata R	Oxidative stress in developmental brain disorders.	Ahmad S,	In: Ahmad S, eds. Neurodegenerative diseases.	Austin: Landes Bioscience.		2011	
森脇真一	色素性乾皮症		皮膚疾患 最新の治療2011-2012	南江堂	東京	2011	印刷中
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	東京	2011	印刷中
森脇真一	皮膚疾患と看護		小児臨床看護学各論 小児看護学(改訂12版)	医学書院	東京	2011	p415-425
森脇真一	高齢者の光線過敏症をみたら？		高齢者の皮膚トラブルFAQ	診断と治療社	東京	2011	p94-97,
森脇真一	誤診：しみ、本当は色素性乾皮症		誤診されている皮膚疾患	メディカルレビュー社	東京	2012	印刷中
森脇真一	晩発性皮膚ポルフィリン症		皮膚で見つける全身疾患	メディカルレビュー社	東京	2011	P23
森脇真一	色素性乾皮症バリア		皮膚で見つける全身疾患	メディカルレビュー社	東京	2011	P40

2. 雑誌

【H21.4.1～H22.3.31】

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ichiyama T, Ito Y, Kubota M, Yamazaki T, Nakamura K, Furukawa S	Serum and cerebrospinal fluid levels of cytokines in acute encephalopathy associated with human herpesvirus-6 infection.	Brain Dev.	31	731-8	2009
Mizuguchi K, Hoshino H, Nagasawa T, Kubota M.	Extracorporeal membrane oxygenation in a patient with propionic acidaemia: a therapeutic option for cardiac failure.	J Inherit Metab Dis	In press	[Epub ahead of print]	2009 May 4
Hosoki K, Kagami M, Tanaka T, Kubota M, Kurosawa K, Kato M, Uetake, K, Jun Tohyama, J, Ogata T, Saitoh S	Maternal Uniparental Disomy 14 Syndrome Demonstrates Prader-Willi Syndrome-Like Phenotype	J Pediatr	155	900-903	2009
Tanuma N, Miyata R, Kumada S, Kubota M, Takanashi J, Okumura A, Hamano S, Hayashi M.	The axonal damage marker tau protein in the cerebrospinal fluid is increased in patients with acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion	Brain Dev	32	435-439	2010
佐々木匡子、久保田雅也、小沢浩	てんかんをもつ重症心身障害児・者に対する腹腔鏡周術期のフェノバルビタール大量療法	小児科臨床	62	2009-2013	2009
久保田雅也	小児科医の立場から	日本臨床	68	145-150	2010
星野英紀、久保田雅也	バルプロ酸による Fanconi 症候群	小児科	50	1575-80	2009
水口浩一、星野英紀、浜口弘、久保田雅也	長期経過を追えた Canaban 病の日本人女性例	脳と発達	41	353-6	2009

中根裕信	ヌクレオチド除去修復欠損 マウス 転写異常とその病 態(解説/特集)	医学のあゆ み	228	157-158	2009
林雅晴	色素性乾皮症・コケイン症 候群の神経変性機序と治療 の試み	医学のあゆ み	228(2)	143-6	2009
林雅晴	脳発達障害と酸化ストレス	日本小児科 学会雑誌	113(4)	657-66	2009
Torii M, Shimoyama I, Sugita K.	Phonemic and semantic working memory in information processing in children with high function pervasive developmental disorders	IMJ	17	35-39	2010
Sugita K, Suzuki N, Oi K, Allen-Tamai M, Sugita Ki, Shimoyama I	Cross- Sectional Analysis for Matching Words to Concepts in Japanese and English Languages	IMJ	17	41-45	2010
Chen S-P, Dong M, Kita K, Shi Q-W, Cong B, Guo W-Z, Sugaya S, Sugita K, Suzuki N	Anti-proliferative and apoptosis-inducible activity of labdane and abietane diterpenoids from the pulp of <i>Torreya nucifera</i> in HeLa cells.	Mol. Med.			In press
Kanda S, Saito M, Hayashi M, Atsumi S, Komine S, Tanuma N	Hypoglossal hypoplasia and hyperplasia of the area postrema following perinatal hypoxic brain damage.	Brain Dev.	32	285-288	2010

【H22.4.1～H23.3.31】

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	doi:10.1016/j.braindev.2010.12.012	Epub ahead of print	2011
Saitsu H, Kato M, Okada I, Orii KE, Higuchi T, Hoshino H, Kubota M et al.	STXBP1 mutations in early infantile epileptic encephalopathy with suppression-burst pattern.	Epilepsia	doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02728.x.	Epub ahead of print	2010
Kikuchi E, Kubota M, Kamei K, Ito S.	Critical illness polyneuropathy after septic peritonitis in a boy with nephrotic syndrome.	Pediatr Nephrol.	25	1771-2.	2010
Okazaki K, Kondo M, Kubota M, Kakinuma, R, Hoshino A, Kimura H, Itoh S	High-dose lorazepam for convulsive status epilepticus in an infant with holoprosencephaly	Ped Int	52	664-7	2010
Saitsu H, Hoshino H, Kato M, Nishiyama K, Okada I, Yoneda Y, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Kubota M, et al.	Paternal mosaicism of an STXBP1 mutation in OS.	Clin Genet.	doi: 10.1111/j.1399-0004.2010.01575.x.	Epub ahead of print	2010
久保田雅也	いわゆる熱せん妄の病態	小児科	51	935-42	2010
Torii M, Shimoyama I, Sugita K.,	Phonemic and semantic working memory in information processing in children with high function pervasive developmental disorders.	IMJ	Vol 17, No 1	35-39	2010
Sugita K, Suzuki N, Oi K, Allen-Tamai M, Sugita Ki, Shimoyama I.	Cross-Sectional Analysis for Matching Words to Concepts in Japanese and English Languages.	IMJ	Vol 17, No 1	41-45	2010

Chen S-P, Dong M, Kita K, Shi Q-W, Cong B, Guo W-Z, Sugaya S, Sugita K, Suzuki, N.	Anti-proliferative and apoptosis-inducible activity of labdane and abietane diterpenoids from the pulp of <i>Torreya nucifera</i> in HeLa cells.	Mol. Med. Rep.	Vol 3	673-678	2010
Lu J, Hu G, Kita K., Suzuki N.	Retrovirus-mediated transduction of a short hairpin RNA gene for GRP78 fails to downregulate GRP78 expression but leads to cisplatin sensitization in HeLa cells,	Oncol. Rep.	Vol 25	879-885	2011
Oba D, Hayashi M, Minamitani M, Hamano S, Uchisaka N, Kikuchi A, Kishimoto H, Takagi M, Morio T, Mizutani S.	Autopsic study of cerebellar degeneration in siblings with ataxia-telangiectasia-like disorder (ATLD).	Acta Neuropathol	119(4)	513-20.	2010
Hayashi M, Hachiya Y, Arai N.	An autopsy report of case showing repetitive hypoglycemia and unique cortical dysplasia.	Brain Dev	32(4)	289-92.	2010
Miyata R, Sasaki T, Hayashi M, Araki S, Shimohira M, Kohyama J.	Low dose of levodopa is effective for laryngeal dystonia in xeroderma pigmentosum group A.	Brain Dev	32(8)	685-7.	2010
森脇真一	皮膚科領域の遺伝医療	皮膚科の臨床	52	351-358	2010
森脇真一	色素性乾皮症	日本皮膚科学会雑誌	120	1861-1867	2010
森脇真一	色素性乾皮症	小児科臨床ピクシス (中山書店)		64-65	2010
森脇真一	色素性乾皮症	小児科	51	670-671	2010
森脇真一	色素性乾皮症	日本小児皮膚科学会雑誌	29	1-5	2010

森脇真一	遺伝性光線過敏症の分子診断と患者ケア	日本皮膚科学会雑誌	120	2582-2583	2010
森脇真一	色素性乾皮症の遺伝子診断	Visual Dermatology			印刷中
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 Dermatolgy,			in press
Takahashi Y, Endo Y, Sugiyama Y, Inoue S, Iijima M, Tomita Y, Kuru S, Takigawa M, Moriwaki S	Novel XPA Gene Mutations Resulting in Subtle Truncation of Protein in Xeroderma Pigmentosum Group A Patients with Mild Skin Symptoms.	J Invest Dermatol	130	2481-2488	2010
Bradford PT, Goldstein AM, Tamura D, Khan SG, Ueda T, Boyle J, Oh K-S, Imoto K, Inui H, Moriwaki S, Emmert S, Pike KM, Raziuddin A, Plona T, DiGiovanna JJ, Tucker MA, Kraemer KH	CANCER AND NEUROLOGIC DEGENERATION IN XERODERMA PIGMENTOSUM: LONG TERM FOLLOW-UP CHARACTERIZES THE ROLE OF DNA REPAIR	J Med Genet,			in press
Song, I.Y., Palle, K., Gurkar, A., Tateishi, S., Kupfer, G. M., Vaziri, C.	Rad18-mediated translesion synthesis of bulky DNA adducts is coupled to activation of the Fanconi anemia DNA repair pathway.	J. Biol. Chem.	285	31525-31536	2010
Day, T. A., Palle, K., Barkley, L. R., Kakusho, N., Zou, Y., Tateishi, S., Verreault, A., Masai, H., Vaziri, C.	Phosphorylated Rad 18 directs DNA Polymerase η to sites of stalled replication.	J. Cell Biol.	191	953-966.	2010

Tanuma Miyata Kumada Kubota Takanashi Okumura Hamano Hayashi M.	N, R, S, M, J, A, S,	The axonal damage marker tau protein in the cerebrospinal fluid is increased in patients with acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion.	Brain Dev	32	435-9.	2010
--	--	---	-----------	----	--------	------

【H23.4.1～H24.3.31】

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kubota M, Chida J, Hoshino H, Kashii H, Ozawa H, Koid e A, Hoshino A, K oyama A, Mizuno Y, Yamaguchi M, Yao D, Yao M, Ki	Thermolabile CPT II varia nts and low blood ATP le vels are closely related to severity of acute enceph alopathy in Japanese childr en.	Brain Dev	34	20-7	2012
Hoshino A, Saitoh M, Oka A, Okumura a A, Kubota M, Sai to Y, Takanashi JI, Hirose S, Yamagat a T, Yamanouchi	Epidemiology of acute enc ephalopathy in Japan, with emphasis on the associati on of viruses and syndro mes.	Brain Dev	PMID: 21924 57	[Epub ahead of print]	2011
Saitoh M, Shinohara M, Hoshino H, Ku bota M, Amemiya K, Takanashi JL, H wang SK, Hirose S, Mizuguchi M.	Mutations of the SCN1A gene in acute encephalopa thy.	Epilepsia.	53	558-564	2012
Nakamura T, Mori moto N, Goto F, S hioda Y, Hoshino H, Kubota M, Taiji	Langerhans cell histiocytos is with disequilibrium.	Auris Nasus Lar ynx	Feb 9	In press	2012
久保田雅也	特集／問診で決まるてん かん診療 転倒する発作	小児科診療	75	In press	2012
久保田雅也	重症痙縮患児（者）の治 療意義と治療選択のポイ ント 重症痙縮患児（者）の病	日本重症心身障 害学会誌	37	In press	2012



野崎誠、佐々木りか子、土井亜紀子、重松由起子、久保田雅也、関敦仁、東範行、小崎里華、新関寛徳	小児期のレクリングハウゼン病患者は初診時に何割が確定診断できるか？	日レ学会	2	61-64	2011
Hayashi M, Oto T, Shioda K, Fukatsu R.	Lesions of cortical GABAergic interneurons and acetylcholine neurons in xeroderma pigmentosum	Brain Dev	DOI: 10.1016/j.braindev.2011.06.015	In press	2011
Hayashi M, Saito-Miwa N, Tanuma N, Kubota M.	Brain vascular changes in Cockayne syndrome	Neuropathology	DOI: 10.1111/j.1440-1789.2011.01241.x.	In press	2011
Hayashi M, Miyata R, Tanuma N	Decrease in acetylcholinergic neurons in the pedunculopontine tegmental nucleus in a	Neuropathology	31	280-285	2011
林雅晴.	色素性乾皮症の神経病変.	Visual Dermatology	10	456-458	2011
Suzuki, T., Lu, J., Hu, G., Kita, K., Suzuki, N	Retrovirus-mediated transduction of short hairpin RNA gene for GRP78 fails to downregulate GRP78	Oncology Reports,	25	879-885	2011
Jiang, X., Ren, Q., Chen, S-P., Tong X-B., Dong, M., Sugaya S, Tanaka T, Kita	UVC mutagenicity is suppressed in Japanese miso-treated human RSA cells, possibly via GRP78	Biosci. Biotechnol. Biochem.,	75	1685-1691	2011
Ren, Q., Jiang, X., Chen, S-P., Tong, X-B., Guo, W-Z., Suzuki, T., Sugaya, S., Tanaka, T., Kita, K., Suzuki, N.	Study of tap and first-class-river water quality in eastern Japan using a cytotoxicity test	Chiba Medical J.	87	189-194	2011
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	Radiat. Res.	DOI: 10.1667/RR2561.1.	In press	2011
Tanaka, T., Sugaya, S., Kita, K., Arai, M., Kanda, T., Fujii, K., Imazeki, F., Sugita, K., Yokosuk	Inhibition of cell viability by human IFN-β is mediated by microRNA-431	Int. J. Oncol		In press	2012

Endo M, Fujii K, Sugita K, Saito K, Kohno Y, Miyashita T.	Nationwide Survey of Nevoid Basal Cell Carcinoma Syndrome in Japan Revealing the Low	Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention		n press	2012
Sugaya S, Tanaka K, Akagi T, Kasetani T, Qiu-Ji Z, Guo WZ, Udagawa A, Nomura J, Sugita K, Ohtar, Suzuki N	Studies on the amounts of serum hydroperoxide, MMP-3, urinary 8-OHdG, and salivary IgA in rheumatoid arthritis patients who experienced Shinrin-voku (forest-air	Chiba Medical J.	87	In press	2011
Sugita K, Uesaka T, Nomura J, Sugita Ki, Inagaki M	A family-based association study does not support DYX1C1 as a candidate gene in dyslexia in Japan	IMJ	18	130-132	2011
Moriwaki S, Takigawa M, Igarashi N, Nagai Y, Amano H, Ishikawa O, Khan	Xeroderma pigmentosum complementation group G patient with a novel homozygous mutation and	Exp Dermatol		In press	2012
Moriwaki S, Takahashi Y, Shimizu H, Inoue M, Sugiyama Y, Inoue S	Decreased repair of singlet oxygen-induced DNA damage in xeroderma pigmentosum group A cells	J Derm Sci		n press	2012
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		n press	2012
Hirata Y, Koga S, Fukui N, Yu A, Koshiba S, Kosaka Y, Moriwaki S	5-Aminolevulinic acid (ALA) - mediated photodynamic therapy to superficial malignant skin	J Dermatoy	38	748-754,	2011
Bradford PT, Goldstein AM, Tamura D, Khan SG, Ueda T, Boyle J, Oh K-S, Imoto K, Inui H, Moriwaki S, Emmert S, Pike KM, Raziuddin A, Plona T, DiGiovanna JJ, Tucker MA, Kraemer	Cancer and neurologic degeneration in xeroderma pigmentosum : long term follow-up characterizes the role of DNA repair	J Med Genet	48	168-176	2011
Hiura Y, Nakanishi T, Tanioka M, Takubo T, Moriwaki	Identification of autoantibodies for $\alpha$ - and $\gamma$ -enolase in serum from a	Jpn Clin Med	2	35-41	2011

森脇真一	光線過敏症患者に対する遮光指導	第21回太陽紫外線防御研究会シンポジウム報告書	21	49-52	2011
森脇真一	紫外線を用いた皮膚病治療 皮膚科セミナー	日本皮膚科学会雑誌		印刷中	2012
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	2012
森脇真一	遺伝性早老症の病態、診断と治療	難病と在宅ケア		印刷中	2012
森脇真一	色素性乾皮症の遺伝子診断	Visual Dermatology	10	448-451	2011
Kanazawa K, Kumada S, Kato M, Saitou H, Kurihara E, Matsumoto N	Choreo-ballistic movements in a case carrying a missense mutation in syntaxin binding protein 1	Mov Disord	25	2265-7.	2010
熊田聡子、横地房子、谷口真、沖山亮一、石井一彦、磯尾綾子、川崎隆、木村	脳深部刺激療法施行後長期経過を観察しえたパンテニン酸キナーゼ関連神経変性の一例。	機能的脳神経外科	50	180-4	2011
田沼直之	急性脳症とバイオマーカー	小児科診療	74(6)	931-936	2011
安西有紀, 林 雅晴, 松岡正樹, 高橋宏行, 宮田理英, 田沼	パンデミック(H1N1)2009インフルエンザ感染により脳幹病変を呈した急性	脳と発達	43(1)	57-59	2011
Miyata R, Tanuma N, Hayashi M, Imamura T, Takanashi JI, Nagata R, Okumura A,	Oxidative stress in patients with clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenic lesion (MERS).	Brain Dev	34	124-127	2012
Tateishi, S.	A novel Rad18 ubiquitin ligase-mediated pathway for repair of camptothecin-induced	Cell Cycle	10	2057-2058	2011
Yanagihara, H., Kobayashi, J., Tateishi, S., Kato, A., Matsuura, S., Tauchi, H., Yamada, K., Takezawa, J., Sugawara, K., Masutani, C., Hanaoka, F., Weemaes, C. M., Mori, T., Komatsu,	NBS1 recruits RAD18 via a RAD6-like domain and regulates Pol η-dependent translesion DNA synthesis.	Mol. Cell	43	788-797	2011

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,	PCNA ubiquitination is important, but not essential for translesion DNA synthesis in mammalian cells	PLoS Genet	9	e1002262.	2011
Hashimoto, K., Cho, Y., Yang, I., Akagi, J., Ohashi, E., Tateishi, S., Wind, N., Hanaoka, F., Ohmori, H., Moriya, M	The vital role of pol $\zeta$ and REV1 in mutagenic, but not correct, DNA synthesis across benzo[ $\alpha$ ]pyrene-dG and the recruitment of pol $\zeta$	J Biol Chem		In press	2012

# 全国調査で明らかになったコ ケイン症候群の多様性

久保田雅也

国立成育医療研究センター 神  
経内科

## 全国調査で明らかになったコケイン 症候群の多様性

久保田雅也

国立成育医療研究センター 神経内科

### 90%以上に認められた徴候

- (1) 多臓器の関与が推定される症状: るいそう(体重増加不良、皮下脂肪の減少)、特徴的顔貌(早発老化?)、血管病変
- (2) 中枢神経: 精神運動発達の遅延、小頭症・脳萎縮、白質病変(有髄線維脱落)、脳内石灰化、小脳変性、錐体路徴候、不随意運動
- (3) 末梢神経: 末梢神経伝導速度の遅延、冷たい手足(血管運動神経異常?)
- (4) 視覚: 白内障、網膜色素変性、視神経萎縮
- (5) 聴覚: 感音性難聴(聴性脳幹反応の異常)
- (6) 内分泌: 視床下部障害(睡眠障害、体温調節異常)、成長障害、性腺機能低下(下垂体ホルモン分泌は正常)
- (7) 外分泌: う歯(唾液分泌低下)、涙液分泌低下、発汗低下
- (8) 腎障害
- (9) 骨格: 関節拘縮、脊柱変形
- (10) 皮膚: 日光過敏症(軽度)

### コケイン症候群 診断基準

大症状	小症状
低身長	日光過敏性
精神発達遅滞	亀背
小頭症	関節拘縮
小脳失調	視神経萎縮
網膜色素変性	う歯
感音性難聴	大きく冷たい手足
早発老化徴候(顔貌)	性腺機能低下
脳内石灰化	

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し、ほとんど神経学的な発達を伴わない。

CSIII型は、ほぼ正常の成長・認知機能発達あるいは遅い時期の発症を特徴とする。

### 全国の小児科臨床研修認定施設、小児病院、療育施設へのアンケート調査

- ・ 一次調査: 合計921病院にコケイン症候群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73.2%)。この結果コケイン症候群生存例34名、死亡例39名が判明した。
- ・ 二次調査: コケイン症候群生存例24名(CSI型21名、CSIII型3名)、死亡例23名(CSI型20名、CSII型2名、CS+XPD1名)、合計47名の臨床経過が集積され(回収率64.4%)、CSII型およびCSIII型の発症頻度はCSI型の20分の1以下であることが判明した。
- ・ 死亡例23名の死亡時平均年齢は17.1才(中央値17.0)、平均体重は11.2kgと著明な成長障害を認め、10名は著明な腎不全が死因に関係し、6名は重症肺炎が死因であった。3名が心不全であった。拡張型心筋症が2名にみられた。
- ・ これに対し生存例24名の平均年齢は18.5才(中央値17.5)、平均体重は18.8kg、腎機能低下は2名のみであった。
- ・ 多数の患者が睡眠障害、体温調節障害、側彎、関節拘縮を有し、日常生活に支障をきたしていた。
- ・ 約8割の患者が小児科以外小児神経科、リハビリ科、歯科口腔外科、腎臓内科、内分泌科、耳鼻咽喉科、眼科、皮膚科など多くの科でのフォローを受けていることが判明した。

**発生頻度**

コケイン症候群  
 出生100万人あたり2.7人  
 色素性乾皮症  
 出生100万人あたり2.3人  
 trichothiodystrophy (TTD)  
 出生100万人あたり1.2人  
 (フランス、西ドイツ、イタリア、オランダの合同調査)

(Kleijer WJ et al. DNA Repair (Amst). 2008 )

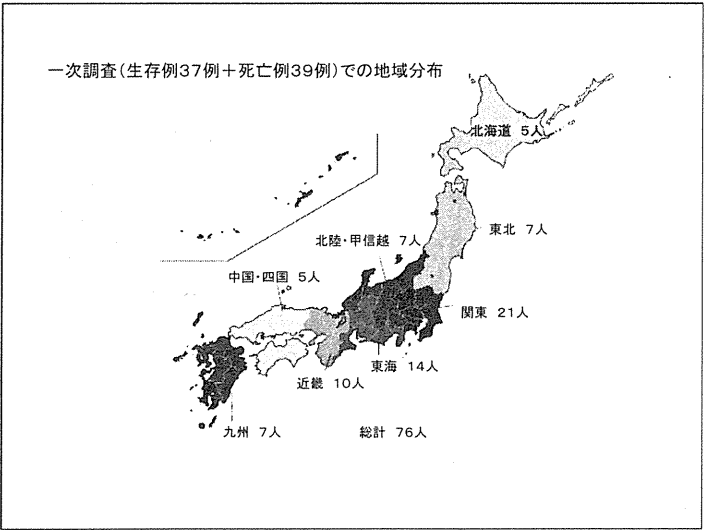
今回の全国調査でのコケイン症候群46名の出生年(5年ごと)、および100万出生あたりの発生人数(厚生労働省平成21年人口動態統計の年間推計中の第1表人口動態総覧の年次推移から)

年	n/5年	n/100万出生あたり
2005-2009	2	0.37
2000-2004	5	0.87
1995-1999	7	1.174
1990-1994	5	0.823
1985-1989	14	2.083
1980-1984	8	1.05
1975-1979	3	0.339
1970-1974	2	0.198
1965-1969	0	0
1960-1964	1	0.122
平均	4.7	0.7029

二次調査46名の出生年から計算した発生頻度(100万出生あたり)

1960-2009	1.59
1970-2009	1.99
1980-2009	2.76
1970-2004	2.26
1980-2004	3.27

CS発生頻度は日本においては西ヨーロッパにおける発生頻度2.7/100万出生と比較して大きくは変わらない。



**CS1型生存例**

CS1型生存例21人中(平均16.1才。4-38才)9人が歩行可能であった。12人が下肢深部反射亢進、6人が足クローヌス陽性、6人がBabinski反射陽性、下肢深部反射は4人は低下-消失したがそのうち1人は足クローヌス、Babinski反射は陽性であった。全例に下肢関節抗縮、尖足を認めた。側彎8例(亀背2人)、ジストニア、ミオクローヌスなど不随意運動は全例で認めず。手指振戦は8例に認めた。

### CS1型死亡例

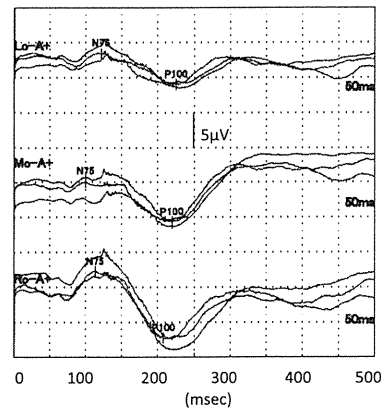
CS1型死亡例20人中(平均18.9才。14-27才)12人が歩行可能であったが徐々に退行し移動不能になる例が多かった。そのうち8人が下肢深部反射亢進、5人がBabinski反射陽性、3人が足クローヌス陽性、関節抗縮は18例、側彎は7例に認めた。手指振戦を9例、ジストニアを6例、ミオクローヌスを2例に認めた。けいれん発作を5例に認めた。

### コケイン症候群1型のまとめ

粗大運動、微細運動ともに進行性に障害される。  
 到達運動での手指振戦を認める。  
 亀背による前屈、四肢関節(特に足関節)の拘縮を認める。  
 言語機能も一度ピークに達した後退行する。表出に比し理解はある程度保たれる。  
 経過中いわゆる自閉性は認めず。  
 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。  
 難聴は進行性で高度であるが視力低下は中等度以下。

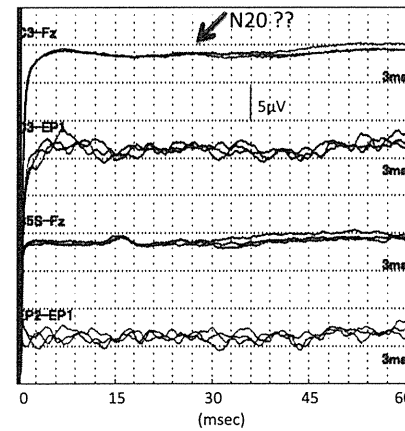
### 神経生理学的検査

#### CS1型の視覚誘発電位(フラッシュ)



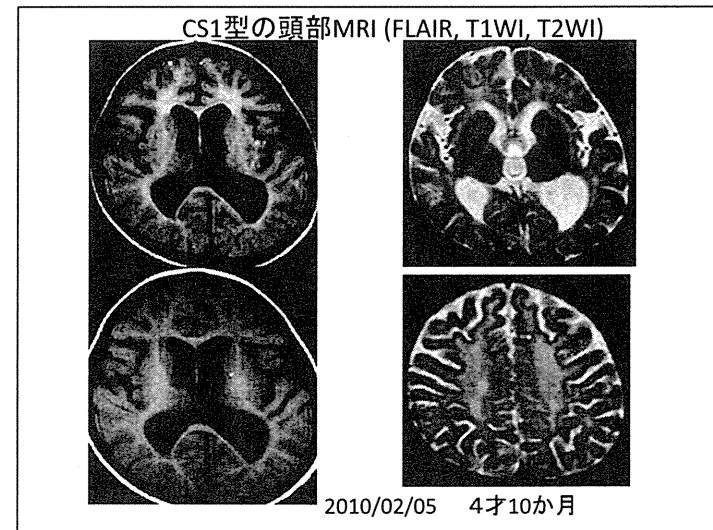
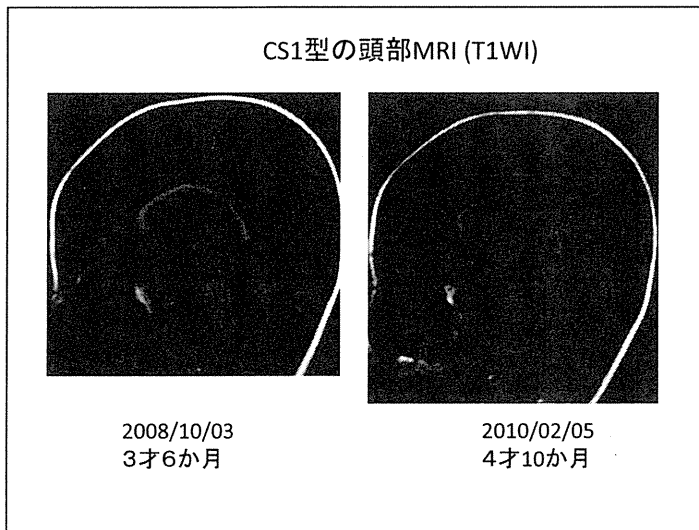
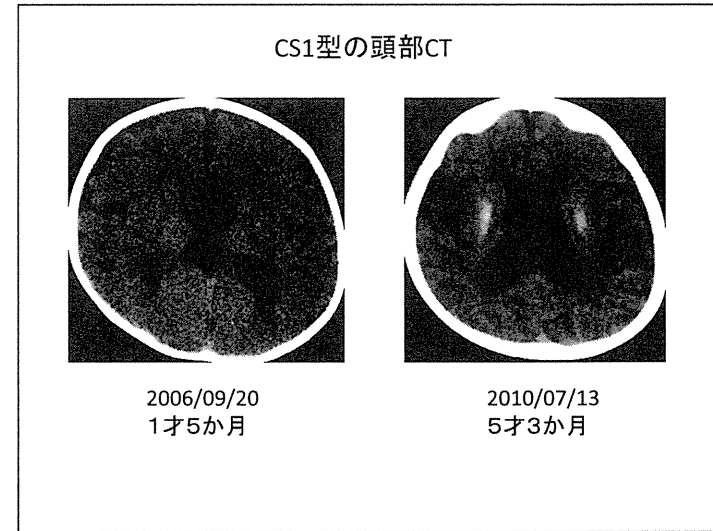
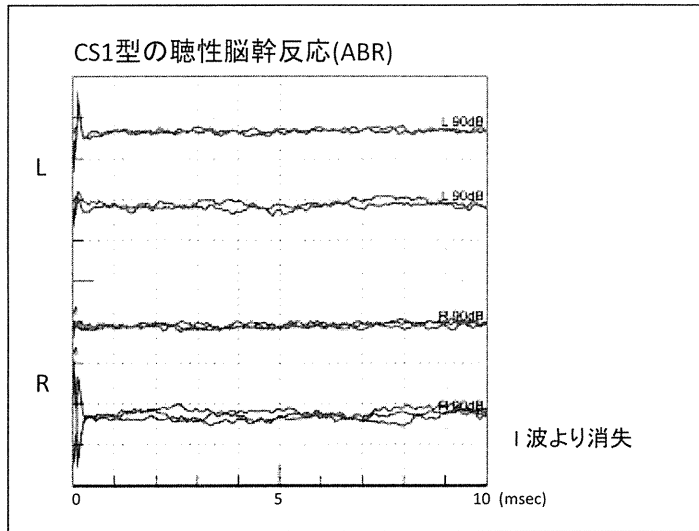
P100潜時延長

#### CS1型の体性感覚誘発電位(SSEP, 右正中神経刺激)



末梢から皮質における頂点不明瞭





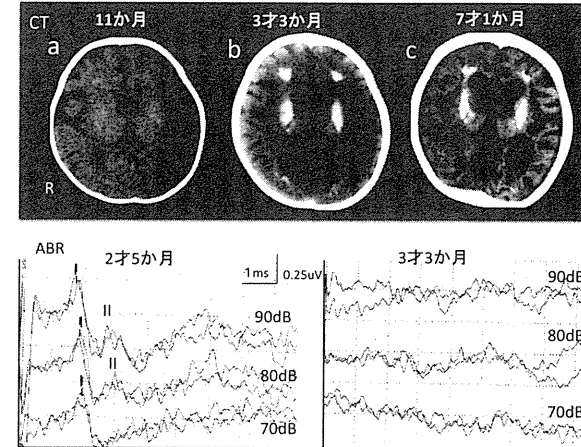
## CS2型(先天型)

CS2型死亡例2例において1例は眼振、手指振戦を有し下肢深部反射は亢進、Babinski反射陽性であったが、他の1例は眼振を認めず、手指振戦を有し下肢深部反射は消失しBabinski反射陰性であった。

いずれも関節抗縮、尖足を認めた。

この2例は同様の末梢神経伝導速度の低下を認めた。

## CS2型の頭部CTおよびABR



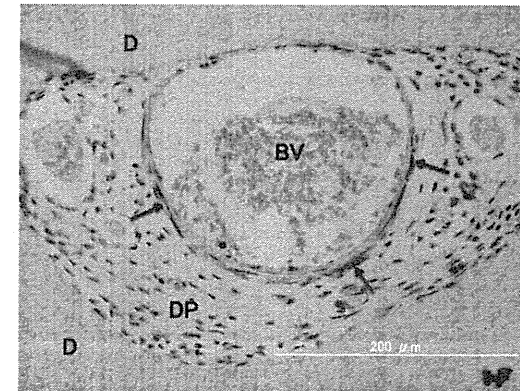
## CS3型(遅発型)

全国調査で3型とみなせるのは当センターフォロー中の31才姉妹(双胎)と46才男性の計3名

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. 発症は遅いが中枢神経、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。
9. 上記46才男性は脳萎縮はあるが基底核石灰化を欠く。

## Cockayne症候群: 歯髄組織の神経線維

鶴見大学歯学部解剖・組織細胞学講座 佐藤哲二



歯根部の歯髄(DP)にみられる血管(BV)の壁に分布するPGP9.5陽性神経線維(→)を示す。D 象牙質;ヘマトキシリンで核染色。通常の歯髄組織に認められる感覚神経は検出されず。

CSの3病型の運動発達の経過

CS1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。

CS2型の移動はず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。

CS3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+XPD

周産期に問題なし(在胎40週、出生時体重2536g、頭囲29.5cm)

2か月 日光過敏

3か月 体重4190 g (-2.5 SD), 身長53 cm (-2.3SD), 頭囲35.0 cm (-2.5 SD).

6か月 pigmentation of sun-exposed skin and freckling

1才10か月 CSと診断。体重6350 g (-4.1 SD) 身長70.5 cm (-4.8 SD) 頭囲37.5 cm (-5.9 SD).

MRI: 脳幹、小脳虫部低形成

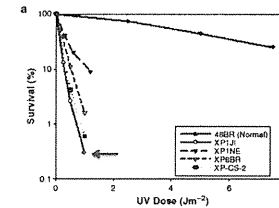
末梢神経伝導速度低下

ABR 閾値上昇

眼科: 白内障、網膜色素変性

齲歯

左眼瞼に扁平上皮癌



N末端近くの第1ヘリカーゼドメイン内のATP結合部位にG47Rのアミノ酸変異をもたらす遺伝子変異

遺伝性難病診療センター研究事業  
「コケイン症候群の高感解明および治療とケアの指針作成のための研究」班

- ご挨拶
- コケイン症候群とは?
- 診断基準
- コケイン症候群各論
- ケア指針
- 班構成メンバー
- 研究報告
- 研究会予定
- リンク

最新情報 2011.11.01 ホームページ開設いたしました

# 大脳基底核石灰化症の検討

東京都立神経病院神経小児科  
熊田 聡子