

2014/5084A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

神経皮膚症候群に関する診療科横断的検討による
科学的根拠に基づいた診療指針の確立

平成26年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 錦織 千佳子

平成27（2015）年3月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

神経皮膚症候群に関する診療科横断的検討による
科学的根拠に基づいた診療指針の確立

平成26年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 錦織 千佳子

平成27（2015）年3月

目次

I. 総括研究報告

神経皮膚症候群に関する診療科横断的検討による科学的根拠に基づいた診療指針の確立

錦織 千佳子 ----- 1

(資料) 色素性乾皮症の診療ガイドライン (案)

色素性乾皮症 概要

小児慢性疾患 色素性乾皮症－認定基準

小児慢性疾患 色素性乾皮症－疾患概要

指定難病テキスト 神経線維腫症

色素性乾皮症ホームページ

II. 分担研究報告

1. 診療科横断的な神経線維腫症1型(NF1)の診療

倉持 朗 ----- 49

2. 神経線維腫症1型の分節型 その臨床的特徴に関する研究

太田 有史 ----- 59

3. 神経皮膚線維腫における脊椎手術の実態調査

筑田 博隆 ----- 61

4. カフェオレ斑のレーザー治療の現状と課題

古村 南夫 ----- 63

5. 神経線維腫症1型の新重症度分類に関する研究

吉田 雄一 ----- 67

6. 神経線維腫症1型の中枢神経合併症に関する調査研究

松尾 宗明 ----- 71

7. 神経線維腫症I型(NF1)患者の骨代謝に関する研究

舟崎 裕記 ----- 73

8. 福岡大学と鳥取大学における神経線維腫症1型(NF1)患者プロフィール

今福 信一、吉田 雄一 ----- 75

9. 神経線維腫症2型に対する治療の最適化 齋藤 清	77
10. 結節性硬化症の診療に関する研究 水口 雅、金田 眞理	81
11. 結節性硬化症の世界共通の診断基準と現状に即した重症度分類確立に関する研究 金田 眞理、水口 雅 (資料) 結節性硬化症の診断基準	85
12. 経線維腫症1型 (NF1) の疫学調査に関する研究 須賀 万智	89
13. 色素性乾皮症の日常診療に役立つ診療横断的新規診断基準と重症度分類の策定 森脇 真一	93
14. 色素性乾皮症とコケイン症候群の歯科医療の調査研究 林 雅晴 (資料) 「色素性乾皮症とコケイン症候群の歯科医療の調査研究」調査票	97
15. 色素性乾皮症における重症度分類の作成に関する研究 上田 健博	105
16. 色素性乾皮症患者登録システムの立ち上げに関する研究 小野 竜輔 (資料) 色素性乾皮症患者のデータベース	107
Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表	109

**神経皮膚症候群に関する診断科横断的検討による
科学的根拠に基づいた診療指針の確立 研究班**

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研究代表者	錦織 千佳子	神戸大学大学院医学研究科内科系講座皮膚科学分野	教授
研究分担者	佐谷 秀行	慶応義塾大学医学部先端医科学研究所遺伝子制御研究部門	教授
	倉持 朗	埼玉医科大学医学部皮膚科	教授
	太田 有史	東京慈恵会医科大学皮膚科	准教授
	筑田 博隆	東京大学附属病院整形外科・脊椎外科	教授
	古村 南夫	久留米大学医学部皮膚科	准教授
	吉田 雄一	鳥取大学医学部皮膚病態学分野	准教授
	松尾 宗明	佐賀大学医学部医学科小児科	教授
	舟崎 裕記	東京慈恵会医科大学整形外科	准教授
	今福 信一	福岡大学医学部皮膚科	教授
	齋藤 清	福島県立医科大学医学部脳神経外科	教授
	水口 雅	東京大学大学院医学系研究科発達医科学	教授
	金田 真理	大阪大学大学院医学系研究科皮膚科学	講師
	須賀 万智	東京慈恵会医科大学疫学、予防医学、公衆衛生学	准教授
	森脇 真一	大阪医科大学医学部皮膚科学	教授
	林 雅晴	東京都医学総合研究所脳発達・神経再生研究分野	分野長／ 参事研究員
上田 健博	神戸大学大学院医学研究科神経内科	特定助教	
小野 竜輔	神戸大学大学院医学研究科内科系講座皮膚科学分野	助教	

I. 総括研究報告

神経皮膚症候群に関する診療科横断的検討による 科学的根拠に基づいた診療指針の確立

研究代表者 錦織 千佳子 神戸大学大学院医学研究科内科系講座皮膚科学分野教授

研究要旨

神経線維腫症 1 (NF1)、神経線維腫症 2 (NF2)、結節性硬化症 (TSC) および色素性乾皮症 (XP) はいずれの疾患も他臓器に病変がおよび、診療科横断的なアプローチが必要となる。次第に症状は進行するために、適切な診療ガイドライン策定への社会的要請は強い。本計画は(1)NF1・NF2・TSCの近年明らかとなった知見を踏まえて確定診断し、多様な臨床評価を用いた重症度評価を加味した疫学調査を実施して重症度分類の改訂と診療指針の改訂を行なった。(2)XPの患者診断へのプロセスをわかりやすく示した診療指針の策定し、その一部を神戸大学の皮膚科のホームページの下に“色素性乾皮症のHP”として、貼付けて、多くの医療施設の医師が診断に困らない様な環境を整えた。神戸大学内での患者登録システムの構築を始動させた。

A. 研究目的

神経皮膚症候群は神経と皮膚に各種病変を生ずる疾患を総称し、神経線維腫症 1 (NF1)、神経線維腫症 2 (NF2)、結節性硬化症 (TSC) および色素性乾皮症 (XP) が含まれるが、これらの疾患はいずれも現時点では根治療法はなく、症状の発来する臓器が多岐にわたるため診療科横断的なアプローチが必要となる。本研究は(1)NF1・NF2・TSCの近年明らかとなった知見を踏まえて、多様な臨床評価を用いた重症度評価を加味した疫学調査を実施して診療指針の改訂の基礎資料を作り、(2)XPの確定診断を進め、患者登録システムの構築と診療指針の策定、(3)神経皮膚症候群に対する診療指針を改訂し、診断技術の向上、臨床治療技術の開発・改良の研究を推進し、患者のQOLの改善に寄与することを目的とした。

研究分担者

佐谷秀行（慶応義塾大学）
倉持 朗（埼玉医科大学）
太田有史（東京慈恵会医科大学）
筑田博隆（東京大学）
古村南夫（久留米大学）
吉田雄一（鳥取大学）
松尾宗明（佐賀大学）
舟崎裕記（東京慈恵会医科大学）
今福信一（福岡大学）
齋藤 清（福島県立医科大学）
水口 雅（東京大学）
金田真里（大阪大学）
須賀万智（東京慈恵会医科大学）

森脇真一（大阪医科大学）

林 雅晴（東京都医学総合研究所）

上田健博（神戸大学）

小野竜輔（神戸大学）

B. 研究方法

NF1の診療ガイドラインは既にできていたが、近年様々な知見が積み重ねられてきており、新たにわかった事実も有るので、それらを踏まえた診療ガイドラインの改訂を目指すための情報を集める事を中心に行なった。また、最近は患者のQOLや要望も加味したガイドラインの検討が要求されている事から、それらも盛り込める様な患者調査も研究者の所属する各施設で情報収集した。これらは研究分担者間のメール会議を用いて頻繁に討議した。一部の施設では近隣の2施設(福岡大学と鳥取大学) 合同での調査等も実施した。NF1の種々の病変の画像診断に関しては、各病態に対する最良のimaging modalityの検討を倉持が担当した。古村はNF1のカフェオレ斑に対する、レーザーや外用薬を用いた患者満足度の高い治療法を検討した。

吉田と今福は各自が所属する鳥取大学(108名)と福岡大学(222名)の症例各とを合わせて。の共同で患者のプロファイルを解析し、それをもとに新しい重症度分類の提案を行なった。

神経皮膚線維腫症患者では、脊髄腫瘍や側弯症などの合併について、がみられるが、症例数が多くないため、まとまった解析がされてこなかった。筑田はDPCデータを用いて東京大学で脊椎手術を受けた脊椎手術を受けた神経皮膚線維

腫症患者の実態を明らかにするために、DPC データベースを利用した調査を行った。

舟崎は神経線維腫症 I 型患者 28 例の骨密度 (BMD)、骨代謝マーカー、骨質マーカーを調査し、骨病変あり群となし群で比較した。

松尾は、小児科医の立場から、小児 NF1 患者の中枢神経合併症の実態を明らかにする目的で、臨床調査票を用いた調査研究を行った。

斎藤は神経線維腫症 2 型 (NF2) には中枢神経および末梢神経系に多数の神経鞘腫や髄膜腫が発生し、長期予後も不良である原因の一つが、各腫瘍の治療が遅れることであることから、治療の最適化として、早期治療への方向転換を提案した。

錦織・森脇・林・上田・小野とでメール会議により XP の診断ガイドライン作成の討議を進めた。

上田は本研究班で作成した色素性乾皮症患者の神経症状を含めた日常生活動作の障害度のスコア表にも基づいて重症度を検 XP 患者の神経症状についてその重症度を検討した。

林は神経障害を合併した XP 患者では歯科的問題を高頻度に合併することから、XP 歯科医療の向上に寄与することを目的に全国調査を企画した。東京医科歯科大学大学院高齢者歯科学講座と協働しながら、全国大学歯学部の小児歯科学・障害者歯科学、ならびに小児医療機関の歯科・口腔外科の診療科長に調査用紙を送付した。

(倫理面への配慮)

患者の症状の解析については、個人情報特定できないように匿名化し、当該施設の規定を遵守して研究を遂行した。

C. 研究結果

今福は福岡大学皮膚科に受診した 248 名 (男性 112 名、女性 136 名) と、鳥取大学皮膚科に受診した 108 名 (男性 51 名、女性 57 名) の神経線維腫症 1 型 (NF1) 患者を対象に患者プロフィールを明らかにすることを目的に疫学調査を行った。検討項目は初診時年齢、身長、体重 (body mass index)、皮膚腫瘍切除歴で、すべて診療カルテ記載からデータを抽出し後ろ向き研究を行った。解析した結果、初診時の年齢は 0-1 歳と 20-40 歳が多かった。身長、BMI とともに厚生労働省の示している国民統計より低値であり、NF1 患者は低身長で痩せ形が多いことが示唆された。皮膚腫瘍切除は、受診者の 1/3 が受けていた。

吉田は 2015 年からの難病法の成立に伴い、NF1 の重症度分類の見直しのための基本情報を得るために、鳥取大学皮膚科 (108 名) と福岡大学皮膚科 (222 名) における NF1 患者の重症度について解析を行った。stage 3 もしくは 4 に該当する患者の割合は低かったが、患者の約 3 割は stage 5 であった。Stage 5 の患者では 2/3 以上が

びまん性神経線維腫を合併していた。10 歳以下では重症患者の割合は低かったが。それらの調査を踏まえて、1998 年から特定疾患の対象疾患として医療補助の対象となって来た神経線維腫症 1 型 (NF1) stage 4 または 5 と認定された患者だけでなく、重症度分類の細目が改訂され、stage 3 と認定された患者も助成の対象に含まれることとなった。

古村は NF1 におけるカフェオレ斑のレーザー治療について自施設での症例を中心に検討した結果、レーザー治療は整容面での改善にある程度の有用性が認められているが、色素斑の再発や照射後の痂皮形成、一過性の色素沈着などを来しかえって色調が増強す例もあること、レーザー治療の効果はレーザーの特性だけでなく、機器のスペックおよび照射パラメーターにも左右され、施設間の有効率の比較検討を含めた大規模な評価は難しいこと、効きにくい色素斑の臨床像にある程度共通する特徴がみられるが、患者ひとりひとりの治療反応性が大きく異なり、数値上は全く同じ治療でも機器や施術者、施設によって全く違う結果となる点には注意が必要であることをあらかじめした。また、ネット情報により、医師との間で疾患や治療に関する知識のギャップが初診時から生じ、治療の継続などに影響する可能性があることから、小冊子などを用いた十分な情報の提供が必要と考えられた。

筑田と舟崎は整形外科医の立場から NF1 の診療ガイドライン野重症度分類の改訂に際して、脊柱の変形や骨変形についての分類の見直しと文言とその基準を明確にした。

筑田は 2008 年から 2013 年の DPC データベースから、神経線維腫症 (ICD10 Q850) の診断名をもち、かつ、脊髄腫瘍切除術または側弯症手術をうけた患者について、年齢、性別、診断、手術内容、手術合併症、在院日数についての情報を抽出したところ、研究対象期間中に、計 4749 入院が同定された。現在詳細な分析を実施中であった。現在このデータをもとに解析を進めている。

舟崎は神経線維腫症 I 型患者 28 例の骨密度 (BMD)、骨代謝マーカー、骨質マーカーを調査し、骨病変あり群となし群で比較した。その結果、Z score が -1.0 以下のものは 7/24 例、骨代謝マーカーでは TRAP5b の高値を 2 例に認めた。骨質マーカーはホモシステインの高値が 2 例、血中ペントシジン (Pent) 高値を 9 例に認めたが、BMD と Pent との相関はなかった。また、今回の調査では骨病変あり群となし群においてはこれらの因子に有意差は認めなかった。NF-1 では骨密度と独立して骨質劣化例が存在することが判明したが、これらと骨病変との相関はなことを明らかにした。

松尾は、小児科医の立場から、小児 NF1 患者の中核神経合併症の実態を明らかにする目的で、臨床調査票を用いた調査研究を行った。一次調査として、全国の主要な病院の小児科と小児神経科医に調査票を郵送し、3 歳以上 15 歳以下の神経線維腫症 1 型患者の概数を把握し、調査研究への協力施設を募った。二次調査の主たる調査項目は、患者の知的レベル、ADHD-RS のスコア、SRS2 (対人応答性尺度) のスコア、頭痛、偏頭痛の有無とした。

一次調査は、1531 通郵送し、そのうち 661 通 (43.2%) の返信があった。3 歳以上 15 歳以下の NF1 患者数は、760 名で内 565 名について二次調査票を郵送した。

太田は神経線維腫症 1 型 (NF1) の分節型を 1、限局性に色素斑のみ (限局性カフエオレ斑)、2、神経線維腫のみ (限局性多発性神経線維腫)、3、神経線維腫と色素斑を合併 (分節型神経線維腫症 1 型)、4、びまん性神経線維腫のみの 4 型に分類してその臨床的特徴を検討した。その結果明らかになった点は以下の通りである。①NNF1 の分節型の臨床像は過去の報告と大きな相違点はなかったが、その chronology についてはまだ不明な点が多い。②一部の分節型には重大な合併症を併発するリスクがある。③遺伝性については、色素斑のみの親から full-blown NF1 の子を生じる傾向があるが、おそらくその頻度はきわめて低いと考えられる。④Mosaic generalized NF1 については、報告があるが、まだ検討を要する。⑤NF1 の分節型と鑑別を要する病態については、NF1 遺伝子ならびに近縁の遺伝子の関与を否定するものではなく注意深い観察が必要と思われる。

斎藤は NF2 の治療の方針として以下の方法を提案した。MRI で腫瘍の成長が確認できれば早期に各腫瘍を治療する。聴神経鞘腫は、手術摘出を第一選択とし、できれば蝸牛神経を温存する。その他の神経鞘腫は、摘出が QOL を悪化させる時には定位放射線治療を行う。また、VEGF 抗体である bevacizumab の保険使用が可能となれば bevacizumab を第一選択とし、効果がない場合には早期に手術または定位放射線治療に移行することとする。髄膜腫は摘出術を第一選択とする。この方針を患者の会で説明したところ、bevacizumab に対する期待は大きい、概ね賛意が得られた。また、国内における NF2 患者と診療の現状を把握するために、2009 年～2013 年の臨床調査個人票を解析したところ、全国で 807 名が登録されていた。今回のデータでは、女性が男性より 1.3 倍多かった。家族歴無しが有りの倍であるなど、国内の NF2 の特徴がみとめられた。また 5 年間の経過で、臨床症状スコアが悪化したのは 1/3 であった。水口と金田は、結節性硬化症 TSC

の最近の診断技術の進歩に伴い、TSC の各臨床症状の程度や頻度も変化しており、さらに、病態解明に伴って mTORC1 をターゲットとする新規の治療薬も使用可能となり、TSC を取り巻く環境にも大きな変化が生じてきているため、現在の医学の進歩の合わせ、現実に即した TSC の診断基準と重症度分類の作成を行った。

須賀は神経線維腫症 1 型 (NF1) の疫学調査を計画するにあたり、国内外の NF1 の疫学調査の文献レビューを行い、各研究課題に応え得る実行可能な調査方法を検討した。既存の情報源として、厚生労働省 患者調査、特定疾患治療研究事業の臨床調査個人票が挙げられるが、いずれも各研究課題に必要な十分と言えない。患者の分布、症状の頻度、重症度、QOL に関しては、全国の医療施設のアンケート調査の実施、経過・予後に関しては、患者登録システムの構築が必要であると考えた。

森脇・錦織・林・上田は共同してどの診療科の医師であっても日常臨床に役立つ各診療科横断的な色素性乾皮症 (XP) の新規診断基準と重症度分類を含めた XP 診療ガイドライン 2014 (案) を策定した。錦織・森脇の施設に依頼のあった XP 疑い患者の診断を進めた。XP 患者の情報 (表現型、遺伝型) の管理が進め、将来の本邦における XP 疫学調査が容易かつ正確になる。また XP の重症度別患者数の把握、将来における XP 難病認定基準の線引き、個々の XP 患者に対しての患者家族の QOL を高めるためのきめ細かで適切なテーラーメイド対応を行うための礎を築くことができた。林の XP 患者における歯科調査の一次調査において、最近 5 年間の歯科医療経験を尋ね、個別症例に関する二次調査も行った。2014 年末、研究計画が都医学研倫理委員会承認された。二次調査項目の妥当性を検証するため、患者家族会を対象とした予備的調査を進めた。

上田は以前本研究班で作成した色素性乾皮症患者の神経症状を含めた日常生活動作の障害度のスコア表にも基づいて重症度を検討した。その結果、5 歳以降で経時的に進行しており、客観的な神経学的評価とも一致していた。この重症度分類は神経症状の進行を反映した評価尺度として有用性があることが確認できた。しかし一方で異なる評価者間での再現性に乏しく、普遍性を再検討する必要がある。

小野は本邦における色素性乾皮症の患者の登録制度を立ち上げるに先立ち、自施設の色素性乾皮症患者のデータベースを構築し、XP subtype の分布状況および各相補性群、遺伝子型による重症度、皮膚および神経症状の経時的変化を記録し、評価した。その結果、患者登録により患者情報を集積・解析することで、遺伝子解析が効率化し、

診断までの期間が短縮されることが示された。診断時間の短縮は患者の紫外線対策を促し、予後の改善に直結すると考えられた。

D. 考察

NF1、NF2、TSC 各疾患を担当する研究分担者間での情報共有と相互の協力関係のもと、現状に即した診療ガイドラインの改訂と重症度分類の改訂が非常に短期間で成し遂げられた。特に、NF1 の重症度分類の改訂については2施設の400例の患者のカルテを短期間で調査し、整形外科医との討議も踏まえて皮膚病変と骨病変についての記載を明確化し、新しく制定された指定難病法の実施に合わせて、医療現場の状況をタイムリーに政策に反映させる事ができたのは、この研究班の寄与が大きい。NF2 についても、重症度分類の改訂について本研究班の研究分担者との連携で迅速に改訂作業が進められた。

NF2 については今後、今回提案し、新しい治療方針による治療を全国の主要大学と協力してすすめるとともに、成績を前方視的に解析して今回のデータと比較検討して、本提案を検証していく必要がある。

TSC も本疾患担当の研究分担者の共同作業で現在の医療現場の状況と世界の方向性に沿った診療ガイドラインと重症度分類の策定が可能となった。

XP については診療ガイドラインが研究班作成のものに留まっていたため、診療科横断的な学会で承認のガイドラインを策定することができた。

XP の診断される時期にかなりの地域差がある事が明らかになって来ていたため、XP の診療ガイドラインを策定する事により、XP 診療における標準化が期待される。病院間の連携が活発化・迅速化し、XP 患者の早期確定診断の地域格差が狭まる事により、適切な遮光始動の早期開始、ひいては皮膚癌発症の予防が可能となり、医療費抑制にも繋がる。

XP の遺伝子診断は保険適応になっているものの、検査会社でそれを引き受ける所がない。その診断のプロセスが複雑で、非専門家にとってはわかりにくいので、色素性乾皮症のホームページを開設し、診断の流れの情報を提供し公開した (<http://www.med.kobe-u.ac.jp/dermat/>)。また、XP の患者登録システムを神戸大学の施設内で立ち上げる事が出来た、今後はこれを他施設にも広げていく方向を考えている。XP 患者の情報(表現型、遺伝型)の管理が進め、将来の本邦におけるXP 疫学調査が容易かつ正確になる。また XP の重症度別患者数の把握、将来における XP 難病認定基準の見直し、個々の XP 患者に対しての患者家族の QOL を高めるためのきめ細かで適切なテーラーメイド対応を行うための礎を築くことを

可能とする。

対象疾患全疾患について研究班の班員の相互の協力のもと、診療ガイドラインの改訂や策定や重症度分類の改訂のために多診療科の当該疾患の専門家が集まって、基礎的研究者(佐谷)のコメントも得ながら、最新の医学的知識、医療面と診療面、政策面で話し合う場を持つことは患者の QOL を加味した診療ガイドラインを策定する方法として非常に有意義である。

E. 結論

NF1、NF2、TSC の診療ガイドラインの改訂と重症度分類の改訂を行なった。各診療科横断的に統合的観点から各疾患の診療ガイドラインの策定、重症度分類の策定が進んだ。

XP の診療ガイドラインの策定を行なった。XP 患者を施設内で登録し、データベース化する事を目的として security に配慮した患者登録システムを開発した。XP の診断についてのホームページを解説した。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Nishigori C : Photocarcinogenesis and inflammation. Cancer and Inflammation Mechanisms: Chemical, Biological, and Clinical Aspects. Edited by Hiraku Y, Kawanishi S, Ohshima H, John Wiley & Sons, Inc, pp271-283, 2014
2. Nakano E, Ono R, Masaki T, Takeuchi S, Takaoka Y, Maeda E, Nishigori C : Differences in clinical phenotype among patients with XP complementation group D: 3D structure and ATP-docking of XPD *in silico*. J Invest Dermatol 134(6) : 1775-1778, 2014
3. Toga T, Kuraoka I, Watanabe S, Nakano E, Takeuchi S, Nishigori C, Sugawara K, Iwai S : Fluorescence detection of cellular nucleotide excision repair of damaged DNA. Sci Rep 4(4) : 5578, 2014
4. Yogianti F, Kunisada M, Nakano E, Ono R, Sakumi K, Oka S, Nakabeppu Y, Nishigori C : Inhibitory effects of dietary *Spirulina platensis* on UVB-induced skin inflammatory responses and carcinogenesis. J Invest Dermatol 134(10): 2610-2619, 2014
5. Makino-Okamura C, Niki Y, Takeuchi S, Nishigori C, Declercq L, Yarosh DB, Saito N : Heparin inhibits melanosome uptake and inflammatory response coupled with

- phagocytosis through blocking PI3k/Akt and MEK/ERK signaling pathways in human epidermal keratinocytes. *Pigment Cell Melanoma Res* 27(6): 1063-1074, 2014
6. 錦織千佳子：色素性乾皮症（XP）バリエーション型。皮膚病診療 36(11): 998-1006, 2014
 2. 学会発表
 1. 錦織千佳子：光線過敏症の最近の動向。第 113 回日本皮膚科学会総会・学術大会。2014.5-6
 2. 錦織千佳子他：小児色素性乾皮症 C 群の 1 例。第 38 回日本小児皮膚科学会学術大会。2014.5-6
 3. 正木太朗、中野 英司、錦織千佳子、鈴木民夫：特異な臨床症状を示した小児色素性乾皮症 C 群(XP-C)の 1 例。第 36 回日本光医学・光生物学会。2014.7
 4. 梅達也、倉岡功、渡邊駿、中野英司、竹内聖二、錦織千佳子、菅澤薫、岩井成憲：細胞の紫外線損傷 DNA 修復能の蛍光検出。第 36 回日本光医学・光生物学会。2014.7
 5. Nishigori C : UV and Melanoma: Insights from Clinical View Points. XXII International Pigment Cell Conference. 2014.9
 6. Nishigori C : Photocarcinogenesis is a complex process caused by DNA damage, inflammation and immunosuppression. 16th International Congress on Photobiology. 2014.9
 7. Nakano E, Ono R, Masaki T, Takeuchi S, Takaoka Y, Sugasawa K, Nishigori C : Genotype -Phenotype Correlation Among Xeroderma Pigmentosum Complementation Group D. The 3rd Eastern Asia Dermatology. 2014.9
 8. 正木太朗、竹内聖二、松田外志朗、錦織千佳子：ナローバンド、ブロードバンドUVB照射後のケラチノサイトとメラノサイトにおけるマイクロアレイ解析。第 73 回日本癌学会学術総会。2014.9
 9. 竹内聖二、正木太朗、松田外志朗、錦織千佳子：角化細胞と色素細胞における、UVB 照射時のマイクロアレイを用いた遺伝子変動解析。第 73 回日本癌学会学術総会。2014.9
 10. 竹内聖二、松田外志朗、小野竜輔、錦織千佳子：A 群色素性乾皮症患者細胞における低線量紫外線照射時の網羅的遺伝子発現解析。第 57 回日本放射線影響学会。2014.10
 11. 松田外志朗、竹内聖二、小野竜輔、錦織千佳子：低線量紫外線照射が遺伝子発現プロファイルに与える影響。第 57 回日本放射線影響学会。2014.10
 12. 錦織千佳子：光線過敏症 最近の話題。第 368 回日本皮膚科学会山形地方会。2014.12
 13. Nakano E, Takeuchi S, Ono R, Masaki T, Nishigori C : NER assay based on flow cytometry of pyrimidine dimerimmunocytochemistry: comparison with unscheduled DNA synthesis using autoradiography. 日本研究皮膚科学会 第 39 回年次学術大会・総会。2014.12
 14. Masaki T, Takeuchi S, Matsuda T, Nishigori C : Microarray analysis in the keratinocyte and melanocyte exposed to Narrow-band UVB and Broad-band UVB. 日本研究皮膚科学会 第 39 回年次学術大会・総会。2014.12
 15. 錦織千佳子、正木太朗、中野英司、竹内聖二、山下大介、苅田典生、酒井良忠：診療科横断的な色素性乾皮症の診療経験。第 438 回日本皮膚科学会京滋地方会。2014.12
- H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

色素性乾皮症の診療ガイドライン（案）

著者名

色素性乾皮症診療ガイドライン改定委員会（委員長 錦織千佳子）

森脇真一（大阪医科大学 皮膚科）

蒔田典生（神戸大学大学院医学研究科 内科系講座神経内科学分野）

林 雅晴（東京都医学総合研究所 脳発達・神経再生研究分野）

山下大介（神戸大学大学院医学研究科 外科系講座耳鼻咽喉科頭頸部外科学分野）

酒井良忠（神戸大学大学院医学研究科 外科系講座リハビリテーション機能回復学分野）

錦織千佳子（神戸大学大学院医学研究科 内科系講座皮膚科学分野）

ガイドライン作成の背景

色素性乾皮症（xeroderma pigmentosum：XP）は日光露光部に皮膚がんを高頻度に発症する遺伝性光線過敏症である。本症は 19 世紀末 オーストリアの皮膚科医 M Kaposi らにより色素異常を伴う重篤な光線過敏性疾患としてはじめて記載された¹⁾²⁾。1968 年には 米国の放射線生物学者 JE Cleaver により、XP が DNA 修復過程の遺伝的異常で発症する最初のヒト遺伝病として報告され、XP 細胞には紫外線により生じた DNA 損傷の修復能に異常があることが判明した³⁾。本邦 XP 患者においては半数以上（全世界の患者では 30%）に原因不明、進行性、難治性の神経症状を併発し予後不良となる。従って本疾患は光線過敏、色素異常、皮膚がんなどの皮膚症状を呈するのみではない「神経と皮膚の難病」であるとして、平成 19 年 3 月、厚生労働省の「難治性疾患克服研究事業対象疾患」の中の神経皮膚症候群のひとつに新たに加えられた。

神経皮膚症候群の中では神経線維腫症 1、神経線維腫症 2 型、結節性硬化症、XP の 4 疾患が含まれているが、その臨床像はかなり異なり、それぞれ独立して診療ガイドラインが策定されてきた⁴⁾。前三疾患は母斑症的な要素が強い疾患群であるのに対して、XP は極めて重篤な光線過敏症のひとつであり、完全な紫外線防御を怠れば容易に皮膚がんが多発するので、生涯嚴重な遮光が必要であり、さらに原因不明の神経変性を合併する機会が多いため、患者とその家族の QOL は著明に低下する。また、本邦 XP では光線過敏が重篤な小児例、顔面の色素異常が進行し皮膚がんが多発して来院する成人例（20～40 歳代）が多く、日常の臨床の場で XP は常に鑑別すべき疾患として重要となっている。

XP 診療ガイドラインは、日本皮膚科学会からすでに承認された皮膚疾患遺伝子診断ガイドラインの中にも記載されているが⁵⁾、XP の項目は少なく包括的かつ簡易なものでしかない。このような経緯から、今回、神経皮膚症候群や遺伝性皮膚疾患に属するすべての疾患の診療ガイドラインの中の1項目ではなく、XP 独自の診療ガイドラインの必要性が高いと考え、新たに XP 診療ガイドラインを策定するに至った。

ガイドラインの位置づけ

本委員会は厚生労働省（難治性疾患克服研究事業）「神経皮膚症候群に関する診療科横断的検討による科学的根拠に基づいた診療指針の確立」班の班員、研究協力者および日本皮膚科学会より委嘱された委員らにより構成され、2014 年6月から委員会および書面審議を行い、本ガイドラインを作成した。本ガイドラインは現時点における我が国の色素性乾皮症の基本的、標準的診療の目安を示すものである。

3. 免責条項

本ガイドラインは報告書作成の時点で入手可能なデータをもとに、ガイドライン作成委員の意見を集約的にまとめたものであるが、今後の研究の結果によっては本報告書中の結論または勧告の変更を余儀なくされる可能性がある。また特定の患者および特定の状況によっては本ガイドラインから逸脱がすることも容認され、むしろ逸脱が望ましいことさえある。従って治療を施した医師は、本ガイドラインを遵守したというだけでは過失責任を免れることはできないし、本ガイドラインからの逸脱を必ずしも過失と見なすこともできない。

定義・概念

色素性乾皮症（xeroderma pigmentosum；XP）は常染色体劣性形式で遺伝する遺伝性光線過敏性疾患である。患者皮膚は紫外線性 DNA 損傷能修復の先天性欠損のため紫外線にきわめて弱く、適切な遮光を怠れば重篤な光線過敏症状、雀卵斑様の色素異常の進行、若年齢にもかかわらず高頻度に皮膚癌が出現し多発傾向を示す。また XP は本邦では過半数の症例で原因不明の進行性脳・神経変性症状を伴い、この重症度が患者予後に影響する。

XP は遺伝的に異なる A~G 群（遺伝的相補性群）、バリエント（V）型の8つに分類されるが、それぞれ原因遺伝子が判明している。各病型で臨床的特徴が異なり（表1）、さらに同じ原因遺伝子の異常でもその遺伝子変異と表現型との間に関連性が指摘されている⁶⁾。本邦では神経症状を伴う重篤な XP の A 群（XP-A）が過半数を占め、皮膚症状のみの XP バリエント型（XP-V）がこれに次ぐ

疫学

XP の本邦での頻度は 2.2 万人に 1 人と稀であるが、100 万人に 1 人の頻度である欧米と比較するときわめて稀な疾患とは言い難い。本邦では皮膚症状、神経症状ともに最重症型である XP-A が 55% を占め、皮膚症状のみの V 型が 25% でこれに次ぐ。その他、XP-D が 8%、XP-F が 7%、XP-C が 4% であり、XP-E は稀、XP-B の報告例はまだない。また本邦 XP-A では創始者変異があり、患者の 80% に XPA 遺伝子 IVS3-1G>C のホモ接合体変異がみられる。XP-A 保因者頻度は日本人 100 人に 1 人である⁸⁾。欧米症例と異なり、本邦 XP-D 患者では神経症状を示さない症例が多くみられる⁹⁾。

病因・病態

紫外線によって生じた DNA 損傷(シクロブタン型ピリミジンダイマー、6-4 光産物)の修復システム(ヌクレオチド除去修復 nucleotide excision repair ; NER、損傷乗り越え複製 translesion synthesis ; TLS)が遺伝的な異常により正確に作動しないために発症する。これらの責任遺伝子は XPA、XPB (ERCC3)、XPC、XPD (ERCC2)、XPE (DDB2)、XPF (ERCC4)、XPG (ERCC5)、XPV (POLH) であり、TLS システムにおいて正確な損傷乗り越え DNA ポリメラーゼ pol η を発現する XPV タンパクを除いてすべて NER 関連(損傷認識、損傷 DNA 開裂、その安定化、エンドヌクレアーゼ、損傷修復)の因子である。これらの遺伝子のいずれかに病的な変異が生じれば XP を発症する。

症状

XP は臨床的には皮膚症状のみの皮膚型 XP (XP cutaneous disease)、皮膚症状に神経症状を伴う神経型 XP (XP neurological disease)、皮膚症状にコケイン症候群を合併するコケイン症候群合併型(XP/CS complex)に分類される(表 2)。45% は皮膚型 XP であり、90% の XP-D、XP-E、XP-F、XP-C、75% の XP-G、XP-V が含まれ、55% は神経型 XP であり XP-A、XP-D ならびに XP-G の一部が含まれる。コケイン症候群合併型(XP/CS complex)は本邦では 3 例(XPD の変異による XP/CS 合併型 2 例、XPG の変異による XP/CS の合併型 1 例)のみで極めて稀である¹⁰⁾¹¹⁾。従来皮膚型であると考えられていた XP-F は近年神経症状を呈する患者の報告例が散見されるため、神経型 XP に属している可能性がある。

皮膚症状からみた XP の臨床分類

サンバーン増強型 (XP-A、XP-B、XP-D、XP-F、XP-G) : 短時間の日光曝露で露光

部皮膚（顔面、項部、耳介、手背、上下肢など）に一致して激しい異常な日焼け反応が生じる。この日焼け反応は通常の日焼けとは違い、強い発赤、腫脹、水疱、びらんを伴うことが多く、曝露3～4日後まで増悪し、1週間以上持続する。このような激しい日焼け様反応を繰り返したあと露光部皮膚に雀卵斑様の小色素斑が出現し、日焼け様反応を繰り返す度に小色素斑が増えてくる。小色素斑は通常雀卵斑に比べて大小あり色調も不均一であり、顔面以外の項部、手背、上胸部まで出現するようになる¹⁰⁾。露光部皮膚は乾燥しやすく、若年齢で顔面などに皮膚悪性腫瘍（日光角化症、基底細胞癌、悪性黒色腫、有棘細胞癌など）が多発してくる。厳密な遮光を怠れば、通常より30～50年も若い年齢で皮膚悪性腫瘍が発生し、その頻度は健常世代の1000倍以上であるとされる。

色素異常型（XP-C、XP-E、XP-V）：皮膚型XP

異常なサンバーンを生じることなく、雀卵斑様の色素異常が徐々に進行する。この色素斑は大小様々、色調も不均一、境界不明瞭、進行性で、顔面を含む露光部皮膚に年齢不相応の光老化皮膚を呈する。若年齢で露光部に皮膚悪性腫瘍が多発する¹³⁾。

XP 神経症状

本邦ではXP-Aの略100%、XP-Dの約10%に進行性の中枢性および末梢性の神経変性が出現する。最重症型であるXPA群患児の場合、平均的な発達は、3.5ヶ月で定頸、6ヶ月で寝返り、7ヶ月で座位、12ヶ月でつかまり立ち、15ヶ月で歩行可能となり、健常児よりやや遅れがみられるものの略年齢相応の機能は獲得できている。運動機能は6歳頃がピークであり、12歳頃に歩行困難が出現し、15歳頃に起立不能となる¹¹⁾。小学校入学ころから尖足拘縮、内反、凹足変形などの足変形などがみられ¹²⁾、足変形や装具使用のため胼胝腫、皮膚潰瘍、接触皮膚炎、足白癬を併発する場合もある。聴覚機能に関しては、学童期前半で難聴出現、学童期後半で補聴器装用が必要となり、15歳ころに聴覚機能はほぼ消失する。言語機能に関しては、言語のピークを5～6歳時で迎え、小学生期に難聴は進行するが、一旦獲得した言語は保持される。しかし、知的障害の進行と聴力の低下に伴い、発語が困難となり、15歳ころに言語機能は消失する。年長児では振戦、ミオクローヌスもみられる。四肢の腱反射は徐々に消失し、神経伝導検査では、感覚優位の軸索障害が進行する。頭部のCT、MRIでは大脳、脳幹、小脳の全てが萎縮し、脳室の拡大がみられる。むせや嚥下困難は中学校入学前後から生じ、声帯麻痺や喉頭ジストニアのために30歳頃に気管切開となる場合がある^{14),15)}。その後は誤嚥、感染症、外傷などにより30歳前後で死亡するケースが多い。稀では有るが、XP-Aで光線過敏症状がさほどひどくなく、神経症状が中年以降に発現する例も報告されている¹⁶⁾。欧米ではXP-Dは高頻度に神経症状がみられるが、日本人XP-Dでは神経症状は見られない事が多く、あっても軽度で、通常の就労も可能である。XP-Fは稀に神経症状を伴う症例が存在する。

XP 眼症状

XP 患者では紫外線の曝露を受ける眼組織へも障害がおよぶ。そのため結膜や角膜の乾燥、結膜炎、角膜炎、眼瞼外反、角膜潰瘍、涙液分泌の低下など前眼部病変が出現する。網膜には UVB はほとんど到達しないため紫外線の直接曝露による病的変化は起きないが、XP 神経症状としての視神経異常は起こり得る。

米国の XP 患者 87 例の眼症状のまとめでは、結膜炎 (51%) や角膜血管新生 (パンス) (44%)、角膜の乾燥 (38%)、角膜癒痕 (26%)、眼瞼外反 (25%)、眼瞼炎 (23%)、結膜色素沈着 (20%)、白内障 (14%)、視野障害 (13%)、視神経障害 (5%)、悪性腫瘍 (10%) となっている。^{17)~19)}

XP 診断のための各種検査

XP 診断のためのフローチャートを図 1 に示した。

光線照射試験

サンバーン増強型 (XP-A, XP-B, XP-D, XP-F, XP-G) : MED 低下、紅斑反応の遅延

サンバーンを生じない色素異常型 (XP-C, XP-E, XP-V) : MED 正常、紅斑反応の遅延なし

培養線維芽細胞を用いた DNA 修復試験

① 紫外線照射後の不定期 DNA 合成能 (unscheduled DNA synthesis ; UDS) 測定

XP-V を除いて正常細胞の 50% 以下に低下する。XP-V では UDS は 70% 以上である¹⁰⁾。

② 紫外線致死感受性試験 (コロニー形成法)

XP-V 以外の XP 細胞は紫外線に高感受性である。XP-V 細胞の紫外線感受性は軽度高感受性もしくは正常レベルであるが、カフェイン添加により紫外線感受性が増強する。

③ 遺伝性相補性試験

プラスミドあるいはウィルスベクターをレポーター遺伝子として、各種 XP 遺伝子導入後の DNA 修復能の変化から XP 相補性群を決定する¹⁸⁾。

④ XP の原因遺伝子の遺伝子産物のウエスタンブロットによる解析

NER 欠損型は遺伝性相補性試験で診断可能な例が多いが、NER には障害がない XP-V では、原因遺伝子産物 POLH タンパクの検出の有無をみるのが診断に有用である。²⁰⁾

末梢血あるいは患者由来培養細胞を用いた遺伝子解析

本邦で過半数を占める XP-A の遺伝子解析では、XPA 遺伝子のイントロン 3、3' 側のスプライシング受容部位の G から C へのホモ変異 (IVS3-1G>C) が 78%、ヘテロ接合体が 16%、エクソン 6 のナンセンス変異 (R228X) のホモ変異が 2%、ヘテロ変異が 9% に検出される¹⁰⁾。これら遺伝子異常 (IVS3-1G>C、R228X) は日本人患者の

XP-A 遺伝子変異のホットスポットであり、PCR 制限酵素断片長変化 (*AlwNI*、*HphI*) により容易に同定できる。この強い創始者効果から、本邦 XP-A 患者はほとんどの症例で簡易・迅速に遺伝子変異の同定が可能であり、XP の遺伝医療にも利用されている。この方法で診断不可能な XP-A、他群 XP では DNA の直接シーケンス法により変異同定を試みる。XP-V においても日本人で高頻度に見られる変異が 4 種類知られており、患者の 9 割近くはそれらの変異のいずれかである。直接塩基配列決定においてはその変異から調べると効率が良い²⁰⁾²¹⁾。本邦では XP-A、XP-V で約 8 割を占めるため、これらの遺伝子検査が臨床の場では重要である。

XP 診断基準と重症度分類

新規に策定した診療に至るフローチャート (図 1) と XP 確定診断のためのガイドラインを表 3 に示した。また各種パラメーターを指標にした XP 重症度分類を表 4 に示した。XP 診断確定後は紫外線防御を厳重に行い、皮膚科、眼科で定期的にチェックする。XP 診断確定後、表 3 の中の「4」がみられれば、あるいは「4」がなくても XP 神経症状関連の遺伝子変異が同定されれば、皮膚科医、眼科医に加え、小児神経科、神経内科、耳鼻咽喉科、整形外科の医師、リハビリ専門スタッフとチームを組んで、神経型 XP 患者として厳重にフォローする (図 2)。

XP の鑑別疾患

雀卵斑

重篤な光線過敏症状はないが、XP 軽症型との鑑別は各種 DNA 修復試験により XP を否定することでなされる。皮疹は顔面に限局し、項部、手背、上胸部には広がらない。

遺伝性対側性色素異常症

しばしば軽度の光線過敏症状と顔面と手背の雀斑様皮疹がみとめられることから、XP との鑑別が必要な例があるが、手背だけでなく足背にも色素異常があり、網目状色素沈着と脱色素斑の混在する点が XP との鑑別点である²²⁾。家族歴の聴取 (常染色体優性遺伝) により鑑別が可能である。又、手背と足背だけでなく、前腕、下腿の伸側にも皮疹がなくても肘蓋、膝蓋に色素斑がみられることも多く、露光部に限局した XP の色素斑とは異なる。最終診断は本症の遺伝子 (*ADAR1*) 解析で可能である。

骨髄性プロトポルフィリン症

ヘム生合成過程の酵素のひとつであるフェロケラターゼの機能欠損により発症する常染色体優性遺伝性疾患。日光露光部位に浮腫・紅斑・水疱などの強い急性反応が生じたあと小癬痕を残す。赤血球遊離プロトポルフィリンが高値、あるいは蛍光顕微鏡下で赤血球内に赤色蛍光が観察される。本症の責任遺伝子である *FECH* 遺伝子の解析で確

定診断可能である。色素斑は目立たない。

伝染性膿痂疹、ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群

皮疹の出現は光線と無関係であり、抗生物質の全身投与が奏功する。

治療・患者ケア

本疾患は遺伝性疾患であるため根治は望めない。患者ケアの基本は紫外線からの完全防御と合併症に対する対症療法である。患者の予後は、いかに早期に XP を確定診断して遮光を開始するか、厳密な遮光が徹底できるか、露光部皮膚がんを早期に発見し治療できるか、さらに、神経学的異常の症状の制御、進行抑制のためにいかに適切に対応できるかにかかっている (図 2)。

紫外線防御

XP 患者は日光露光部皮膚の色素異常の進行、皮膚がん発症の予防のため、生涯にわたり厳重な紫外線、特に UVB から UVA2 領域までの完全防御が必須である。具体的には、

- ①外出時には高 SPF 値、高 PA グレードのサンスクリーン剤を外用し、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屋内では窓ガラスに UV カットフィルムを貼付し、窓の開放時は遮光カーテンを使用する
- ③患者が就学児の場合は学校の窓にも UV カットフィルムをはり、屋外活動や通学の際にも紫外線の直接曝露に注意する

などがポイントである。完全な紫外線防御が実現できれば雀卵斑様の色素異常の進行は止まり、将来の皮膚悪性腫瘍の発生も予防できる。

皮膚がん対策

3~6 ヶ月ごとに皮膚科受診させ、問診、皮膚所見 (サンバーン出現の有無、色素異常の進行の有無) などから遮光がうまくできているかどうかを判断する。さらに露光部皮膚を慎重にチェックし皮膚悪性腫瘍の早期発見、早期対応につとめる

皮膚がんの治療

XP 患者に発生した皮膚がんは早期発見、早期切除が原則であるが、全身状態、腫瘍の数などから根治手術が不可能の場合には、皮膚がん抑制効果を期待して、欧米では原核生物の DNA 修復酵素 (bacteriophage T4 endonuclease V) をリポソームに入れたローション剤や 13 cis retinoic acid 内服薬が XP 患者に使用されその有用性が報告されている。イミキモド が日光角化症、基底細胞癌に、インターフェロン α がメラノーマに対して有用であったという報告もみられる^{23)~26)}。

XP 患者においては全身麻酔からの覚醒が遅れるとの報告も有るので、全身麻酔が必要となる以前の早期治療が鉄則である。

眼症状対策

眼の遮光対策指導、白内障予防、眼内腫瘍の早期発見などを目的として、3～6ヶ月ごとに眼科医がXP患者の眼症状をチェックすることは有用である。

神経症状など皮膚外症状対策

XPの神経変性については未だその発症機序が不明であるためエビデンスのある有用な治療法はないが、神経変性に伴う、運動障害、知的障害に対処するため、リハビリテーションを行う。神経症状を伴う多くの症例で患児の発達は、定型発達よりも遅れる傾向があり、発達のピークが学童期以前の5-6歳頃であることから、早期の療育により発達のピークをより高いところに持っていくのが望ましい。乳幼児期からの脳の刺激、全身運動、マッサージ、親子水泳を励行する。音楽を聞く、絵本を見る、物を書かせるなど五感を刺激し他人とのコミュニケーションを積極的にとらせて多くの体験をさせることも重要である。聴力障害は就学頃に生じる場合が多いが、症状が出現してからではなく、定期的に聴力評価を行い早めの補聴器装用により、音楽やテレビを楽しんだり会話が円滑に進む環境を作る事により、獲得した言語の保持と患者のQOLを高める。学童期に入ると、徐々に筋力低下や関節拘縮が目立つようになってくるので、運動障害の遅延や拘縮の抑制を目的として定期的にリハビリテーション科を受診させる。特に下肢を中心としたストレッチの励行、斜面台を用いた足関節背屈訓練を指導する。足関節が内反尖足位になりやすいため、必要に応じて足底板や短下肢装具の作成を考慮し、歩行可能な期間の延長を目指す。この時期は学校生活での活動量が重要になってくるので、支援学校の教師とも連携をとり、日々の学校生活での活動状況を確認し、個々の症例に応じた運動指導メニューを提案する。発語が減少してくるので、言語療法を追加する場合もある。15歳を過ぎると歩行が困難となり、車いすや坐位保持装置の適応となる。関節拘縮や変形も進んでくるので適切な車いす、坐位保持装置の作成、変形矯正用の装具の処方とリハビリテーションを行い、できるだけ患者のADLの維持、介護者の負担を減少させるように努める。上肢や下肢の筋緊張が強くなり、介護困難になるようであれば、ボツリヌス毒素治療を行うこともある²⁷⁾。以前、腱移行術などの整形外科的手術が行なわれたこともあるが、入院期間中に活動性が低下するため、神経症状が悪化し、回復するのに長期間要する、あるいはもとのレベルに回復しないケースもあることから、最近では整形外科的な手術はほとんど実施されていない。

10歳代の後半から嚥下障害や呼吸障害が進行する。むせがみられるようになり、誤嚥性肺炎が生じやすくなる。また、喉頭ジストニアによる突発的な呼吸困難が起こることもあり、救急対応が必要となることもある。呼吸障害の頻度が増えれば喉頭気管管分離術あるいは気管切開が必要となる。経口摂取不足による低栄養の改善のために胃瘻が造設される場合が多い。神経症状が進行すると尿閉や排尿困難による膀胱炎が頻発することもあり、泌尿器科での対応が必要なケースもある。発声ができなくなり、また進行する運動機能障害により患者本人の意思伝達が困難になっても、言語理解は保たれている

ことが多いので、補聴器を含めて残存する聴覚や、視覚を用いた積極的なコミュニケーションをとり、患者のQOL向上に努めていくべきである。

XP の神経症状の原因が酸化ストレスが原因であるとの報告も有るが²⁸⁾、抗酸化剤が有効かどうかは今後の検討課題である。また、XP の呼吸障害の原因とされる喉頭ジストニアに対して少量の levodopa が有効であったとの報告もある²⁹⁾。

以上のことは患児の両親のみならず患児を担当する教員にも理解させる。XP の症状に対しては皮膚科だけでなく、小児科、神経内科、耳鼻咽喉科、リハビリテーション科、眼科がチームを組んで対応することが望ましい。

遺伝相談・生活相談

XP は遺伝性疾患であるため、すべての XP 群が遺伝相談、遺伝カウンセリングの適応となる。遺伝子解析は創始者効果の強い XP-A に対しては PCR-RFLP 法にて簡易、迅速に行われている。他群 XP に対する遺伝子解析は全エクソンのシークエンスが必要であるが、XP 遺伝子変異と臨床的重症度が関連する可能性が指摘され始めているため、確定診断目的のみならず、確定診断後の予後の推定という意味で有用性は高い。

保因者診断、出生前診断は本邦では最重症型で簡易・迅速診断が可能な XPA 群に限られ、その施行にあたっては検査施行施設における倫理委員会での厳重な審査やクライアントに対する十分なインフォームドコンセントが必要となる。

XP-A が多い本邦では XP 患者の予後は不良できわめて悪い。皮膚症状・神経症状が出現し、進行するだけでなく、厳しい遮光や外出の制限が有る事は患者および家族の QOL を著しく損なう。しかも治療法がないこと、遺伝する可能性がある（遺伝子が次の世代に伝わる）などを考慮すれば XP 患者・家族の経済的、肉体的、精神的負担はかなりのものである。これらに伴う患者・家族の QOL 低下は看護師、遺伝カウンセラー、臨床心理士などによる精神的ケアも必要になる。また患者家族会を通じた情報交換など、患者家族同士の交流も有益な場合が多い。

予後

XP-A の典型例では、むせや、嚥下困難が 15 歳前後から生じ、声帯麻痺や、咽頭ジストニアのために 20 歳頃に気管切開となる場合がある。その後は誤嚥下、感染症、外傷などにより 30 歳前後で死亡するケースが多い。XP/CS では腎障害を合併するため生命予後は約 5 年である。近年、XP 診断が早期に行われるようになったため、皮膚悪性腫瘍での死亡例はほとんどない。従って、皮膚型 XP では早期診断が正しくなされ、適切な遮光が実施されていれば予後は良好である。

結語