

XP は紫外線性 DNA 損傷の修復異常で発症する重篤な遺伝性光線過敏症である。臨床的には日光曝露のたびに繰り返す光線過敏症状、雀卵斑様の色素異常などの光老化皮膚の進行、さらには厳重な紫外線防御を怠ると高率に日光露光部皮膚に悪性腫瘍が出現する。本邦では過半数の症例で精神運動発達遅滞などの中枢・末梢神経系の異常を合併し、その進行度や重症度が患者予後に大きく影響する。XP の診断は各種 DNA 修復試験、遺伝子解析を駆使してなされるが、できるだけ若い年齢での確定診断と専門スタッフによる遮光指導、患者ケア、皮膚悪性腫瘍の早期発見、早期切除が患者、家族の QOL 向上に大きく寄与する。

今回策定した XP 診療ガイドラインが日常の場において役立つことを期待する。

## 文献

- 1) Hebra F, Kaposi M : On diseases of the skin, including the exanthemata, *New Synposium Soc*, 1874 ; 61 : 252-258.
- 2) Kaposi M : Xeroderma pigmentosum, *Ann Dermatol Venereol*, 1883 ; 4 : 29-38.
- 3) Cleaver JE : Defective repair replication of DNA in xeroderma pigmentosum, *Nature*, 1968 ; 218 : 652-656.
- 4) 錦織千佳子 : 1. 色素性乾皮症の診療ガイドライン作成に向けた患者調査の解析, 2. 色素性乾皮症 A 群細胞における遊走異常と神経症状発症との関連について, 厚生労働科学研究補助金 (難治性疾患克服研究事業) 神経皮膚症候群に関する調査研究 平成 23 年度 総括・分担研究報告書, 2012 ; 119-123.
- 5) 澤村大輔, 池田志孝, 鈴木民夫, 錦織千佳子, 武藤正彦, 清水宏 (皮膚疾患遺伝子診断ガイドライン作成委員会) : 皮膚疾患遺伝子診断ガイドライン (第 1 版), 日皮会誌, 2012 ; 122 : 561-573.
- 6) Nishigori C, Moriwaki S, Takebe H, Tanaka T, Imamura S : Gene alterations and clinical characteristics of xeroderma pigmentosum group A patients in Japan, *Arch Dermatol*, 1994 ; 130 : 191-197.
- 7) 三牧孝至, 田中亀代次, 永井章, 美濃眞 : A 群色素性乾皮症の神経症状と分子遺伝学的研究, 日本臨床, 1993 ; 51 : 2488-2493.
- 8) Hirai Y, Kodama Y, Moriwaki S, et al : Heterozygous individuals bearing a non-functional allele at XPA gene exist in nearly 1% of Japanese populations, *Mutat Res*, 2006 ; 601 : 171-178.
- 9) Nakano E, Ono R, Masaki T, et al : Differences in clinical phenotype among patients with XP complementation group D: 3D structure and ATP-docking of XPD *in silico*, *J Invest Dermatol*, 2014 ; 134 : 1775-1778.
- 10) 錦織千佳子 : DNA 障害による皮膚障害, 玉置邦彦 : 最新皮膚科学大系, 16, 東京,

- 中山書店：2003；301-313.
- 11) 林雅晴：色素性乾皮症（XP）の治療～およびリハビリテーション、在宅ケア～，難病と在宅ケア，2008；14：58-61.
  - 12) 廣島和夫、井上悟：色素性乾皮症の運動器症状とその対応－QOL維持をめざして，医学のあゆみ，2009；228：147-153.
  - 13) Ono R, Masaki T, Takeuchi S, et al：Three school-age cases of xeroderma pigmentosum variant type, *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2013；29：132-139.
  - 14) Kanda T, Oda M, Yonezawa M, et al：Peripheral neuropathy in xeroderma pigmentosum, *Brain*, 1990；113：1025-1044.
  - 15) Ueda T, Kanda F, Aoyama N, Fujii M, Nishigori C, Toda T：Neuroimaging features of xeroderma pigmentosum group A, *Brain Behav*, 2012；2：1-5.
  - 16) Takahashi Y, Endo Y, Sugiyama Y, et al：XPA gene mutations resulting in subtle truncation of protein in xeroderma pigmentosum group A patients with mild skin symptoms, *J Invest Dermatol*, 2010；130：2481-2488.
  - 17) Moriwaki S, Kraemer KH：Xeroderma pigmentosum---bridging a gap between laboratory and clinic, *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2001；17：47-54.
  - 18) 森脇真一：色素性乾皮症 皮膚科セミナーウム，日皮会誌，2010；120：1861-1867.
  - 19) Brooks BP, Thompson AH, Bishop RJ, et al：Ocular manifestations of xeroderma pigmentosum: long term follow-up highlights the role of DNA repair in protection from sun damage, *Ophthalmology*, 2013；120：1324-1336.
  - 20) Tanioka M, Masaki T, Ono R, et al：Molecular analysis of DNA polymerase eta gene in Japanese patients diagnosed as xeroderma pigmentosum variant type, *J Invest Dermatol*, 2007；127：1745-1751.
  - 21) Masaki T, Ono R, Tanioka M, et al：Four types of possible founder mutations are responsible for 87% of Japanese patients with Xeroderma pigmentosum variant type, *J Dermatol Sci*, 2008；52：144-148.
  - 22) 錦織千佳子：色素性乾皮症．玉置邦彦：最新皮膚科学大系，19，東京，中山書店：2002；223-228.
  - 23) Yarosh D, Klein J, O'Connor A, Hawk J, Rafal E, Wolf P：Effect of topically applied T4 endonuclease V in liposomes on skin cancer in xeroderma pigmentosum: a randomised study. Xeroderma Pigmentosum Study Group, *Lancet*, 2001；357：926-929.
  - 24) Kraemer KH, DiGiovanna JJ, Moshell AN, Tarone RE, Peck GL：Prevention of skin cancer in xeroderma pigmentosum with the use of oral isotretinoin, *N Engl*

- J Med*, 1998 ; 318 : 1633-1637.
- 25) Nagore E, Sevilla A, Sanmartin O, et al : Excellent response of basal cell carcinoma and pigmentary changes in xeroderma pigmentosum to imiquimod 5% cream, *Br J Dermatol*, 2003 ; 149 : 858-861.
- 26) Turner ML, Moshell AN, Corbett DW, et al : Clearing of melanoma in situ with intralesional interferon alfa in a patient with xeroderma pigmentosum, *Arch Dermatol*, 1994 ; 130 : 1491-1494.
- 27) 磯崎弘司, 野本彰, 葛山智宏ほか : 色素性乾皮症児の運動・言語・聴力機能の加齢変化, 理学療法: 進歩と展望, 2002 ; 16 : 42-45.
- 28) Hayashi M : Roles of oxidative stress in xeroderma pigmentosum, *Adv Exp Med Biol*, 2008 ; 637 : 120-127.
- 29) Miyata R, Sasaki T, Hayashi M, Araki S, Shimohira M, Kohyama J : Low-dose levodopa is effective for laryngeal dystonia in xeroderma pigmentosum group A, *Brain Dev*, 2010 ; 32 : 685-687.

## 色素性乾皮症の診療ガイドライン（案）別表

表 1

## XP の原因遺伝子とその臨床および細胞学的特徴

相補性群	原因遺伝子	臨床症状			細胞学的特性	
		皮膚症状		神経症状	UDS (%)	紫外線致死感受性(D <sub>0</sub> ) (J/m <sup>2</sup> )
		光線過敏	皮膚癌 (BCC 初発 平均年齢)			
A	<i>XPA</i> 9q34.1 (31kD)	+++	9.7	+++	< 5	0.4
B	<i>XPB/ERCC3</i> 2q21 (89kD)	++	+	- ~ ++	3~7	
C	<i>XPC</i> 3q25 (106kD)	++*	14.0	-	10~20	1.0
D	<i>XPB/ERCC2</i> 19q13.2 (87kD)	++	38.0	- ~ ++	20~50	0.77
E	<i>DDB2</i> 11q12-p11.2 (48kD)	+	38.3	-	40~60	2.2~2.4
F	<i>XPF</i> 16p13.13 (126kD)	+	43.7	-(?)	10~20	1.7~2.2
G	<i>ERCC5</i> 13q33 (133kD)	++	32	-~++	< 5	0.6
V	<i>POLH</i> 6p21.1-6p12 (83kD)	+	41.5	-	75~100	2.4~4.5

UDS: unscheduled DNA Synthesis 不定期DNA合成能

D<sub>0</sub>: 37%細胞生存率を与える紫外線線量

\*: サンバーンは生じない

## 表 2

### XP の病型分類と本邦での発症頻度

- ・皮膚型(XP cutaneous disease) : 45%  
XP-V、XP-D、XP-E、XP-F、XP-C、XP-G
- ・神経症状合併型(XP neurological disease) : 55%  
XP-A、XP-D、XP-G、XP-F (例外的)  
XP-B : 世界的に稀、本邦では報告例なし
- ・コケイン症候群合併型(XP/CS complex) : きわめて稀 (3 例)  
XP-B/CS、XP-D/CS、XP-G/CS : 世界的に稀

### 表 3

#### <診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

#### 色素性乾皮症の診断基準

##### A 症状

1. 臨床的光線過敏の慢性期の症状(年齢に比して著明な露光部に限局した特徴的な色素斑:皮膚萎縮、毛細血管拡張などをともなう事もある)
2. 臨床的光線過敏の急性期症状(注)
3. 非高齢者における露光部の皮膚がん(基底細胞癌、有棘細胞癌、悪性黒色腫など)
4. 原因不明の進行性脳・神経障害(難聴・歩行障害など)

注)日光曝露後の高度の日焼けで、以下の様な特徴を持つ

健常人が日焼けを起こすより遥かに少量の紫外線線量で日焼けを起こし、健常人では見られない様な、高度の炎症性浮腫、水疱形成を来す事、日焼けの発現のピークが遅れ、日光曝露後4日目くらいがピークとなり、消退するのに10日くらいかかるなど。

##### B 検査所見

1. 末梢神経障害(深部腱反射の低下、末梢神経伝導検査での異常)
2. 患者細胞での DNA 修復試験での異常所見(紫外線致死感受性試験で高感受性、紫外線照射後の不定期 DNA 合成能の低下)
3. 患者細胞での紫外線感致死高感受性、または、カフェイン存在下での感受性増強
4. 聴力障害(聴性脳幹反応での I・II 波の異常、オーディオグラムでの聴力レベルの低下)

##### C 鑑別診断

ポルフィリン症、遠山対側性色素異常症など、ゴルリン症候群などを鑑別する。

##### D 遺伝学的検査

1. XPA, XPB, XPC, XPD, XPE, XPF, XPG, XPV 遺伝子の変異

#### <診断のカテゴリー>

definite XP:

- (1) A の症状を認める、または家族内発症から疑い、遺伝子検査で XP 関連遺伝子に病的変異が同定された場合

- (2) A 症状の1、2、3、のいずれかがあり、B-2 を満たし、遺伝的相補性試験により既知の XP 遺伝子導入により修復能が回復するが、遺伝子検査で XP 関連遺伝子の病的変異が未確定あるいは遺伝子解析未実施の場合

probable XP

- (1) A 症状の4のみがあり、B-2 を満たし、遺伝的相補性試験により既知の XP 遺伝子導入により修復能が回復するが、遺伝子検査で XP 関連遺伝子の病的変異が未確定あるいは遺伝子解析未実施の場合
- (2) A 症状の1、2、3、の全てを満たす場合

possible XP

- (1) A 症状の4のみがあり、B-2 を満たし、遺伝的相補性試験により既知の XP 遺伝子導入により修復能が回復しない、もしくは遺伝的相補性試験未実施の場合
- (2) A 症状の1、2の全てを満たす場合
- (3) A 症状の1、2のいずれかのみを満たすが、同様症状を呈する疾患が否定される場合
- (4) A 症状の1、2、3、4のいずれかを満たし、同朋が XP と診断されている場合

## 表 4

### <重症度分類>

ステージ2以上を医療助成

#### XP 重症度評価のための指標

##### 皮膚症状(D)

サンバーン:0. なし、3. あり

雀卵斑様皮疹:0. なし、1. 軽度(鼻梁部から頬部のみ)、2. 中等度(顔面の広い範囲に拡大)、  
3. 重度(顔面の広い範囲に加えて頸、肩にも拡大)

皮膚癌:0. なし、3. あり(単発)、5. あり(多発)

##### 皮膚外症状(N)

聴力:0. 正常、1. 低下(補聴器なし)、3. 低下(補聴器必要)

移動:0. 障害なし、2. 歩行障害、3. 車いす、4. ねたきり

知的機能:0. 正常、2. 障害あり、3. 日常生活困難

嚥下・呼吸機能:0. 正常、3. 時にむせる、4. 嚥下困難・呼吸困難、5. 気管切開・胃瘻

#### XP 重症度スコア

D1 スコア 0～2: early cutaneous XP

D2 スコア 3～5: pre-severe cutaneous XP

D3 スコア 6～: severe cutaneous XP

N(0): no neurological symptoms

N1 スコア 0: early neurological XP

N2 スコア 1～4: progressing neurological XP

N3 スコア 5～: advanced neurological XP

#### XP 重症度分類

ステージ1: D1+N(-)

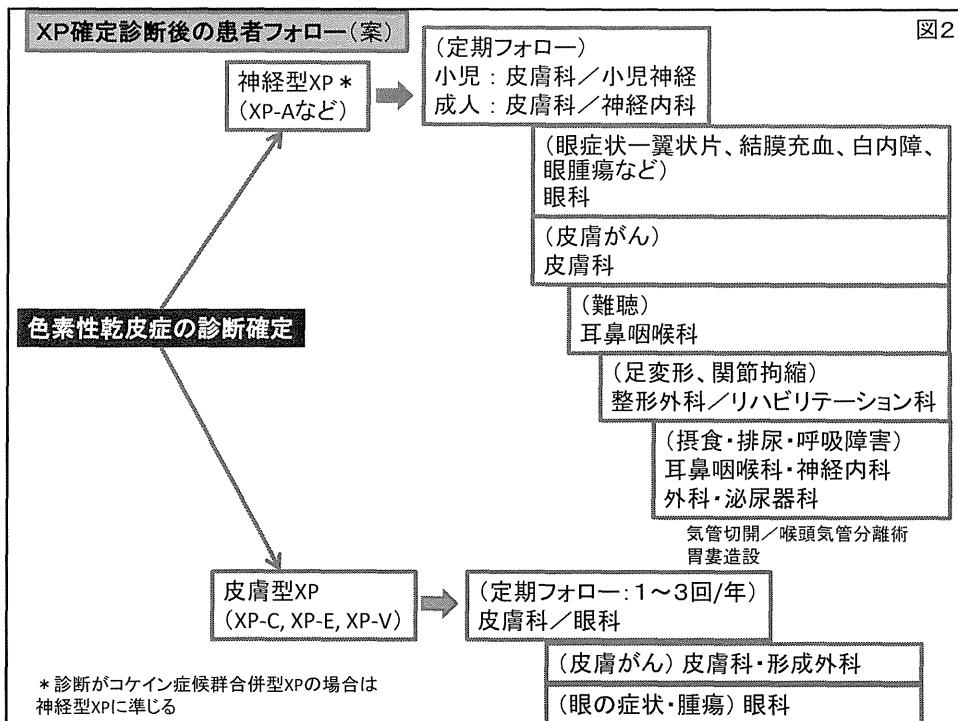
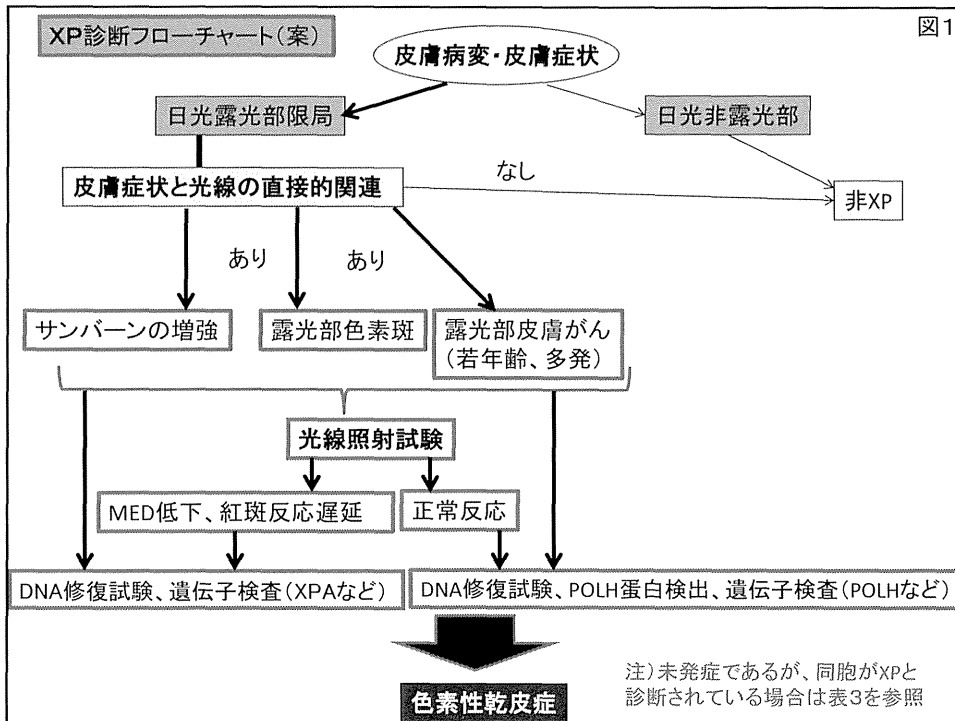
ステージ2: D2+N(-) D1+N1

ステージ3: D3+N(-) D1+N2 D2+N1

ステージ4: any D+N3、D3+any N

※なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。





# 色素性乾皮症

## ○ 概要

### 1. 総論

色素性乾皮症は、日光過敏症状を呈し、露出部皮膚の乾燥、色素沈着を呈し、皮膚癌を高率に発生する遺伝疾患である。A～G 群、V(バリエント)型の 8 つのサブグループに分けられ、タイプにより様々な神経症状を来すこともある全身疾患である。

### 2. 原因

現在 A～G 群、V 型の全ての原因遺伝子が判明している。A～G 群の遺伝子は、紫外線によって生じた DNA 損傷を修復する過程に必要な蛋白を作り、V 型の遺伝子は損傷乗り越え複製に必要な蛋白を作る。色素性乾皮症では、これらの遺伝子の欠損により、傷をもった遺伝子が増えてしまうことにより、発癌に至ると考えられている。しかし、強い日焼け症状の出現、多形皮膚萎縮についての発症機序は不明である。また合併する神経症状の出現の理由も不明である。

表 1 色素性乾皮症の原因遺伝子とその臨床ならびに細胞学的特性

相補性群	原因遺伝子	臨床症状			細胞学的特性	
		皮膚症状		神経症状	UDS (%)	紫外線致死感受性 (D <sub>0</sub> ) (J/m <sup>2</sup> )
		光線過敏	皮膚癌 (BCC 初発平均年齢)			
A	<i>XPA</i> 9q34.1 (31kD)	+++	9.7	++	< 5	0.4
B	<i>XPB/ERCC3</i> 2q21 (89kD)	++	+	- ~ ++	3~7	
C	<i>XPC</i> 3q25 (106kD)	++	14.0	-	10~20	1.0
D	<i>XPD/ERCC2</i> 19q13.2 (87kD)	++	38.0	- ~ ++	20~50	0.77
E	<i>DDB2</i> 11q12-p11.2 (48kD)	+	38.3	-	40~60	2.2~2.4
F	<i>XPF</i> 16p13.13 (126kD)	+	43.7	- ~ +	10~20	1.7~2.2
G	<i>ERCC5</i> 13q33 (133kD)	+	32	+	< 5	0.6
V	<i>POLH</i> 6p21.1-6p12 (83kD)	+	41.5	-	75~100	2.4~4.5

UDS: unscheduled DNA Synthesis 不定期 DNA 合成能

### 3. 症状

各群によって症状は異なる。本邦で最も多い A 群では、乳児期より高度の日光過敏性があり、成長に伴い露光部皮膚の乾燥、雀卵斑様色素斑が目立ち、早い例では 10 歳頃から皮膚癌の発生がみられる。神経症状は、3 歳頃から出現し、20 歳ごろには高度の歩行障害、誤嚥等が頻発する。聴力障害も 5-6 歳ころから現れる。いずれのタイプも放置すると小児期から青年期に皮膚がんを発症する。

#### 4. 治療法

根本的治療法はいまだ確立されておらず、皮膚科、小児科・神経内科、眼科、耳鼻科、整形外科、歯科、泌尿器科など多診療科の医師がチームを組んで、遮光指導、皮膚がんチェック、補聴器装用、リハビリ指導などの患者ケアにあたる。家庭、学校を含め日常生活空間で窓ガラスに紫外線カットフィルムを貼る。外出時には、帽子、衣類、サンスクリーン剤による厳重な遮光を行なう。個々の皮膚がんはステージ、発症部位、個数等に応じて外科的切除、抗がん剤の外用などを選択する。

#### 5. 予後

生命予後を決めるのは神経症状であるが、遮光が適切に行なわれなければ全患者が若年で皮膚がんを発症するため、生涯にわたる遮光を余儀なくされ、QOL は著しく低下する。診断が遅かった症例では、顔面の皮膚がんの断続的な外科的切除を強いられ、整容面でも QOL は著しく低下する。

#### ○ 要件の判定に必要な事項

##### 1. 患者数

日本人全人口に対する発生頻度は 2.2 万人に 1 人と推定される。患者数は 300～600 人と推定される。

##### 2. 発病の機構

不明(遺伝子異常による)

##### 3. 効果的な治療方法

未確立(対症療法のみで、根本的な治療法は未確立である)

##### 3. 長期の療養

必要(症状は進行性で、生涯治療継続が必要)

##### 4. 診断基準

あり(研究班作成/日本皮膚科学会に改定(案)の承認を申請中)

##### 5. 重症度分類

(日本皮膚科学会に改定(案)の承認を申請中)

#### ○ 情報提供元

「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 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 錦織 千佳子

小児慢性疾患名（日本語） 小児慢性疾患名（英語）	しきそせいかんぴしょう 色素性乾皮症 Xeroderma pigmentosum
カテゴリ	A
概念（錦織案）	幼少時より日光過敏症状を呈し、露出部皮膚の乾燥、色素沈着を呈し、皮膚癌を高率に発生する高発癌性遺伝疾患である。種々の程度に進行性の神経症状を伴う。
診断方法	<p>主病変</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 光線過敏症状（年齢に比して著明な露光部に限局した特徴的な色素斑、皮膚萎縮、毛細血管拡張など）</li> <li>2. 生後早期の日光曝露後の高度の日焼け</li> <li>3. 露光部の皮膚がん（基底細胞癌、有棘細胞癌、悪性黒色腫など）</li> </ol> <p>皮膚外症状、検査所見</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>4. 精神運動発達遅延</li> <li>5. 感音性難聴</li> <li>6. 末梢神経障害（深部腱反射の低下、末梢神経伝導速度での軸索障害）</li> <li>7. 患者細胞での紫外線照射後の DNA 損傷の修復能の低下</li> <li>8. 患者細胞での紫外線感致死高感受性、または、カフェイン存在下での感受性増強。</li> <li>9. 聴性脳幹反応での I・II 波の異常</li> </ol> <p><b>診断基準：</b>下記の条件①②のどちらかを満たすこと 主症状 1-3 のいずれかを伴うときに、</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>① 遺伝子診断（保険収載）にて病的変異が検出される</li> <li>② 遺伝子診断で未確定または未施行であれば、5-9 のいずれかを満たす場合。</li> </ol>
カテゴリ A たる背景	<p>疾患概念と確定診断が同一であるため</p> <p>* 参照「難病情報センターHP」 <a href="http://www.nanbyou.or.jp/entry/217">http://www.nanbyou.or.jp/entry/217</a> 「皮膚疾患遺伝子診断ガイドライン（第1版）」日皮会誌 122：561-573, 2012. 澤村大輔 他”</p>

「対象基準」＝「状態の程度」

- ①日光過敏による皮膚症状または皮膚がんを認める場合を対象とする
- ②発症前診断のために行った遺伝子診断が陽性の（発端者の）きょうだいは①に該当しなくても対象となる

色素性乾皮症（しきそせいかんぴしょう）

<疾患概要> 文責 日本小児皮膚科学会 錦織千佳子

【概要】日光過敏症状を呈し、露出部皮膚の乾燥、色素沈着を呈し、皮膚癌を高率に発生する高発癌性遺伝疾患である。A～G群、V（バリエント）型の8つのサブグループに分けられる。

【疫学】日本人全人口に対する発生頻度は2.2万人に1人と推定される。患者数は300～600人と推定される。日本では、XP患者の約半数がA群、約1/4がV型である。

【原因の解明】現在A～G群、V型の全ての原因遺伝子が判明している。A～G群の遺伝子は、紫外線によって生じたDNA損傷を修復する過程に必要な蛋白を作り、V型の遺伝子は損傷乗り越え複製に必要な蛋白を作る。色素性乾皮症では、これらの欠損により、傷をもった遺伝子が増えてしまうことにより、発癌に至ると考えられている。

表1 色素性乾皮症の原因遺伝子とその臨床ならびに細胞学的特性

相補性群	原因遺伝子	臨床症状			細胞学的特性	
		皮膚症状		神経症状	UDS (%)	紫外線致死感受性(D <sub>0</sub> ) (J/m <sup>2</sup> )
		光線過敏	皮膚癌 (BCC 初発平均年齢)			
A	<i>XPA</i> 9q34.1 (31kD)	+++	9.7	++	< 5	0.4
B	<i>XPB/ERCC3</i> 2q21 (89kD)	++	+	- ~ ++	3~7	
C	<i>XPC</i> 3q25 (106kD)	++	14.0	-	10~20	1.0
D	<i>XPD/ERCC2</i> 19q13.2 (87kD)	++	38.0	- ~ ++	20~50	0.77
E	<i>DDB2</i> 11q12-p11.2 (48kD)	+	38.3	-	40~60	2.2~2.4
F	<i>XPF</i> 16p13.13 (126kD)	+	43.7	-	10~20	1.7~2.2
G	<i>ERCC5</i> 13q33 (133kD)	+	32	+	< 5	0.6
V	<i>POLH</i> 6p21.1-6p12 (83kD)	+	41.5	-	75~100	2.4~4.5

UDS: unscheduled DNA Synthesis 不定期DNA合成能

【主な症状】各群によって症状は異なる。本邦で最も多いA群では、乳児期より高度の日光過敏性があり、成長に伴い露光部皮膚の乾燥、雀卵斑様色素斑が目立ち、早い例では10

歳頃から皮膚癌の発生がみられる。神経症状は、3歳頃から出現し、20歳ごろには高度の歩行障害、誤嚥等が頻発する。聴力障害も5-6歳ころから現れる。いずれのタイプも放置すると小児期から青年期に皮膚がんを発症する。

【主な合併症】本邦で最も多いA群では、神経障害による難聴、構音障害、四肢関節拘縮等が生じ、誤嚥による肺炎は生命に関わる合併症である。

#### ■診断の手順

- a) 最少紅斑量 (minimal erythema dose : MED) の低下 : 白皮症、特にその軽症型を除外するために有用である。また、XPでもC群、E群、V型ではMEDの低下は必ずしも明らかではない。
- b) 光線過敏症状 : 露光部に限局した特徴的な色素斑、皮膚萎縮、毛細血管拡張、皮膚癌) などの光老化の徴候が年齢に比して不相応に早期に出現している。
- c) 生後早期の著明な日焼け
- d) a), b) c) が見られた場合、XPを疑う。患者線維芽細胞を用いて、不定期DNA合成能の低下、紫外線致死感受性試験などの細胞学的修復能テストを行ない、臨床症状と合わせて鑑別を進めた上で遺伝子診断によって確定診断を行なう。XPの遺伝子診断は保険収載されており、神戸大学医学部附属病院、大阪医科大学附属病院において受け入れ可能である。

色素性乾皮症では光線過敏症状、露光部の皮膚癌発症などの臨床症状は共通しているものの、原因遺伝子は8種類あり、神経症状を伴うタイプと伴わないタイプ、光線過敏症状が重症型と軽症型があり、予後、生活指導が大きく異なるので、早期の遺伝子診断を行ない、その後の遮光による皮膚癌発症予防を進める意義は大きい。

【治療と予後】根本的治療法はいまだ確立されておらず、皮膚科、小児科・神経内科、眼科、耳鼻科、整形外科、歯科、泌尿器科など多診療科の医師がチームを組んで、遮光指導、皮膚がんチェック、補聴器装用、リハビリ指導などの患者ケアにあたる。家庭、学校を含め日常生活空間で窓ガラスに紫外線カットフィルムを貼る。外出時には、帽子、衣類、サンスクリーン剤による厳重な遮光を行なう。個々の皮膚がんはステージ、発症部位、個数等に応じて外科的切除、イミキモドや5FUの外用などを選択する。生命予後を決めるのは神経症状であるが、遮光が適切に行なわれなければ全患者で若年で皮膚がんを発症するため、生涯にわたる遮光を余儀なくされ、QOLは著しく低下する。診断が遅かった症例では、顔面の皮膚がんの断続的な外科的切除を強いられ、整容面でもQOLは著しく低下する。

## 神経線維腫症

### 神経線維腫症 1 型

吉田雄一（鳥取大学医学部感覚運動医学講座皮膚病態学分野）

#### 1) 概要

##### a 定義

神経線維腫症 I 型 (NF1, レックリングハウゼン病) はカフェ・オ・レ斑, 神経線維腫という特徴的な皮膚病変を主徴とし, そのほか骨, 眼, 神経系, 副腎, 消化管など様々な臓器に多彩な病変を生じる母斑症であり, 常染色体優性の遺伝性疾患である。

##### b 疫学

出生約 3,000 人に 1 人の割合で生じ, 本邦の患者数は約 40,000 人と推定されている。罹患率に性差や人種差はない。NF1 は遺伝性の疾患であるが, 患者の半数以上は孤発例 (突然変異) である。

##### c 病因・病態

原因遺伝子は 17 番染色体長腕 (17q11.2) に位置し, ゲノム DNA は 350kb におよぶ巨大な遺伝子 (NF1 遺伝子) で, その蛋白産物は neurofibromin (ニューロフィブロミン) と呼ばれる [1, 2]。ニューロフィブロミンは RAS 蛋白の機能を負に制御しており, 細胞増殖を抑制する作用を有する [3]。NF1 遺伝子に変異をきたすと RAS/mitogen activated protein kinase (MAPK) 経路や PI3K/AKT 経路の活性化を生じ, 様々な病変を生じると推測されているが, 詳しい機構についてはいまだ不明な点も多い。NF1 ではもともと一方の allele (アレル) に変異があるが, 様々な病変部でもう片方の allele にも異常が起こっていることが近年明らかになってきている [4]。ただし, NF1 では変異のホットスポットはなく, 遺伝子の完全欠失など特別な場合を除いて genotype (遺伝子型) と phenotype (表現型) に相関はない。また, 同一家系内においてもその症状は大きく異なる。

##### d 症状 (図 1 参照)

NF1 は, 以下の症状を特徴とする [5]。

カフェ・オ・レ斑—多くは出生時からみられる扁平で盛り上がりのない斑であり, 色は淡いミルクコーヒー色から濃い褐色に至るまで様々で, 色素斑内に色の濃淡はみられない。形は長円形のものが多く, 丸みを帯びたなめらかな輪郭を呈している。小児では径 0.5cm 以上, 成人では径 1.5cm 以上を基準とする。

神経線維腫—常色あるいは淡紅色で柔らかい皮膚の神経線維腫は思春期頃より全身に多発する。このほか末梢神経内の神経線維腫 (nodular plexiform



neurofibroma ; 20%に合併), びまん性の神経線維腫(diffuse plexiform neurofibroma ; 10%) がみられることもある。神経の神経線維腫はびまん性神経線維腫内に生じることが多いが, それとは無関係に皮下や腹腔内に数珠状に多発する場合もある。

その他の症候 :

皮膚病変-雀卵斑様色素斑 (3歳頃からはほとんどの例で主に腋窩や鼠径部にみられるようになる), 大型の褐色斑 (出生時から5%にみられ, その多くは徐々に隆起し, びまん性神経線維腫を合併する), 貧血母斑 (小児期の半数以上で主に前胸部にみられる), 若年性黄色肉芽腫 (黄褐色の結節で幼児期に30%程度にみられる), 有毛性褐青色斑 (20%) など。

骨病変-頭蓋骨・顔面骨の骨欠損 (出生時, 5%), 四肢骨の変形・病的骨折 (乳児期, 3%), 脊柱・胸郭の変形 (10歳頃から, 10%) など。

眼病変-虹彩小結節(Lisch nodule ; 3歳頃から多くの例でみられる), 視神経膠腫 (日本人では比較的稀) など。

脳脊髄腫瘍-神経膠腫(毛様細胞性星細胞腫など, 3%), 脳神経ならびに脊髄神経の神経線維腫 (5%) など。

そのほか unidentified bright object (UBO ; 小児の半数以上), gastrointestinal stromal tumor (GIST ; 7%程度), 褐色細胞腫 (稀), 悪性末梢神経鞘腫瘍 (2%), 学習障害・注意欠陥多動症などがみられる。

## e 治療

### 1) 色素斑 (カフェ・オ・レ斑, 雀卵斑様色素斑, 大型の色素斑など)

約半数の患者が色素斑を整容上の問題と捉えて悩んでいる。しかしながら, 現在のところ色素斑を完全に消失させる確実な治療法はないため, 希望に応じて対症治療を行う。レーザー機器による治療が有効な場合もあるが, 効果は一定ではない。

### 2) 神経線維腫 (皮膚の神経線維腫, びまん性神経線維腫, 神経の神経線維腫など)

患者の70%以上が整容上の問題を意識しており, 治療を希望する患者に対して, 整容的な観点ないし患者の精神的苦痛を改善させるため, 外科的切除が第1選択となる。皮膚の神経線維腫は数が少なければ, 局所麻酔下に切除する。数が多ければ全身麻酔下に出来る限り切除する。小型のものはトレパンによる切除, 電気焼灼術, 炭酸ガスレーザーによる切除も有効である。びまん性神経線維腫は可能であれば増大する前に切除を行うことが望ましいが, 頭頸部に生じた場合は治療が難しい。内在する豊富な血管により切除時には出血のリスクが高いため, 出血対策に十分配慮する必要がある。神経の神経線維腫を合併している例では悪性末梢神経鞘腫瘍の続発に注意する。悪性末梢神経鞘腫瘍は早期の根治的切除術を原則とする。

### 3) その他の病変

骨病変, 中枢神経病変, GIST, 褐色細胞腫, 学習障害・注意欠陥多動症など

NF1 に合併する様々な病変に対して、必要に応じて各領域の専門医にコンサルトし、診療科横断的に治療を行う。ただし、NF1 に合併した腫瘍に対する放射線治療は二次的な悪性腫瘍(特に悪性末梢神経鞘腫瘍)のリスクを高めるため、注意が必要である[6]。

#### f 予後

NF1 の生命予後は比較的良好であるが、悪性腫瘍を合併する割合が健常人と比較して2.7倍高いとされている[7]。比較的合併頻度の高い腫瘍は悪性末梢神経鞘腫瘍であるが、近年乳がんのリスクが4-5倍高い(特に50歳以下の女性)と報告されている[8]。

### 2) 診断

通常、臨床症状により診断を行う。National Institutes of Health (NIH) の診断基準[9]をもとに作成された以下の基準により診断を行う。

#### <① 診断基準>

##### 1. 主な症候

###### (1)カフェ・オ・レ斑

扁平で盛り上がりのない斑であり、色は淡いミルクコーヒー色から濃い褐色に至るまで様々で、色素斑内に色の濃淡はみられない。形は長円形のものが多く、丸みを帯びたなめらかな輪郭を呈している。

###### (2)神経線維腫

皮膚の神経線維腫は思春期頃より全身に多発する。このほか末梢神経内の神経線維腫 (nodular plexiform neurofibroma)、びまん性の神経線維腫 (diffuse plexiform neurofibroma) がみられることもある。

##### 2. その他の症候

- ① 皮膚病変-雀卵斑様色素斑、大型の褐色斑、貧血母斑、若年性黄色肉芽腫、有毛性褐青色斑など。
- ② 骨病変-頭蓋骨・顔面骨の骨欠損、四肢骨の変形・骨折、脊柱・胸郭の変形など。
- ③ 眼病変-虹彩小結節 (Lisch nodule)、視神経膠腫など。
- ④ 脳脊髄腫瘍-神経膠腫、脳神経ならびに脊髄神経の神経線維腫など。
- ⑤ Unidentified bright object (UBO)
- ⑥ Gastrointestinal stromal tumor (GIST)
- ⑦ 褐色細胞腫
- ⑧ 悪性末梢神経鞘腫瘍
- ⑨ 学習障害・注意欠陥多動症

### 3. 診断上のポイント

カフェ・オ・レ斑と神経線維腫がみられれば診断は確実である。小児例 (pretumorous stage) では、カフェ・オ・レ斑が6個以上あれば本症が疑われ (6 spots criterion)、家族歴その他の症候を参考にして診断する。ただし両親とも正常のことも多い。成人例ではカフェ・オ・レ斑が分かりにくいことも多いので、神経線維腫を主体に診断する。

近年、次世代シーケンサーの登場により、短時間・低コストで従来の方法と同等の精度で遺伝子診断が可能となってきたが[10]、本邦において現在診断目的で遺伝子検査を行っている施設はない (保険収載なし)。

#### <② 重症度分類>

Stage 3以上に該当するものを対象とする。

DNB 分類	生活機能と社会的活動度
Stage 1: D1であってN0かつB0であるもの	日常・社会生活活動にほとんど問題ない
Stage 2: D1又はD2であってN2及びB2を含まないもの	日常・社会生活活動に問題があるが軽度
Stage 3: D3であってN0かつB0であるもの	日常生活に軽度の問題があり、社会生活上の問題が大きい
Stage 4: D3であってN1又はB1のいずれかを含まれるもの	日常生活に中等度の問題があり、社会生活上の問題が大きい
Stage 5: D4, N2, B2のいずれかを含まれるもの	身体的異常が高度で、日常生活の支障が大きい

#### <皮膚病変>

D1 色素斑と少数の神経線維腫が存在する

D2 色素斑と比較的多数の神経線維腫が存在する

D3 顔面を含めて極めて多数の神経線維腫が存在する

(1cm程度のものがおおむね1,000個以上、体の一部から全体数を推定して評価してもよい)

- D4 びまん性神経線維腫などによる機能障害や著しい身体的苦痛又は悪性末梢神経鞘腫瘍の併発あり

#### <神経症状>

- N0 神経症状なし  
N1 麻痺，痛み等の神経症状や神経系に異常所見がある  
N2 高度あるいは進行性の神経症状や異常所見あり

#### <骨病変>

- B0 骨病変なし  
B1 軽度ないし中等度の骨病変  
(手術治療を必要としない脊柱または四肢骨変形)  
B2 高度の骨病変  
(dystrophic type ないし手術治療を要する難治性の脊柱変形 (側弯あるいは後弯)，四肢骨の高度の変形・偽関節・病的骨折，頭蓋骨欠損又は顔面骨欠損)

### 3) 治療

#### ① 乳幼児期

出生後，すぐに気づかれるのがカフェ・オ・レ斑である。乳幼児健診で指摘される場合も多い。顔面にみられることは少ないが，カフェ・オ・レ斑は数も多く，完全に消失させうる確実な治療法はないため，乳幼児期のレーザー機器による治療の可否については両親ともよく相談して決定する。カバーファンデーションの使用が有効な場合もある。大型の褐色斑がある場合には，徐々にびまん性神経線維腫に発達することが多く，特に軀幹の正中部では将来的に脊椎の変形をきたすことがある。可能であれば早期外科的治療を検討する。3歳頃から腋窩・鼠径部に雀卵斑様色素斑がみられるようになるが，治療を希望する例は少ない。時に全身に散在性にみられることもある。若年性黄色肉芽腫は30%程度に合併するが，通常自然消退する。小児の半数以上に貧血母斑がみられるが，年齢とともに合併頻度は低下する[11]。

生後早期からみられる稀な病変として，四肢骨の変形・骨折 (先天性脛骨偽関節症)，頭蓋骨・顔面骨の欠損がある。先天性脛骨偽関節症は近年切断術が行われる例は稀であるが，整形外科専門医にコンサルトを行い，治療の適応・時期について検討する。頭蓋骨・顔面骨の欠損は小さな欠損であれば経過観察でよいこともあるが，蝶形骨の形成異常により眼球突出や緑内障をきたす場合がある。特にびまん性神経線維腫の合併があると治療が難しい例が多く，脳神経外科・形成外科・眼科と協力して横断的な治療を行う必要がある。

3歳頃から虹彩小結節がみられるようになる。特に治療の必要はないが，診断に必要な場合には眼科に検査を依頼する。小児で脳のMRI検査を行うと半数以上に小脳，脳幹部，基底核などにT2強調画像で高信号を呈する病変が認めら