

human meningioma. Cancer Chemotherapy
Pharmacol 73:53-60, 2014

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

「浸潤性髄膜腫判別用試薬、及びその判別法」

2014年7月1日特許出願中。

結節性硬化症の診療に関する研究

研究分担者 水口 雅 東京大学大学院医学系研究科発達医学教授
金田眞理 大阪大学大学院医学系研究科皮膚科学講師

研究要旨

mTOR阻害薬は結節性硬化症の治療体系を大きく変えた。治療の適応の有無や治療法の選択を判断する基準が複雑化した。これにより新しいガイドラインを策定する必要性が生じた。まずは腎腫瘍、脳腫瘍、てんかんなど個別の病変・症状のガイドラインから作ってゆくこととした。

A. 研究目的

結節性硬化症(tuberous sclerosis complex、以下 TSC)では全身の諸臓器に多彩な病変・症状が生じる。病因は *TSC1* または *TSC2* 遺伝子の変異で、主たる病態は mTOR 系下流の活性の異常な亢進である。mTOR 阻害薬はこの病態を是正する薬物であり、近年、TSC に合併する腎腫瘍(angiomylipoma、以下 AML)、脳腫瘍(subependymal giant cell astrocytoma、以下 SEGA)、肺腫瘍(lymphangiomyomatosis、以下 LAM)の治療に関して日本でも処方可能となった。

今年度は mTOR 導入後の新しい TSC 治療体系についてレビューを行った。

B. 研究方法

TSC の治療に関する国内外の文献をレビューして、臓器別・症状別の治療、mTOR 阻害薬の長短、安全性と副作用を概観した。

腎 AML、脳 SEGA、てんかんの日本における治療の現況とガイドラインの必要性についてまとめた。

C. 研究結果

TSC の臓器別、症状別の治療について、従来からの治療と新しい mTOR 阻害薬とに分けて整理した(表1)。mTOR 阻害薬の長所と短所を整理、列挙した(表2)。mTOR 阻害薬導入後の治療の現況とガイドライン準備状況を表示した(表3)。

D. 考察

従来の TSC 治療は諸臓器の病変・症状の各々に対する対症療法で、腫瘍に対しては手術以外の選択肢が乏しかった。ところが現在では mTOR 阻害薬を用いた薬物療法が可能になったことにより、治療の幅が著しく広がった。さらに mTOR 阻害薬は脳・腎臓の腫瘍以外の TSC の諸症状(顔面血管線維腫などの皮膚症状、てんかん、自閉症などの

脳症状)にも有効であり、全身に対する治療法となった。その反面、mTOR 阻害薬を用いた薬物療法は長期間にわたり、さまざまな副作用があり、費用負担が大きいなどの短所も多数ある。

mTOR 阻害薬導入により、TSC の治療体系は複雑化した。治療開始の時期、治療法の選択(mTOR 阻害薬か?手術その他の方法か?)の判断が難しくなり、新たなガイドライン策定の必要性が生じてきた。

TSC の病変・症状は多臓器に及ぶうえ、その分布や重症度は患者間で大きく異なるため、TSC 全体のガイドラインをいきなり策定するには無理がある。そこで今年度は TSC の症状のうち腎腫瘍(AML)、脳腫瘍(SEGA)、てんかんのガイドライン作成を準備ないし開始した。実際には 2012 年に発足した日本結節性硬化症学会が関係学会(AML に関しては日本泌尿器科学会、SEGA に関しては日本脳腫瘍学会)と連携する形でガイドライン作成に取り組んでいる。腎 AML については委員会がすでにでき、CQ の作成、文献の検索、推奨文案の執筆まで進んでいる。脳 SEGA については現在、委員会の構成に着手した段階である。てんかんについては、日本で vigabatrin が使用可能となるタイミングを計って、日本小児神経学会と連携して作成に着手する予定である。

E. 結論

近年、使用可能となった mTOR 阻害薬は、TSC の治療体系を大きく変えた。治療の適応や治療法の選択についての基準が複雑化した。新しいガイドラインをまずは腎腫瘍(AML)、脳腫瘍(SEGA)、てんかんなど個別の病変・症状について作ってゆく必要性が生じた。

F. 健康危険情報 なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 水口雅. 結節性硬化症. 小児科診療 2014 年増刊号, 小児の治療指針, 診断と治療社, 東京, 2014, pp. 807-809.
- 2) 水口雅. [神経皮膚症候群 (母斑症)] 結節性硬化症. 別冊日本臨牀, 新領域別症候群シリーズ, No. 29, 神経症候群 (第2版) —その他の神経疾患を含めて—IV, 日本臨牀社, 大阪, 2014, pp. 773-776.
- 3) 水口雅. [てんかん症候群] Sturge-Weber 症候群. 別冊日本臨牀, 新領域別症候群シリーズ, No. 31, 神経症候群 (第2版) —その他の神経疾患を含めて—VI, 日本臨牀社, 大阪, 2014, pp. 162-165.

2. 学会発表

- 1) 高橋長久, 太田さやか, 水野葉子, 下田木の実, 岩崎博之, 三牧正和, 水口雅, 岡明. 線状皮脂腺母斑症候群に West 症候群を合併し、水頭症をきたしシャント造設に至った1症例. 第56回日本小児神経学会学術集会, 浜松, 2014年5月29日
- 2) 佐藤敦志, 高松幸雄, 小林敏之, 樋野興夫, 水口雅. 結節性硬化症モデルマウスにおいてTsc2変異はより重度の自閉症様行動と関連する. 第56回日本小児神経学会学術集会, 浜松, 2014年5月30日
- 3) 岩崎博之, 太田さやか, 下田木の実, 水野葉子, 高橋長久, 三牧正和, 岡明, 斎藤真木子, 水口雅. エベロリムスにて上衣下巨細胞星細胞腫による水頭症が改善した結節性硬化症の1女性例. 第56回日本小児神経学会学術集会, 浜松, 2014年5月30日
- 4) 岩崎博之, 水野葉子, 太田さやか, 下田木の実, 高橋長久, 三牧正和, 岡明, 水口雅. TSC1 遺伝子のホモ欠失により片側肥大をきたした結節性硬化症の一女兒. 第2回日本結節性硬化症学会学術総会, 東京, 2014年11月15日
- 5) 高橋長久, 太田さやか, 下田木の実, 水野葉子, 岩崎博之, 三牧正和, 武笠晃丈, 斎藤真木子, 水口雅. 多形膠芽腫を合併した結節性硬化症の1例. 第2回日本結節性硬化症学会学術総会, 東京, 2014年11月15日

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他
いずれもなし。

表1 TSCの臓器別、症状別の治療

臓器	症状	従来からの治療	診療科	mTOR 阻害薬	
				保険適応	有効性
脳	知的障害、自閉症	環境調整、行動療法ほか	小児科、精神科	なし	あり
	てんかん	抗てんかん薬	小児科（神経）	なし	あり
		焦点切除、離断術	脳神経外科		
SEGA、水頭症	腫瘍切除、シャント術			あり (everolimus)	あり
心臓	心腫瘍	抗不整脈薬ほか	小児科（循環器）	なし	？
肺	LAM	酸素、薬物ほか	呼吸器内科	あり (sirolimus)	あり
腎臓	AML	手術	泌尿器科	あり (everolimus)	あり
		TAE	放射線科		
皮膚	顔面血管線維腫ほか	レーザー、手術ほか	皮膚科	なし	あり

表2 mTOR 阻害薬の長短

長所	短所
<ul style="list-style-type: none"> ほとんどの例で腫瘍が縮小 全身の多くの症状に有効 侵襲が小さい 重篤な副作用は稀 泌尿器科医は使い慣れている 	<ul style="list-style-type: none"> 腫瘍は消失しない (休薬すれば再び増大) 長期（生涯？）にわたる服薬 薬剤費が高額 口内炎は必発 他にも多彩な副作用（高脂血症、間質性肺炎、肝炎ウイルス再活性化、無月経） 多くの科の医師は不慣れ (厳密な全身管理を要す)

表3 mTOR 阻害薬導入後の治療の現況とガイドライン準備状況

病変・症状	治療の現況	ガイドライン準備状況
腎 AML	両側腎に多発するのでほとんどが全摘不可。mTOR 阻害薬の適応症例が多い。	進行中
脳 SEGA	多くが単発～少数で全摘可能な症例が多い。しかし現場の判断はまちまち。	準備中
てんかん	日本では vigabatorin が未認可だが、近日認可の可能性。てんかんにも mTOR 阻害薬が有効で、治験が進行中。	数年後

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

研究分担者 金田 眞理 大阪大学大学院医学研科皮膚科学講師
水口 雅 東京大学大学院医学系研究科発達医科学教授

研究要旨

神経皮膚症候群とは神経と皮膚に種々の病変を生ずる疾患の総称で、神経線維腫症1型（NF1）、神経線維腫症2型（NF2）、結節性硬化症（TSC）および色素性乾皮症（XP）などが含まれる。何れの疾患も根治療法はなく、新規治療法の開発や新規医療体制の構築が望まれている。神経皮膚症候群のうち、TSCはNF1に次いで頻度が高い疾患であるが、本邦における正確な人数も推測の域を出ていない。更に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。今回は前述した変化を考慮して、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。

A. 研究目的

結節性硬化症(TSC)は、原因遺伝子 *TSC1*、*TSC2* の産生蛋白であるハマルチン、チュベリンの機能不全により、下流のマンマリアンターゲットオブラパマイシンコンプレックス1 (mTORC1) の抑制がとれるために、癲癇や精神発達遅滞、自閉症などの行動異常や、上衣下巨細胞性星細胞腫(SEGA)、腎血管筋脂肪腫、リンパ脈管平滑筋腫症(LAM)、顔面の血管線維腫などの過誤腫など、全身に種々の程度の様々な症状を生じる疾患である。ひろく一般に用いられてきた本症の分類としては、1998年の第1回の clinical consensus conference で批准された Roach の診断基準（修正 Gomez の診断基準）¹があり、2008年に本邦で日本皮膚科学会から提唱された診断基準²もこの Roach の診断基準に基づいている。しかしながら、その後の、遺伝子検査をはじめとする種々の診断技術の進歩や、病態解明に基づく新規の治療薬の開発などにより、これらの診断技術が現状にそぐわなくなってきた。そこで2012年に14年ぶりに、第2回の clinical consensus conference が Washington DC で開催され、この Roach の診断基準が改訂された³。更に本症の病態解明に伴い mTORC1 をターゲットとする新規の治療薬が開発され使用可能になってきた。しかしながら現状では、適応条件や長期投与方法などについては未だに確立されたガ

イドラインがなく、診断基準の改訂/新規診断基準の作成と重症度分類の作成が不可欠と考えられる。そこで、今回は本邦における TSC の診断基準と重症度分類の作成を目的とした。

B. 研究方法

一般に、症状や、治療薬の効果など種々の要因について国際間で比較検討を行う場合には共通の診断基準が不可欠である。そこで、我々は前述した2012年の第2回の clinical consensus conference で批准された新規の診断基準をベースにして、世界共通の本邦における新規の診断基準を作成した。同時に、シンプルでわかりやすく、治療方法の選択の補助にも役立つような現状に即した重症度分類も作成した。

C. 研究結果

診断基準（表1）、重症度分類（表2）を下記に示した

D. 考察

2008年に制定された皮膚科学会の診断基準もこの新規の診断基準にしたがって、改訂の予定であり、結節硬化症学会からもほぼ同様の診断基準が出される予定である。さらに、難病サイトの診断基準はすでに上記診断基準に準じたものに変更されている。世界共通の診断基準で本邦の診断

基準を統一することは今後治療効果や本症の頻度、症状などについて、国際間/国内間の比較を行う場合にも不可欠であり、TSCの今後の治療などを考えて行く上でも有用と考えられる。また本邦では、以前に作成された重症度分類は現状に即さなくなってきたり、今回作成の重症度分類が、今後患者の程度などの判定にも不可欠である。

E. 結論

結節性硬化症の診断基準と重症度分類を作成した。

F 参考文献

1. Roach ES, Gomez MR, Northrup H. *Tuberous sclerosis complex consensus conference: revised clinical diagnostic criteria*. J Child Neurol. 1998 Dec;13(12):624-8.
2. 金田眞理 吉田雄一 他 結節性硬化症の診断基準・治療ガイドライン作成委員会 結節性硬化症の診断基準および治療ガイドライン 日皮会誌：118. 1667-1676. 2008
3. Northrup H, Krueger DA; International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. *Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference*. Pediatr Neurol. 2013 Oct;49(4):243-54.

G. 研究発表

1. 論文発表

Wataya-Kaneda M, Tnaka M, Yang L, Yang F, Tsuruta D, Nakamura A, Matsumoto S, Hamasaki T, Tanemura A, Katayama I: Clinical and Histologic Analysis of the Efficacy of Topical Rapamycin Therapy Against Hypomelanotic Macules in Tuberous Sclerosis Complex. *JAMA Dermatol*. in press.2014

Koguchi-Yoshioka H, **Wataya-Kaneda M**, Yutani M, Murota H, Nakano H, Sawamura D, Katayama I: Atopic diathesis in hypohidrotic/anhidrotic ectodermal dysplasia. *Acta Derm Venereol*. In press.2014

Itoi S, Tanemura A, Kotobuki Y, **Wataya-Kaneda M**, Tsuruta D, Ishii M, Katayama I: Coexistence of Langerhans cells activation and immune cells infiltration in progressive nonsegmental vitiligo. *J Dermatol Sci*. 73(1):83-5.2014

Murakami Y, **Wataya-Kaneda M**, Tnaka M, Takahashi A, Tsujimura A, Inoue K, Nonomura N, Katayama I: Two Japanese Cases of Birt-Hogg-Dube syndrome with Pulmonary Cysts, Fibrofolliculomas and Renal Cell Carcinoma. *Case Reports in Dermatolog*. 6(1):20-8.2014

Teng JM, Cowen EW, **Wataya-Kaneda M**, Gosnell ES, Witman PM, Herbert AA, Mlynarczyk G, Soltani K, Darling TN: Dermatologic and Dental Aspects of

the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Statement. *JAMA Dermatolog*. 150(10): 1095-101.2014

Koguchi-Yoshioka H, **Wataya-Kaneda M**, Yutani M, Nakano H, Sawamura D, Katayama I: Partial anhidrosis demonstrated by Q-SART in a patient with a novel mutation in the EDARADD gene. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. in press.2014

Yang F, Tanaka M, **Wataya-Kaneda M**, Yang L, Nakamura A, Matsumoto S, Attia M, Murota H, Katayama I: Topical application of rapamycin ointment ameliorates Dermatophagoides farina body extract-induced atopic dermatitis in NC/Nga mice. *Exp Dermatol*. 23(8):568-72.2014

Koguchi-Yoshioka H, **Wataya-Kaneda M**, Yutani M, Nakano H, Tamemura A, Akasaka E, Sawamura D, Katayama I: Severe scoliosis associated with the WNT10A mutation. *Journal of Dermatology*. 41:1-2.2014

2. 学会発表

Lingli Yang, **Mari Wataya-Kaneda**, Fei Yang Atsuhii Tanemura, Daisuke Tsuruta, PhD. MD. Ichiro Katayama, Professor
4-(4-hydroxyphenyl)-2-butanol (rhododendrol) activates the autophagy-lysosome pathway in melanocytes: insights into the mechanisms of rhododendrol-induced leukoderma. 22 th IPCC 2014.2014.9.4-7. Singapore.

Fei Yang, Lingli Yang, Mari Tanaka, **Mari Wataya-Kaneda**, Ayumi Nakamura, Shoji Matsumoto, Mostafa Atitia, Hiroyuki Murota, Ichiro Katayama, Topical application of Rapamycin Ointment Inhibits Dermato Phagonoides Farinae Body (Dfb) Extract Antigen-Induced Dermatitis in NC/Nga Mice. Annual meeting of American Academy of Allergy, Asthma and Immunology San Diego, CA, USA 2014.2.28-3.4

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
特許出願番号 2012-555873
2825786
国際出願番号 PCT/JP2012/052047
特許出願番号 2014-131788

表 1

結節性硬化症の診断基準 (Definite、Probableを対象とする)
TSC Clinical Consensus Guideline for Diagnosis (2012)

(1) 遺伝学的診断基準

TSC1またはTSC2遺伝子の病因となる変異が正常組織からのDNAで同定されれば、結節性硬化症の確定診断に十分である。病因となる変異は、TSC1またはTSC2タンパクの機能を不活化したり(例えばout-of-frame挿入・欠失変異やナンセンス変異)、タンパク産生を妨げる(例えば大きなゲノム欠失)ことが明らかに変異、あるいはタンパク機能に及ぼす影響が機能解析により確立しているミスセンス変異と定義される。それ以外のTSC1またはTSC2遺伝子の変化で機能への影響がさほど確実でないものは、上記の基準を満たさず、結節性硬化症と確定診断するには不十分である。結節性硬化症患者の10~25%では一般的な遺伝子検査で変異が同定されず、正常な検査結果が結節性硬化症を否定する訳ではなく、結節性硬化症の診断に臨床的診断基準を用いることに何ら影響を及ぼさない事に留意すべきである。

遺伝子診断を受けていないものもしくは検査を受けたが変異が見つからなかった場合

(2) 臨床的診断基準

A. 大症状

1. 脱色素斑(長径5mm以上の白斑3つ以上)
2. 顔面血管線維腫(3つ以上)または前額線維性局面
3. 爪線維腫(2つ以上)
4. シャグリンパッチ(粒起革様皮)
5. 多発性網膜過誤腫
6. 皮質結節または放射状大脳白質神経細胞移動線*1
7. 上衣下結節
8. 上衣下巨細胞性星細胞腫
9. 心横紋筋腫
10. 肺リンパ脈管平滑筋腫症*2
11. 腎血管筋脂肪腫(2つ以上)*2

B. 小症状

1. 金平糖様白斑
2. 歯エナメル小窩(3つ以上)
3. 口腔内線維腫(2つ以上)
4. 網膜無色素斑
5. 多発性腎嚢胞
6. 腎以外の過誤腫

C. 注釈

*1 皮質結節と放射状大脳白質神経細胞移動線の両症状を同時に認めるときは1つと考える。

*2 肺リンパ脈管平滑筋腫症と腎血管筋脂肪腫の両症状がある場合は確定診断するには他の症状を認める必要がある。

<診断のカテゴリー>

Definite: 臨床的診断基準のうち大症状2つ、または大症状1つと2つ以上の小症状のいずれかを満たす。

Probable: 大症状1つ、または小症状2つ以上のいずれかが認められる。

小症状1つだけの場合は、遺伝学的診断基準を満たすこと。

表2

＜重症度分類＞

重症度分類を用いていずれかの1項目についてグレード3、または2項目についてグレード2以上を対象とする。

症状		グレード			
		0	1	2	3
神経症状	SEN/SEGA	なし	SEN あり	SEGA あり(単発かつ径1cm未満)	SEGA あり(多発または径1cm以上)
	てんかん	なし	あり(経過観察)	あり(抗てんかん薬内服治療)	あり(注射、食事、手術療法)
	知的障害	なし	境界知能	軽度～中等度	重度～最重度
	自閉症・発達障害	なし	ボーダー	軽度～中等度	重度～最重度
皮膚症状	顔面血管線維腫	なし	皮膚症状はあるが社会生活が可能	社会生活に支障をきたす(治療が必要)	社会生活に著しい支障をきたす(治療が必要)
	爪囲線維腫				
	シャーグリン				
	白斑				
心症状	心横紋筋種	なし	あり(経過観察)	あり(心臓脈管薬内服治療)	あり(注射、カテーテル、手術療法)
腎	腎血管筋脂肪腫	なし		あり(単発かつ径3cm未満)	あり(多発または径3cm以上)
	腎嚢胞				
	腎悪性腫瘍	なし			あり
肺	LAM	なし	検査で病変は認めるが、自覚症状がなく、進行がないもしくはきわめてゆっくりである。(経過観察)	自覚症状が有り治療が必要(酸素療法、ホルモン薬・抗腫瘍薬内服療法)	自覚症状があり、肺移植などの外科的治療が必要
	MMPH	なし	あり		
その他	肺外 LAM	なし	あり(経過観察)	あり(治療が必要)	あり(治療に抵抗性)
	肝臓、卵巣などの腎以外の臓器の嚢腫。PEComa	なし	あり(経過観察)	あり(治療が必要)	悪性化
	眼底の過誤腫	なし	あり(経過観察)	あり(治療が必要)	機能障害を残す
	歯のエナメルピッチティング	なし	あり(経過観察)		あり(治療が必要)。機能障害を残す

※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。

神経線維腫症1型（NF1）の疫学調査に関する研究

研究分担者 須賀 万智 東京慈恵会医科大学環境保健医学講座准教授

研究要旨

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られる。

A. 研究目的

厚生科学審議会疾病対策部会難病対策専門委員会「難病対策の改革について（提言）」（平成25年1月25日）において、改革の柱のひとつに①効果的な治療方法の開発と医療の質の向上を掲げ、2.難病患者データの精度の向上と有効活用が提言された。具体的な取り組みとして、患者データを一元的に管理し、経年的に蓄積できる仕組み、患者の同意の下で患者データを追加的に収集できる仕組みが必要であると指摘された。

神経線維腫症1型（NF1）について、全国規模の疫学調査は1985年と1994年に実施された[1]。それ以降は厚労科研費「特定疾患の疫学に関する研究」研究班による特定疾患治療研究医療受給者に関する報告[2]があるのみで、日本のNF1の患者像を知り得る疫学調査は実施されていない。前述の「提言」を実現するには、日本全体を代表しうる患者の捕捉と患者データの収集蓄積について、中長期的な視点で検討する必要がある。

本研究では、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。

B. 研究方法

国内外のNF1の疫学調査について、医学文献データベース（PubMed、医中誌）を用いて先行研究を調べた。また、難病の疫学に関わる厚生労働科学研究として、「特定疾患の疫学に関する研究（研究代表者 永井正親）」「今後の難病対策のあり方に関する研究（研究代表者 松谷有希雄）」の各研究班の研究報告書を参照した。

C. 研究結果

難病の疫学調査のおもな目的は、患者の分布、症状の頻度、重症度、QOL、経過・予後を把握し、発症と進展に関わる要因を明らかにすることである。そこで、①患者の分布、②症状の頻度、重症度、QOL、③経過・予後の各研究課題について、先行研究をまとめ、考え得る調査方法を述べる。

① 患者の分布

日本の報告は、厚労科研費研究班による1985年（200床以上の病院が対象）と1994年（受療患者が多い診療科が対象）の全国調査[1]のみであった。

海外からは、最近20年間の人口ベースの有病率の報告として、イスラエル[3]、イタリア中部[4]、フィンランド北部[5]、ドイツ[6]、アイルランド北部[7]があった（表1）。

日本全国の患者数を表わす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。既存資料の活用で情報収集の労力を減らせるが、情報の精度と患者の網羅的把握において、いずれも十分とは言えない（表2）。正確な数値を得るには、過去2回（1985年、1994年）の調査と同様に、全国の医療施設のアンケート調査を実施する必要がある。

患者数（有病率）については、経年的な変化傾向を調べることも重要な課題であり、同一の調査を定期的実施することを検討すべきと考えられる。また、発症に関わる要因を検討するには、基本属性、家族歴、発症年齢など、個別の患者の情報をあらためて収集しなおす必要がある（後述）。

表 1 最近 20 年間の人口ベースの有病率の報告

地域, 発表年	情報源, 対象	診断	文献
イスラエル, 1994	徴兵検査 17 歳男女	NIH 基準のうち、眼病変、骨病変を除く	3
イタリア中部, 1998	徴兵検査 18 歳男性	NIH 基準のうち、眼病変、骨病変を除く	4
フィンランド北部, 2000	遺伝相談、医療施設の受療記録 (ICD-9, 8) のトレース 3 ヶ月～60 歳男女	NIH 基準	5
ドイツ, 2005	入学時健診 6 歳男女	NIH 基準	6
アイルランド北部, 2008	遺伝相談 (患者登録) 16 歳以下男女	NIH 基準	7

表 2 日本全国の患者数を表わす情報源

情報源	特徴	注意事項
厚生労働省 患者調査	全国から層化無作為抽出された医療施設 (病院、診療所) の全受診患者を把握する。オーダーメイド集計を利用すれば、性・5 歳年齢階級・疾病基本分類別の推計患者数 (入院、外来) と総患者数を得られる。3 年毎。	レセプト病名から識別される。疾病基本分類は ICD-10 に基づくが、NF1 と NF2 を区別していない。オーダーメイド集計は地域別集計に対応していない (独自に個票を分析する必要がある)。基本属性や臨床情報を収集していない。
特定疾患治療研究事業 臨床調査個人票	特定疾患医療受給者証の交付申請者を把握する。基本属性や臨床情報を収集する。	対象患者は重症度分類が一定レベル以上に限定される。臨床調査個人票の電子入力状況は都道府県間でばらつき、全体で 6 割程度に留まる。

② 症状の頻度、重症度、QOL

日本の報告は、前述の厚労科研費研究班の報告 [8]のみであった。

海外からは、症状の頻度に関して、National NF Foundation International Database [9]、Manchester NF1 Database [10]の各集計結果とこれらデータベースを統合して症状間の関連性を検討した結果 [11, 12]が報告されていた。QOL に関して、包括的 QOL として、成人患者では SF-36 [13-15]、小児患者では TNO-AZL Child QOL Questionnaire [16]、Child Health Questionnaire [17]による評価結果が報告されていた。疾患特異的 QOL として、皮膚や発声に関する報告があった [18]。重症度に関しては、国際的に標準的な判定基準が確立されておらず、具体的な報告例が見つからなかった。

日本の患者の特徴を検討するには、海外との比較、NF1 の疾病負担を検討するには、他疾患との比較が有用である。日本全体を代表しうる患者集

団を設定し、比較可能なデータを収集する必要がある。個別の患者の情報や臨床情報を収集するには、全国の医療施設のアンケート調査 (一次調査) で受診中の患者を報告した医療施設を対象に、さらに詳細な項目を尋ねるアンケート調査 (二次調査) を追加する “二段階調査” が实际的である。その際、QOL に関しては、患者本人による評価が不可欠で、医師への調査と別に、患者への調査を計画する必要がある。

③ 経過・予後

日本の報告は、医学文献データベースには見つからなかった。

海外からは、予後に関して、NF Institute Database [19]、North West regional family Genetic Register [20]、National French Referral Center NF1 Network Database [21]の各登録患者の追跡調査に基づく致死率が報告されており、各患者の生死の情報は死亡診断書や医

療サービスの利用記録などで確認していた。そのほか、死亡診断書に基づく死亡率の報告[22, 23]があった。各症状の発現の順など、経過に関しては、具体的な報告例が見つからなかった。

経過・予後を検討するには、コホート集団を設定し、定期的に追跡調査を実施する必要がある。中長期的な視点で考えると、患者登録システムを構築し、患者データを経年的に蓄積する仕組みを確立することを検討すべきと考えられる。

D. 考察

本研究班において日本の NF1 の実態を明らかにする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。

①患者の分布、②症状の頻度、重症度、QOL、③経過・予後の各研究課題について、先行研究を調べた結果、日本の報告は厚労科研費研究班による 1985 年と 1994 年の全国調査しか見つからず、日本の NF1 のエビデンスの乏しさがあらためて確認された。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。①②に関しては、全国の医療施設のアンケート調査を二段階で実施することが实际的であり、③に関しては、定期的に追跡調査を実施するコホート集団を確保する必要がある。「難病対策の改革について（提言）」ならびに「難病の患者に対する医療などに関する法律」（平成 26 年 5 月 23 日成立、平成 27 年 1 月 1 日施行）を受けて、現在、患者データを経年的に蓄積する仕組みが検討されているが、あくまで特定疾患治療研究事業の臨床調査個人票に基づくものに限られる。日本の NF1 の実態を明らかにすることを目的とするならば、独自に患者登録システムを構築することを検討すべきと考えられる。

E. 参考文献

- [1] 縣 俊彦. 神経線維腫症 1 型(NF1)の過去 20 年の疫学的研究. 医学と生物学 2006; 150: 84-9.
- [2] 特定疾患の疫学に関する研究班. 電子入力された臨床個人調査票に基づく特定疾患治療研究医療受給者調査報告書, 2005 年 3 月. <http://www.nanbyou.or.jp/entry/1390> [アクセス 2014 年 12 月 1 日]
- [3] Garty BZ, Laor A, Danon YL. Neurofibromatosis type 1 in Israel: survey of young adults. J Med Genet 1994; 31: 853-7.
- [4] Fazii P, Passamonti M, Lappa G, Di Mascio R, Ballone E. Prevalence of neurofibromatosis type 1 among the young adult population of central Italy. Arch Dermatol 1998; 134: 1303-4.
- [5] Poyhonen M, Kytola S, Leisti J. Epidemiology of neurofibromatosis type 1 (NF1) in northern Finland. J Med Genet 2000; 37: 632-6.
- [6] Lammert M, Friedman JM, Kluwe L, Mautner VF. Prevalence of neurofibromatosis 1 in German children at elementary school enrollment. Arch Dermatol 2005; 141: 71-4.
- [7] McKeever K, Shepherd CW, Crawford H, Morrison PJ. An epidemiological, clinical and genetic survey of neurofibromatosis type 1 in children under sixteen years of age. Ulster Med J 2008; 77: 160-3.
- [8] 縣 俊彦. NF1 患者の疫学特性と QOL に関する研究. 医学と生物学 1997; 135: 93-7.
- [9] Friedman JM, Birch PH. Type 1 neurofibromatosis: a descriptive analysis of the disorder in 1,728 patients. Am J Med Genet 1997; 70: 138-43.
- [10] McGaughran JM, Harris DI, Donnai D, Teare D, MacLeod R, Westerbeek R, Kingston H, Super M, Harris R, Evans DG. A clinical study of type 1 neurofibromatosis in north west England. J Med Genet 1999; 36: 197-203.
- [11] Szudek J, Birch P, Riccardi VM, Evans DG, Friedman JM. Associations of clinical features in neurofibromatosis 1 (NF1). Genet Epidemiol 2000; 19:429-39.
- [12] Szudek J, Evans DG, Friedman JM. Patterns of associations of clinical features in neurofibromatosis 1 (NF1). Hum Genet 2003; 112: 289-97.
- [13] Wolkenstein P, Zeller J, Revuz J, Ecosse E, Leplège A. Quality-of-life impairment in neurofibromatosis type 1: a cross-sectional study of 128 cases. Arch Dermatol 2001; 137: 1421-5.
- [14] Page PZ, Page GP, Ecosse E, Korf BR, Leplege A, Wolkenstein P. Impact of neurofibromatosis 1 on Quality of Life: a cross-sectional study of 176 American cases. Am J Med Genet 2006; 140: 1893-8.
- [15] Kodra Y, Giustini S, Divona L, Porciello R, Calvieri S, Wolkenstein P, Taruscio D. Health-related quality of life in patients with neurofibromatosis type 1. A survey of 129 Italian patients. Dermatology 2009; 218: 215-20.
- [16] Graf A, Landolt MA, Mori AC, Boltshauser E. Quality of life and psychological adjustment in children and adolescents with neurofibromatosis type 1. J Pediatr

- 2006; 149: 348-53.
- [17] Krab LC, Oostenbrink R, de Goede-Bolder A, Aarsen FK, Elgersma Y, Moll HA. Health-related quality of life in children with neurofibromatosis type 1: contribution of demographic factors, disease-related factors, and behavior. *J Pediatr* 2009; 154: 420-5.
- [18] Vranceanu AM, Merker VL, Park E, Plotkin SR. Quality of life among adult patients with neurofibromatosis 1, neurofibromatosis 2 and schwannomatosis: a systematic review of the literature. *J Neurooncol* 2013; 114: 257-62.
- [19] Khosrotehrani K, Bastuji-Garin S, Riccardi VM, Birch P, Friedman JM, Wolkenstein P. Subcutaneous neurofibromas are associated with mortality in neurofibromatosis 1: a cohort study of 703 patients. *Am J Med Genet* 2005; 132A: 49-53.
- [20] Evans DG, O'Hara C, Wilding A, Ingham SL, Howard E, Dawson J, Moran A, Scott-Kitching V, Holt F, Huson SM. Mortality in neurofibromatosis 1: in North West England: an assessment of actuarial survival in a region of the UK since 1989. *Eur J Hum Genet* 2011; 19: 1187-91.
- [21] Duong TA, Sbidian E, Valeyrie-Allanore L, Vialette C, Ferkal S, Hadj-Rabia S, Glorion C, Lyonnet S, Zerah M, Kemlin I, Rodriguez D, Bastuji-Garin S, Wolkenstein P. Mortality associated with neurofibromatosis 1: a cohort study of 1895 patients in 1980-2006 in France. *Orphanet J Rare Dis* 2011; 6: 18.
- [22] Rasmussen SA, Yang Q, Friedman JM. Mortality in neurofibromatosis 1: an analysis using U.S. death certificates. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 1110-8.
- [23] Masocco M, Kodra Y, Vichi M, Conti S, Kanieff M, Pace M, Frova L, Taruscio D. Mortality associated with neurofibromatosis type 1: a study based on Italian death certificates (1995-2006). *Orphanet J Rare Dis* 2011; 6: 11.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

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

研究分担者 森脇 真一 大阪医科大学皮膚科教授

研究要旨

何科の医師で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。またこれまで同様、新たに紹介されたXP疑い患者の解析を行うXP診断センターを今年度も維持した。この診療ガイドラインを全ての科の臨床医に公開することで、XP疑い患者の紹介のための病院間連携が活発化・迅速化し、XP患者の確定診断が早期から行えるようになる。さらにXP患者の情報（表現型、遺伝型）の管理がすすめば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いた。

A. 研究目的

色素性乾皮症（XP）は本邦では稀ではあるが日常の診療では遭遇する可能性の高い重篤な遺伝性光線過敏症である。本邦では重症患者が過半数を占めるため、できるだけ早期（低年齢）での確定診断が患者予後、患者家族のQOL向上の観点からも必要である。XPは本邦では重要な疾患であるにもかかわらず、これまで実際的で有用な診療ガイドラインは存在しなかった。またXP患者は皮膚科だけではなく、小児科医、内科医が初診医として最初に対応する場合も多く、また経過中は耳鼻咽喉科、眼科、整形外科、リハビリテーション科、外科、歯科など多くの科での診療も必要となるため、全科横断的なXP診療ガイドラインの策定が急務であった。また厚生労働行政上、エビデンスに基づくXPの適切な診断基準、重症度分類も作成を急ぐ必要があった。そこで今回、研究分担者が長年にわたり多くのXP患者を新規に確定し、診療を行ってきた経験をふまえて、全ての科の医師に有用な実用的なXP診療ガイドラインの策定を行った。

B. 研究方法

研究分担者はこの16年間XP診断センターを維持し、全国から紹介されてきた300例以上のXP疑い患者を解析し、130例以上のXP患者を新規に確定診断した。また本年度もこの診断センターを維持し、新規患者を見いだした。これら計約140名の患者情報を詳細に再検討し、さらにXP患者家族会での聞き取り、アンケート調査などを行い、現状に合ったXP診療ガイドライン（2014年度案）

を試作した。

（倫理面への配慮）

本研究の一部（XP疑い患者の各種DNA修復解析、新規XP患者の遺伝子解析、データ集積など）は実臨床では保険収載され診療上必要な検査のひとつとして認められている。また患者解析自体は大阪医科大学ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査会においてすでに承認されている。ヒトサンプルを用いる場合はその審査会の基準を遵守し、患者あるいは家族の文書による同意を得た後に施行し、その場合検体はコード化して連結可能匿名化して取り扱う。個人情報には十分配慮し、検体や検査結果、電子カルテ、紙カルテより得た臨床情報の保管も厳重に行った。以上、倫理面へは十分な配慮のもの、本研究を推進した。

C. 研究結果

色素性乾皮症の診療ガイドライン（2014年度案）は以下の項目から構成される。

- ・疫学
- ・病因・病態
- ・症状

皮膚症状：以下の2型に分類定義した。

サンバーン増強型（XP-A, -B, -D, -F, -G）

色素異常型（XP-C, -E, -V）

神経症状

眼症状

- ・診断のための各種検査方法
- ・診断基準と重症度分類
- ・鑑別疾患
- ・治療・患者ケア

紫外線防御
皮膚がん対策・治療
眼症状対策
神経症状対策
遺伝相談・生活相談

今回の研究班で作成したガイドライン中最も重要な項目は診断基準と重症度分類の策定であった（以下に抜粋）。

色素性乾皮症の新規診断基準 <XP の臨床症状、検査の概要>

A 主症状

1. 小児期から露光部（顔面・手背・頸部・耳介）に限局して広範囲に30個以上の色調が不均一で大小不同の茶褐色か黒褐色の色素斑が生じる。
2. サンバーン様皮疹（健常人が日焼けしない量の紫外線により水疱形成を伴う高度の浮腫性紅斑を生じ、炎症のピークが3-4日後となる）
3. 非高齢者における50歳以前に露光部の皮膚がん（基底細胞癌、有棘細胞癌、悪性黒色腫など）が多発する。皮膚外症状、検査所見
4. 原因不明の進行性脳・神経障害（難聴・歩行障害など）

B 主な検査所見

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 遺伝学的検査

XPA, XPB, XPC, XPD, XPE, XPF, XPG, XPV
遺伝子の変異の同定

<XP の診断カテゴリー>

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

<XP 重症度分類>

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

この私案を多くの臨床科の医師で構成される研究班内でチェックし、本研究班の錦織千佳子班長の最終校閲のあと、日本皮膚科学会、厚生労働省へ提出した。

D. 考察

今回、分担研究者が過去、そして本年度に経験した多くのXP患者の診療情報をもとにXPの診断基準、重症度分類を含んだXP診療ガイドラインの作成を試みた。現在のものはあくまでまだ2014年度案である。今後、XP医療に関わるさらに多くの臨床医の評価を受け、改良していくことも重要である。また次世代シーケンサーなど遺伝子解析の網羅的技術がさらに進み、解析の迅速化、低コスト化が実現すれば、本ガイドラインは当然見直すことが必要になる。

E. 結論

今回策定したXP診療ガイドラインにより、多くの臨床医がXPという疾患を理解し、実臨床の場で鑑別疾患に挙げることができれば、XP患者の早期診断が可能になる。さらにこれまで詳細に把握できていなかったXP患者の臨床症状や重症度、XPの重症度別の患者数が把握でき、厚生労働行政にとっても有用な情報をもたらすことができる。また将来における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の礎を築いた。戦略が実現可能になり厚生労働行政への寄与は大きいものである。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

(英文)

- (1) Sugimoto A, Kurokawa T, Kishi K, Yasuda E, Tamai H, Moriwaki S Generalized milia in an infant with full trisomy 13 *J Dermatol* 41:763-4, 2014
- (2) Moriwaki S, Saruwatari H, Nakanishi N, Kanzaki T, Kanekura T, Minoshima S Trichothiodystrophy Group A : A first Japanese patient with a novel homozygous nonsense mutation in the GTF2H5 gene. *J Dermatol* 41:705-8, 2014
- (3) Kuwabara A, Tsugawa N, Uejima Y, Ogawa J, Otao N, Yamada N, Tanaka K, Masaki T, Nishigori C, iMoriwaki M, Okano T High prevalence of vitamin D deficiency in patients with xeroderma pigmentosum (XP)- A under strict sun-protection *European Journal of*

(邦文)

- (1) 森脇真一 光線過敏症～分類と確定診断へのアプローチ～ *日本皮膚科学会雑誌* 123:1938-2939, 2014
- (2) 森脇真一 総説 光線過敏症～確定診断へのアプローチ～ *皮膚科の臨床* 56:723-9, 2014
- (3) 森脇真一 小児光線過敏症の *QI J Visual Dermatology* 1176-7, 2014
- (4) 森脇真一 皮膚科療育の遺伝カウンセリング：その理論と実際 *日本遺伝カウンセリング学会雑誌* 35 : 67-72、2014
- (4) 森脇真一 こどもの異常な日焼け診断の決め手：色素性乾皮症を疑うべきかの解決法は？ 苦手な外来皮膚疾患100の解決法～そのとき達人はどのように苦手皮膚疾患を克服したか？～ p104-105 (メディカルレビュー社) 2014
- (6) 森脇真一 光接触皮膚炎 皮膚疾患 最新の治療 2015-2016 p99 (南江堂) , 2015.1
- (7) 森脇真一 光線過敏症 今日の治療指針 2015年版—私はこう治療している p1153 -4、(医学書院) 2015.1
- (8) 森脇真一 アトピー性皮膚炎患者への紫外線に関する生活指導のポイントを教えてください 臨床力を磨く アトピー性皮膚炎 Q&A 55 p121-123、2014 (診断と治療社)
- (9) 森脇真一 光線過敏症 今日の小児治療指針、第16版 (医学書院) 印刷中
- (10) 森脇真一 光線力学療法 光と生命の事典 (朝倉書店) 印刷中
- (11) 森脇真一 光線力学療法はどこまで有用か 最新・EBM 皮膚疾患の治療 (中外医学社) 印刷中
- (12) 森脇真一 色素性乾皮症 難病事典 (学研メディカル秀潤社) 印刷中
- (13) 森脇真一 トピック UDS、ポルフィリアなど 定番・外来皮膚科検査法のすべて (文光堂) 印刷中
- (14) 森脇真一 遺伝性光線過敏症 定番・外来皮膚科検査法のすべて (文光堂)
- (15) 森脇真一 Q15 「光や電磁波が皮膚に与える影響について教えてください。」 スキンケアマイスター試験参考テキスト (3級用) (メディカルレビュー社) 印刷中
- (16) 森脇真一 Q16 「季節、高地、緯度、湿度などで、光の曝露量が異なると、肌へどのような影響がありますか？」 スキンケアマイスター試験参考テキスト (3級用) (メディカルレビュー社) 印刷中
- (17) 森脇真一 Q19 「日焼けによって肌が赤くなり人と、黒くなる人がいますが、日焼けで違いはありますか？」 スキンケアマイスター試験参考テ

キスト（3級用）（メディカルレビュー社）印刷中

2. 学会発表

(1)Moriwaki S Recent experience in the diagnosis of XP and CS in Japan International symposium on xeroderma pigmentosum and related diseases : Disorders of DNA damage response - Bench to Bedside - March 5, 2014 (Kobe)

(2)Osawa S, Nakamura A, Maemura K, Otsuki Y, Moriwaki S Post-irradiation DNA Damage Repair Function in Cells Derived from Patients with Xeroderma Pigmentosum and Cockayne syndrome. International symposium on xeroderma pigmentosum and related diseases : Disorders of DNA damage response - Bench to Bedside - March 5, 2014 (Kobe)

(3)Kraemer KH, DiGiovanna JJ, Khan SG, Tamura D, Bradford P, Totonchy M, Goldstein A, Masaki T, Kuschal C, Ueda T, Inui H, Imoto K, Takeuchi S, Moriwaki S DNA repair disorders xeroderma pigmentosum and trichothiodystrophy : bench to bedside and back. International symposium on xeroderma pigmentosum and related diseases : Disorders of DNA damage response - Bench to Bedside - March 5, 2014 (Kobe)

(4)Honda H, Nishiyama C, Inobe M, Wakasugi M, Moriwaki S, Matsunaga T Newly developed immunoassay for evaluating nucleotide excision repair ability using individual peripheral lymphocytes and its possible application to the diagnosis of xeroderma pigmentosum International symposium on xeroderma pigmentosum and related diseases : Disorders of DNA damage response - Bench to Bedside - March 6, 2014 (Kobe)

(5)Moriwaki S, Takahashi Y, Nakamura S, Nakazawa Y, Ogi T A Novel XPA gene mutation resulting in trace level of XPA expression in an elderly XP-A patient without neurological abnormalities The 44th ESDR 2014, Sept.12, 2014 (Copenhagen, Denmark)

(6)Shimizuhiro C, Yokota H, Moriwaki S, Yoshida Y, Miyachi Y, Yamanaka S, Kabashima K Establishment of iPS cells from XPA patients as a new tool for its mechanistic analysis The 44th ESDR 2014, Sept.12, 2014 (Copenhagen, Denmark)

(7)Numemoto S, Osawa S, Kurokawa T, Moriwaki S A case of generalized eruptive teratoacanthomas The 3rd Eastern Asia Dermatology Conference Sept.24-26, 2014 (Jeju, Korea)

(8)Moriwaki S, Kurokawa T, Kitamura S A child case of cutaneous type of xeroderma

pigmentosum group G with a novel mutation The 3rd Eastern Asia Dermatology Conference Sept.24-26, 2014 (Jeju, Korea)

(9)Shimizuhiro C, Yokota H, Moriwaki S, Yoshida Y, Miyachi Y, Yamanaka S, Kabashima K Establishment and characterization of iPS cells derived from XPA patients The 39th annual meeting of JSID, Dec.12, 2014 (Osaka)

(10)佐藤純子、木藤悠子、上出良一、伊東秀記、森脇真一 色素性乾皮症F群の1例 第3回光皮膚科学研究会 平成26年3月8日(神戸)

(11)森脇真一、北村佐千子、荻朋男 新たに経験した色素性乾皮症G群の1例 日本皮膚科学会長崎地方会第322回例会(長崎大学医学部皮膚科学教室開講100周年記念) 平成26年4月13日(長崎)

(12)森脇真一 UVBと皮膚 教育講演39 第113回日本皮膚科学会総会 平成26年6月1日(京都)

(13)森脇真一 皮膚科領域の遺伝カウンセリング:理論から実践へ 教育講演 第38回日本遺伝カウンセリング学会学術集会 平成26年6月28日(東大阪)

(14)島本純子、黒川晃夫、森脇真一 若年女性の後頭部に生じたケラトアkantomaの1例 第107回近畿皮膚科集談会 平成26年7月13日(大阪)

(15)河嶋公実子、黒川晃夫、森脇真一 悪性リンパ腫寛解後に生じた慢性光線性皮膚炎の1例 第36回日本光医学・光生物学会 平成26年7月25日(吹田)

(16)二宮悠紀子、穀内康人、黒川晃夫、森脇真一、高橋麻衣子 遅発型コケイン症候群の1例 第438回日本皮膚科学会京滋地方会 平成26年12月19日(京都)

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

色素性乾皮症とコケイン症候群の歯科医療の調査研究

研究分担者 林 雅晴 公益財団法人東京都医学総合研究所 脳発達・神経再生研究分野 分野長

研究要旨

神経障害を合併した色素性乾皮症(xeroderma pigmentosum: XP)とコケイン症候群(Cockayne syndrome: CS)では歯科的問題を高頻度に合併する。XP・CS 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する。一次調査で最近 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う。2014 年末、研究計画が都医学研倫理委員会で承認された。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。

A. 研究目的

色素性乾皮症(xeroderma pigmentosum: XP)とコケイン症候群(Cockayne syndrome: CS)は、DNA 損傷修復機構の遺伝的欠損により皮膚症状に加えて難治進行性神経障害(XP では特に A 群)が引き起こされる常染色体性劣性疾患で、研究責任者は都医学研プロジェクトと厚生労働省研究班で臨床研究を進めてきた。神経障害を合併したXP ならびにCS 患者では歯科的問題を高頻度に合併することが知られているが、詳細は明らかになっていない。XP とCS における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。

B. 研究方法

- (1) 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科高齢者歯科学講座の関係者に、研究協力者として参画してもらい、協働で調査研究を進める。
- (2) 全国の大学歯学部(27 法人・29 校)の小児歯科学講座と障害者歯科学講座、ならびに日本小児総合医療施設協議会(JACHRI)に所属する31 小児医療機関の歯科または口腔外科を調査対象とし、各施設の診療科長に調査用紙を送付する。
- (3) 最近5年間(2010年1月~2014年12月)におけるXP ならびにCS 患者の歯科医療経験を尋ねる一次調査(葉書)を発送し、回答(返送葉書)の集計結果から、XP ならびにCS における歯科医療のニーズを推測する。
- (4) XP ならびにCS 患者の診療経験がありでかつ二次調査への協力に同意した機関に、XP・CS 別の二次調査用紙を電子メール添付ファイルで送付する。
- (5) 該当医療機関では十分な倫理的議論を行った上、パスワード認証を施した電子メール添付フ

ァイルを用いて回答を返信する。

(6) 二次調査に回答した施設に任意のコードを付与し、さらに複数患者の回答があった場合、年齢別に番号を付与する(例:東京医歯大なら施設コードをTMDとしTMD-XP-1等のコードを付与する)。回答ファイルを集計し、XP ならびにCS 患者の歯科医療の実態を後方視的に総括し、問題点を抽出する。

(倫理面への配慮)

2014年12月5日都医学研の倫理委員会の承認(番号14-38)を受けた。医療機関の診療科長(歯科医師)を対象とした調査研究であり、患者の個人情報調査対象の医療機関で連結可能な形で匿名化される。申請者は匿名化情報を用いて研究を行う。診療録に関する後方視的調査であるため、患者に対して、本研究に伴う直接的な侵襲行為が生じることはない。

C. 研究結果

二次調査項目の妥当性を検証するため、患者家族会(XP ひまわりの会、日本CS ネットワーク)を対象としたメーリングリストを通じた予備的調査も進めた。研究協力者の東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科高齢者歯科学講座准教授の戸原玄先生による最終チェックの後、2015年1月~2月に調査用紙を送付する予定である。両疾患共通で、食事・嚥下機能、う歯、歯列不正の問題を検討する。加えてXP では顎関節脱臼、CS では唾液分泌障害をそれぞれ追究する。

D. 考察

XP ならびにCS 患者における歯科的問題への注意・関心が高まるとともに、標準的な歯科医療の確立を目指す活動を促進させる。結果として、XP

患者（特に A 群をはじめとする神経障害を合併した患者）ならびに CS 患者における quality of life の改善が期待される。

E. 結論

XP・CS 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。2014 年末、研究計画が都医学研倫理委員会で承認され、患者家族会を対象とした予備的調査を通じた二次調査項目の妥当性の検証後、調査用紙の送付を開始する。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- ① ○Okoshi Y, Tanuma N, Miyata R, Hayashi M. Melatonin alterations and brain acetylcholine lesions in sleep disorders in Cockayne syndrome. *Brain Dev* 2014; 36(10):907-913.
- ② ○林雅晴. VII 先天性代謝異常. DNA 修復障害 色素性乾皮症. 別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ No.28 神経症候群 (第 2 版) III. 日本臨床社, 2014, pp664-667.

2. 学会発表

Hayashi M, Sakuma H. Increase of microglia in the autopsy brains in xeroderma pigmentosum group A and Cockayne syndrome. 第 56 回日本小児神経学会. 2014, 5.29, 浜松

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

無し

2. 実用新案登録

無し

3. その他

無し

担当の先生へ
「色素性乾皮症とコケイン症候群の歯科医療の調査研究」へ
ご協力をお願い

拝啓

このたび、厚生労働科学研究補助金「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」研究班で、我が国における色素性乾皮症（XP）とコケイン症候群の歯科医療の実態を把握するために、全国調査を実施することになりました。

できるだけ偏りの少ない有意義な調査にするため、多くの先生方のご協力をお願いできれば幸いです。以下に研究方法の概要をお示いたします。

1. 調査研究の方法

（1）対象となる患者さんの条件（「診断の手引き」を参照）

特徴的な臨床症状に加えて、患者細胞での紫外線照射後 DNA 損傷修復能検査、または遺伝子検査により、色素性乾皮症（XP）、コケイン症候群（CS）と診断された患者さん。

（2）調査方法

①主治医の先生に調査票をご記入いただき、事務局あてに返送いただきます。一次調査では、最近5年間に診療されたXPまたはCS患者さんの数をご報告いただきます。

②二次調査へのご協力をご承諾いただいた場合は、二次調査票ファイルをメール添付でお送りいたします。

ご多忙中大変恐縮でございますが、平成 27 年 月 日までに、一次調査票をご返送いただけますと幸いです。また、該当する患者さんがおられない場合でも、全国の患者数推計の参考にするため、調査票に「0例」とご記入の上、返送をお願いします。

本件に関しましてご不明な点がございましたら下記までお問い合わせください。お手数をおかけいたしますが、よろしくお願い申し上げます。

敬具

2015 年 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）

「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」研究班

研究代表者 神戸大学大学院医学研究科 錦織千佳子

分担研究者 公益財団法人東京都医学総合研究所 林雅晴

問い合わせ先

公益財団法人東京都医学総合研究所 脳発達・神経再生研究分野

〒156-8506 東京都世田谷区上北沢 2-1-6

電話 03-6834-2334（直通）

「診断の手引き」（小児慢性特定疾病の診断の手引きを一部改編）

色素性乾皮症（XP）

- 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）
- 2) 生後早期の日光曝露後の高度の日焼け
- 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）
- 4) 精神運動発達遅延
- 5) 感音性難聴
- 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）
- 7) 患者細胞での紫外線照射後の DNA 損傷修復能の低下
- 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
- 9) 聴性脳幹反応での I・II 波の異常

診断基準：以下の①または②

- ① 1)～3)のいずれかを伴う時に遺伝子検査（保険収載）にて病的変異が検出される
- ② 遺伝子検査が未確定・未施行で、1)～3)のいずれかと 5)～9)のいずれかを満たす

.....

コケイン症候群（CS）

- 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、血管病変
- 2) 中枢神経病変：精神運動発達の遅延、小頭症・脳萎縮、有髓線維脱落、脳内石灰化（頭部CTでの大脳基底核石灰化）、小脳変性、錐体路徴候、不随意運動
- 3) 末梢神経病変：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) 視覚障害：白内障、網膜色素変性、視神経萎縮
- 5) 聴覚障害：感音性難聴（聴性脳幹反応の異常）
- 6) 内分泌病変：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
- 7) 外分泌病変：う歯・唾液分泌低下、涙液分泌低下、発汗低下
- 8) 腎障害
- 9) 関節拘縮、脊柱変形
- 10) 日光過敏症

診断基準：

- 1)～10)の 2 症状がみられ、さらに患者細胞における紫外線照射後の DNA 損傷修復能が低下しているか、遺伝子検査で異常がみられる

* さらに発症年齢、重症度から、1 型（古典型）、2 型（重症型）、3 型（遅発型）に分類