

一次調査票（葉書裏面）の文面

色素性乾皮症とコケイン症候群の歯科医療の調査研究
（一次調査票）

- 貴診療科で、2010年1月～2014年12月において診療された色素性乾皮症、コケイン症候群の患者数

色素性乾皮症（XP） （ ）名

コケイン症候群（CS） （ ）名

- 施設名

- ご住所

- 記入者のお名前

- メールアドレス

- 二次調査への協力の可否

協力可能です

協力できません

ご協力いただける場合は、患者さんの詳細をご記入いただく二次調査票ファイルをメール添付でお送りいたします。

ご協力どうもありがとうございました。

二次調査票

色素性乾皮症の歯科医療の調査研究

2010年1月～2014年12月、貴科で診療された色素性乾皮症患者に関して、以下の設問（該当項目に○、カッコ内・「その他」に自由記載）にお答え下さり、ファイルにパスワード（別メールで当方に教示）を設定し、メール添付ファイルでご返送下さい。

- 1) 年齢（2015年○月時）・性別・病型：（ ）歳 ・ 男性 / 女性 ・ 群
 - 2) 運動機能（複数回答可）：
 - ・独歩 ・介助歩行 ・ずりばい ・座位 ・寝返り ・寝たきり
 - 3) コミュニケーション機能：
 - ・会話が可能 ・単語のみ ・感情表現のみ ・表情表出がみられない
 - 4) 聴力障害： なし 軽度 重度（・補聴器使用なし ・補聴器使用中）
 - 5) 呼吸管理： なし エアウェイ 酸素投与 単純気管切開 喉頭気管分離
 - 6) 食事
 - ①摂取方法： ・経口摂取 ・（ ）歳まで経口摂取 ・（ ）歳から経管栄養
 - 「経口摂取」：食事の形態（・主食 ・副食 ）
 - 「経管栄養」：注入栄養物（ ）
 - * 「常食」、「きざみ食」、「ミキサー食」、「ラコール」、「エンシュア」等
 - ②食事中のむせ： なし あり（・飲み物が苦手 ・固形物が苦手）
 - ③嚥下機能評価（嚥下造影検査・嚥下内視鏡検査など）： なし あり
 - ④胃食道逆流現象： なし あり
 - 7) 歯科・口腔面
 - ①かかりつけ歯科医： なし あり（・近医 ・専門病院 ・その他 ）
 - 上記への定期受診： なし あり
 - ②むし歯： なし あり（治療歯の本数 本）
 - ③習慣的に顎がはずれる： なし あり（ 歳から）
 - 顎の固定： なし あり（ありの場合、食事への影響： なし あり ）
 - ④歯列不正： なし あり
 - いつから： ・歯牙萌出時 ・成長とともに少しずつ ・その他（ ）
 - 状態： ・口が閉じなくなり頬の力で上下の歯が内側に傾斜
 - ・舌が落ち込み下の歯だけ内側に傾斜
 - ・口腔が小さい ・その他（ ）
- （自由記載）

色素性乾皮症における重症度分類の作成に関する研究

研究分担者 上田 健博 神戸大学医学部附属病院 神経内科 特定助教

研究要旨

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について、我々の作成した重症度分類を用いて検討した。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が、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と考えられた。

A. 研究目的

色素性乾皮症（XP）では重篤な神経症状を呈することが知られており、患者及び家族の日常生活に大きな影響を与えている。本研究では、XP患者の神経症状を含めた日常生活動作の障害がどのように進行するのかを明らかにするため、XP患者において普遍的に評価可能な重症度分類の作成を目的とする。

B. 研究方法

昨年度までに作成した重症度分類 Ver.2（Section 1：日常生活動作，Section 2：運動機能，Section 3：精神機能）において、①普遍性を検討するため、神経内科医，皮膚科医がそれぞれ同一患者を評価し、評価者間での差を解析した。また②有用性を検討するため、神経内科医の評価した重症度の推移をまとめ、これまで施行してきた頭部MRI検査や末梢神経伝導検査との関連を解析した。

（倫理面への配慮）

患者・家族への診察及び聞き取りは通常診療の範疇であり倫理面での大きな問題はないと思われる。患者の臨床データは全て匿名化した上で厳重に取り扱った。

C. 研究結果

①神経内科医は皮膚科医より重症に評価する傾向があった。患者が重症になるほど評価者間の差は少ない傾向にあった。異なる評価者で点数の完全に一致した項目は全体の半数程度で、2点以上の開きのあった項目が10%みられた。②神経内科医の評価結果では、Section 1～3それぞれの合計スコア及び全体の合計スコアは、いずれも5歳以降において年齢と点数の間に直線的な正の相

関がみられた（Section 1； $R^2=0.81$ ，Section 2； $R^2=0.92$ ，Section 3； $R^2=0.81$ ，total score； $R^2=0.88$ ）。同年齢では重症度スコアの高い患者ほど、脳萎縮が強く、かつ神経伝導速度が遅い傾向がみられた。

D. 考察

XPAの日常生活動作の障害は、5歳以降で経時的に進行していること、客観的な神経学的評価とも一致することが示された。よってこの重症度分類は、XP診断時の診断基準やガイドラインとしてではなく、症状の進行度合いを測るものとして有用であると思われた。一方で診療科横断的に用いるための普遍性はまだ十分でないと思われた。

E. 結論

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。普遍性を再検討する必要がある。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表
2. 学会発表

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

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

研究分担者 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

研究要旨

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。本邦における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、遺伝子型毎における重症度、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。

A. 研究目的

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。本邦における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、遺伝子型毎における重症度、皮膚および神経症状の経時的変化を記録し、評価する。また、患者の生活および治療状況の把握することで、治療やリハビリテーションに対する有効性の評価色素性乾皮症診療ガイドラインの作成し、国際共同研究・治験などへの対応の準備を行う。総括的には色素性乾皮症患者の治療成績の向上を目指す。

B. 研究方法

神戸大学医学部附属病院皮膚科で診断した色素性乾皮症症例のデータをファイルメーカープロを用いたデータベースに集積し、解析を行った。

C. 研究結果

当科で登録した患者は176例であった。内訳は、A群 53例、V型 45例、D群 9例、C群 2例、その他および未診断は 67例であった。初診から確定診断までの期間はXPAで1～43日、XPVで19～262日であった。遺伝子変異部が創始者効果による変異部位より外れる患者においては、より診断まで長時間要する傾向であった。

D. 考察

A群は生下時より臨床症状が特徴的で、その遺伝子変異の大半はintron3のスプライス異常であることから、確定診断は比較的短期間で可能であった。一方で、XPV型は複合ヘテロ変異など複雑

な遺伝子型を有する症例においては時間を要した。D群においては本邦における主要な遺伝子変異部が明らかでなかったため、そのシステムの立ち上げまでに時間を要した。本邦においては神経症状を欠き、高度から中程度の光線過敏症状を示すタイプが多いことが明らかとなり、優先的に解析すべき部位も明らかとなった。D群においても創始者効果による変異部位の偏重がある可能性が示唆された。

E. 結論

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

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表
2. 学会発表

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

色素性乾皮症患者データベース



診断施設 神戸大学

Serial No 1 Subtype XPV

病院ID Genotype

患者名 HM1 皮膚癌 あり 神経症状 なし

細胞名 MNMR 日光皮膚炎 内臓癌

生年月日 発症年月日 発症時年齢

年齢 性別 M 初診年月日 初診時年齢 64

現住所 診断年月日 診断時年齢

紹介元 診断日数

病歴 臨床写真 皮膚癌詳細 神経症状詳細 血液検査 光線過敏詳細

出身地

家族歴

血族婚 月産期異常

既往歴

同意書 済 備考

現病歴

初診時 現症

経過

死因

臨床検査

MED (mJ/cm)

細胞学的検査

UDS (%) 118 RRS (%)

UV Survival N

HCR

6-4PP removal

CPDremoval

XPA XPC XPD XPV その他

項目・概要 報告書

RFLP

XPA gene 解析

Allele 1

Allele 2

XPA

その他の検査 患者フォルダを開く

新規データ登録 参照のみ 印刷

x2 x4 x8

新規写真登録 参照のみ 印刷

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

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
Nishigori C	Photocarcinogenesis and inflammation.	Hiraku Y, Kawanishi S, Ohshima H	Cancer and Inflammation Mechanisms: Chemical, Biological, and Clinical Aspects.	John Wiley & Sons, Inc	USA	2014	271-283
倉持 朗	血管腫・脈管奇形 / 脈管形成異常	永井良三・宮地良樹ほか	今日の臨床サポート改定第2版	エルゼビア・ジャパン	東京	2014	http://clinicalsup.jp/jpoc/
倉持 朗	神経線維腫症1型 (von Recklinghausen 病)		別冊日本臨床. 新領域別症候群シリーズ No.29 神経症候群IV	日本臨床社	大阪	2014	785-796
古村南夫	フラクショナルレーザーの有用性	宮地良樹	WHAT'S NEW in 皮膚科学 2014-2015	メディカルレビュー社	東京	2014	162-163
齋藤 清、市川優寛、佐久間潤	神経線維腫症2型		別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ No.29 神経症候群 (第2版)	日本臨床社	大阪	2014	797-800
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	807-809
水口 雅	[神経皮膚症候群 (母斑症)] 結節性硬化症		別冊日本臨床, 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	日本臨床社	大阪	2014	773-776
水口 雅	[てんかん症候群] Sturge-Weber症候群		別冊日本臨床, 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	日本臨床社	大阪	2014	162-165
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?	宮地良樹	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?	メディカルレビュー社	東京	2014	104-105
森脇真一	光接触皮膚炎	渡辺晋一、古川福実	皮膚疾患 最新の治療2015-2016	南江堂	東京	2015	99

森脇真一	光線過敏症	福井次矢、 高木誠、 小室一成	今日の治療指針 2015年版—私は こう治療してい る	医学書院	東京	2015	1153-1154
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	加藤則人	臨床力を磨く アトピー性皮膚 炎 Q&A 55	診断と治療 社	東京	2014	121-123
森脇真一	光線過敏症	大関武彦 他	今日の小児治療 指針、第16版	医学書院	東京		印刷中
森脇真一	光線力学療法	日本光生物 学協会、 光と生命の 事典編集委 員会	光と生命の事典	朝倉書店	東京		印刷中
森脇真一	光線力学療法はどこ まで有用か	宮地良樹	最新・EBM皮膚 疾患の治療	中外医学社	東京		印刷中
森脇真一	色素性乾皮症		難病事典	学研メディ カル秀潤社	東京		印刷中
森脇真一	UDS、ポルフィリア など	宮地良樹	定番・外来皮膚 科検査法のすべ て	文光堂	東京		印刷中
森脇真一	遺伝性光線過敏症	宮地良樹	定番・外来皮膚 科検査法のすべ て	文光堂	東京		印刷中
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。」	川島 眞	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	東京		印刷中
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？」	川島 眞	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	東京		印刷中
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？」	川島 眞	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	東京		印刷中
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	日本臨牀社	東京	2014	664-667

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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 <i>in silico</i> .	J Invest Dermatol	134(6)	1775- 1778	2014
Toga T, Kuraoka I, Watanabe S, Nakano E, Takeuchi S, Nishigori C, Sugasawa K, Iwai S	Fluorescence detection of cellular nucleotide excision repair of damaged DNA.	Sci Rep	4(4)	5578	2014
Yogianti F, Kunisada M, Nakano E, Ono R, Sakumi K, Oka S, Nakabeppu Y, Nishigori C	Inhibitory effects of dietary <i>Spirulina platensis</i> on UVB-induced skin inflammatory responses and carcinogenesis.	J Invest Dermatol	134(10)	2610-2619	2014
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
錦織千佳子	色素性乾皮症 (XP) バリアント型	皮膚病診療	36(11)	998-1006	2014
倉持 朗	Von Recklinghausen 病の neurofibroma と mast cell	Visual Dermatology	14(1)	80-89	2015
倉持 朗	レックリングハウゼン病診療のための画像診断	日本レックリングハウゼン病学会雑誌	5(1)	36-49	2014
倉持 朗	Neurofibromatosis type1 (NF1)をめぐってー真の NF1-ology の構築を目指してー	日本皮膚科学会雑誌	124(13)	2833-2840	2014
Maruoka R, Takenouchi T, Torii C, Shimizu A, Misu K, Higasa K, Matsuda F, Ota A, Tanito K, Kuramochi A, Arima Y, Yoshida Y, Moriyama K, Niimura M, Saya H, Kosaki K.	The Use of Next-Generation Sequencing in Molecular Diagnosis of Neurofibromatosis Type1: a Validation Study	Genetic Testing and Molecular Biomarkers	18(11)	722-735	2014

Kobayashi D, Hirayama M, Komohara Y, Mizuguchi S, Wilson Morifuji M, Ihn H, Takeya M, <u>Kuramochi A</u> , Araki N	Translationally Controlled Tumor Protein Is a Novel Biological Target for neurofibromatosis Type1-associated Tumors	The Journal of Biological Chemistry	289(38)	26314-26326	2014
丸岡 亮、武内俊樹、清水厚志、鳥居千春、三須久美子、日笠幸一郎、松田文彦、太田有史、谷戸克己、倉持 朗、有馬好美、大塚藤男、 <u>吉田雄二</u> 、森山啓司、新村真人、佐谷秀行、小崎健次郎	次世代シーケンサーを用いたNF1 遺伝子診断法の確立	日レ病会誌	5(1)	19-22	2014
江原由布子、 <u>吉田雄二</u> 、山元修	神経線維腫症1型 (NF1) に生じたEpstein-Barr virus (EBV) 関連血球貪食性リンパ組織球症 (hemophagocytic lymphohistiocytosis: HLH) の1例	日レ病会誌	5(1)	27-30	2014
Maruoka R, Takenouchi T, Torii C, Shimizu A, Misu K, Higasa K, Matsuda F, Ota A, Tanito K, Kuramochi A, Arima Y, Otsuka F, <u>Yoshida Y</u> , Moriyama K, Niimura M, Saya H, Kosaki K	The use of next-generation sequencing in molecular diagnosis of neurofibromatosis type 1: A validation study.	Genet Test Mol Biomarkers	18(11)	722-735	2014
<u>松尾宗明</u>	神経線維腫症：小児の治療指針	小児科診療	77	849-850	2014
<u>Matsuo,M</u> , Shraishi,K, Wada,K, Ishitsuka,Y, Doi,H, Maeda,M, Mizoguchi,T, Eto,J, Mochinaga,S, Arima,H, Irie,T.	Effects of intracerebroventricular administration of 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin in a patient with Niemann–Pick Type C disease.	Molecular Genetics and Metabolism Reports	1	391-400	2014
中山樹一郎、 <u>今福信一</u> 、徳永哲夫	神経線維腫症 1 型の色素性病変に対するレーザートーニング照射とQスイッチルビーレーザー照射の併用効果に関する研究	神経皮膚症候群に関する調査研究 平成25年度分担研究報告書		67-69	2014
古賀文二、 <u>今福信一</u> 、中山樹一郎	神経線維腫症1型の身長、体重(BMI)、合併症に関する患者対照研究	日レ病会誌	5(1)	50-53	2014

佐藤千江美、古賀文二、 今福信一、中山樹一郎	NF1神経線維腫より採取した線維芽細胞およびシユワン細胞に対するrapamycinおよびlovastatinの効果について	日レ病会誌	5(1)	55-58	2014
Koga M, Koga K, Nakayama J,Imafuku S	Anthropometric characteristics and comorbidities in Japanese patients with neurofibromatosis type 1: a single institutional case-control study.	J Dermatol.	41(10)	885-889	2014
Ando H, Natsume A, Senga T, Watanabe R, Ito I, Ohno M, Iwami K, Ohka F, Motomura K, Saito K, Morgan R, Wakabayasi T	Peptide-based inhibition of the HOXA9/PBX interaction retards the growth of human meningioma	Cancer Chemotherapy Pharmacol	73	53-60	2014
Watanabe T, Sato T, Kishida Y, Ito E, Ichikawa M, Sakuma J, Nagatani T, Saito K	Endoscopic resection of cystic pontine tumours: three case reports and a proposal for minimally invasive dual-endoscopic surgery	Acta Neurochir	156	1145-1130	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)	83-85	2014
Murakami Y, Wataya-Kaneda M, Tanaka 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)	20-28	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 Dermatologyl	150(10)	1095-101	2014

Koguchi-Yoshioka H, <u>Wataya-Kaneda M</u> , 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.		Epub ahead of print	2014
Yang F, Tanaka M, <u>Wataya-Kaneda M</u> , 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)	568-572	2014
Sugimoto A, Kurokawa T, Kishi K, Yasuda E, Tamai H, <u>Moriwaki S</u>	Generalized milia in an infant with full trisomy 13	J Dermatol	41(8)	763-764	2014
<u>Moriwaki S</u> , 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(8)	705-708	2014
Kuwabara A, Tsugawa N, Uejima Y, Ogawa J, Otao N, Yamada N, Tanaka K, Masaki T, Nishigori C, <u>Moriwaki M</u> , Okano T	High prevalence of vitamin D deficiency in patients with xeroderma pigmentosum (XP)- A under strict sun-protection	European Journal of Clinical Nutrition		in press	
<u>森脇真一</u>	小児光線過敏症のQI	J Visual Dermatology		1176-1177	2014
<u>森脇真一</u>	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
Okoshi Y, Tanuma N, Miyata R, <u>Hayashi M</u>	Melatonin alterations and brain acetylcholine lesions in sleep disorders in Cockayne syndrome.	Brain Dev	36(10)	907-913	2014

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

発行 平成27年3月31日

発行所 〒650-0017

兵庫県神戸市中央区楠町7-5-1

神戸大学大学院医学研究科内科系講座皮膚科学分野

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 事務局

