

201510039A

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27年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 錦織 千佳子

平成28（2016）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27年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 錦織 千佳子

平成28（2016）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) 色素性乾皮症診療ガイドライン	
第114回日本皮膚科学会記念誌 教育講演2 “変貌する難病診療の最前線”	
International Symposium on Intractable Skin Diseases: Current Advances and Medical Innovations	
プログラム・抄録集	
難病情報センターホームページ (原稿)	
色素性乾皮症－病気の解説 (一般利用者向け)	
色素性乾皮症－診断・治療指針 (医療従事者向け)	
色素性乾皮症－FAQ (よくある質問と回答)	

II. 分担研究報告

1. 神経線維腫症1型(NF1)の神経原性腫瘍に対する外科的対応の現時点での原則と問題点について	
倉持 朗	53
2. 日本人レックリングハウゼン病患者のNF1遺伝子変異と臨床症状相関に関する研究——特にNF1遺伝子全欠失の症例について	
太田 有史	65
3. DPCデータベースを用いた神経線維腫症の疫学研究に関する研究	
筑田 博隆	67
4. カフェオレ斑のレーザー治療：エビデンスと課題	
古村 南夫	69
5. 神経線維腫症1型の治療に関するclinical questionの作成	
吉田 雄一	75
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	81
7. 神経線維腫症 (NF1) に伴う関節病変の検討—重症度に与える影響—	
舟崎 裕記	83

8. 神経線維腫症 1 型患者の重症度判定に関する研究 今福 信一	85
9. 臨床調査個人票の解析と治療指針 齋藤 清	87
10. 結節性硬化症の診療に関する研究 水口 雅	91
11. 結節性硬化症の最近の特徴、問題点、実態の解明に関する研究 金田 眞理	95
12. 神経皮膚症候群の重症度分類に関する検討 須賀 万智	99
13. 本邦色素性乾皮症D群、バリエーション型患者の創始者効果 森脇 真一	103
14. 色素性乾皮症とコケイン症候群の歯科的問題—家族会に対するアンケート調査 林 雅晴	107
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	111
16. 色素性乾皮症登録制度の立ち上げ 中野 英司	113
Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表	115

**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	慶應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	准教授
	古村 南夫	福岡歯科大学総合医学講座皮膚科学講座	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 眞理	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	神戸大学医学部附属病院神経内科	特定助教	
中野 英司	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	
研究協力者	寺坂 俊介	北海道大学大学院医学研究科脳神経外科	准教授
	森田 明夫	日本医科大学脳神経外科学	教授
	中富 浩文	東京大学医学部脳神経外科	准教授
	藤井 正純	名古屋大学大学院医学系研究科脳神経外科	助教
	後藤 剛夫	大阪市立大学大学院医学研究科脳神経外科学	講師
	小野 竜輔	神戸大学医学部附属病院皮膚科	助教
	Alain Sarasin	Research Director CNRS Genetic Stability and Oncogenesis UMR 8200 CNRS Institut Gustave Roussy	Professor

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

研究分担者 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）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。本年度は(1)NF1・NF2については昨年改訂を行った診療指針の改訂と重症度分類の改訂に沿った診療を行い、現時点での問題点を抽出した。重症度分類に沿った皮膚症状の評価方法、今まであまり注目されてこなかった小児NF1の症状の評価、脊髄腫瘍の頻度、遺伝子変異と症状相関など、実質的な重症度分類に沿った正確な診断のために必要な情報を診療科横断的なアセスメントが進んだ。TSCについては、それら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重症度分類の改訂と診療指針の改訂を行なった。(2)XPについても、患者診断へのプロセスをわかりやすく示した診療指針を策定し、重症度分類も作成した。神戸大学の皮膚科のホームページに“色素性乾皮症のHP”を貼付けて、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。昨年指導させた神戸大学内での患者登録システムへの入力を行い、XP患者の現況をまとめた。

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）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後の指針を用いてその評価を行うことを目的とした。(2)XPの診療指針の策定し、昨年度構築した患者登録システムへの入力を行い、今後他施設に仕様を拡大する際に想定される問題点の抽出を行った。(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（慶應義塾大学）
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（福岡歯科大学）
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）
金田眞理（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）
中野英司（神戸大学）

B. 研究方法と結果

改訂したNF1の診療ガイドラインを用いて診療するに際して、一つの問題点は重症度分類で、皮膚の神経線維腫を数値化することであった。そこで、今福班員（福岡大学）はインターネットを通じて遠隔地からでも患者の重症度を常に一定の基準で判断できるようなシステムの構築を行った。また、吉田班員は（鳥取大学）他の班員の協力も得て、クリニカルクエストを作ることで、診療ガイドラインには記載されていない、長期に経過を追っていく上で患者ケアに必要な知識を補完するものである。今回NF1に比較的合併頻度の高い症状（カフェ・オ・レ斑、神経線維腫、悪性末梢神経鞘腫瘍、GIST、認知機能障害、注意欠陥・多動性障害）についてCQ案を作

成した。倉持班員は NF1 の患者で皮膚に生じる神経原性腫瘍の多数の自験例をもとに、治療方針を提案した。中で最も生命予後に直結しやすい MPNST の診断と治療について、早期診断が特に重要であることを示した。それらの知見について教育講演や書物などで広く皮膚科医に啓発した。また、diffuse neurofibroma に対する選択的動脈造影や塞栓術についてのその治療アルゴリズムを提唱した。このことにより、腫瘍内出血への対応が適切に迅速に行われることが期待される。種々の皮膚神経線維腫病変の画像診断に関しては、各病態に対する最良の imaging modality の検討を引き続き行っている。古村班員は 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。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、個人差が大キック、数値上は同じ治療でも機器や施術者、施設によって違う結果となる点には注意が必要であることを明らかにした。

太田班員（東京慈恵会医科大学）は日本でも最大規模の NF1 患者を擁する自施設を受診したレックリングハウゼン病患者について、連携研究機関である慶應義塾大学（小崎教授）の協力のもと、211 名中 164 人の病因と考えられる NF1 遺伝子変異を明らかにした。さらに、NF1 遺伝子全体を含む染色体 17q11 領域の大きな欠失を示した症例には、特徴的な臨床症状を持つ二つのグループあることを示唆した。ひとつは従来から報告の多い dysmorphic な顔貌、学習障害、心血管奇形、小児期の過成長や皮膚の神経線維腫が極めて多数生じる傾向があり、MPNST が高頻度に生じるグループで、もうひとつがモザイクのグループで、モザイクでの発症のため生じる臨床症状は比較的軽い傾向がある。

神経皮膚線維腫症 1 型患者では、脊髄腫瘍や側弯症などの合併について、ガイドラインでも脊椎手術を要する患者は重症例として分類されているが、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。筑田班員は脊椎手術を受けた神経線維腫症患者の実態を明らかにするため、DPC の大規模データを用いた。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受けた患者について、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、2010 年 7 月から 2013 年 3 月までに全国約 1000 病院でおこなわれた全脊椎手術脊椎手術を受けた 192,573 名のうち、NF1 患者は、1,113 名 (0.58%) であったことを明らかにした。舟崎班員は神経線維腫症 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。

松尾班員は小児 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。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。

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、回答のあった 145 通 (25.7%)（男性 81 名、女性 63 名、不明 1 名）において、記載のあった 128 名中 55 名 (42.9%) に知的障害または学習障害を認めた。自閉症スペクトラム(ASD)が約 0% にみられた。その他の中枢神経合併症としては、てんかん 24 名 (16.9%)、視神経膠腫 11 名 (7.7%)、脳腫瘍 5 名 (3.5%)、脳血管異常 6 名 (4.2%)、水頭症 2 名などがみられた。

齋藤班員は神経線維腫症 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、患者の多くは聴力障害、顔面神経麻痺、嚥下障害、視力障害、歩行障害などに苦しみ、長期予後も不良であるが、その原因の一つが、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、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ことを基本的治療方針とするが、長期予後の改善をはかるため、昨年度にひき続き、2009 年～2013 年の全国臨床調査個人票に登録されていた 807 名について重症度や臨床経過に関係する因子を統計学的に解析した。その結果、神経症状のスコアは発症年齢が低いほど点数が高い傾向がみられた。経過中に臨床症状スコアが悪化することに関わる因子の多変量解析では、診断時の年齢が若い、頭蓋内髄膜腫があることが有為に関係していた。

また、昨年度に引き続き、NF2 の治療の方針として以下のアルゴリズムに従って治療を選択することを提案し、多施設共同研究を実施中である。すなわち、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。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。

結節性硬化症(tuberous sclerosis complex, 以下 TSC)については、水口班員と金田班員が共同で研究を進めた。TSC の最近の診断技術の進歩に伴い、各臨床症状の程度や頻度も変化しており、さらに、病態解明が進んだことにより 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 の診断基準の改訂と重症度分類の作成を行った。診療科横断的な意思決定が要求される局面で、TSC の患者を診療している医師間での意志の疎通を測り、ガイドラインの改訂を完成させるにあたって、両班員が尽力した。患者の約 10% に上衣下巨細胞性星細胞腫(subependymal giant cell astrocytoma, 以下 SEGA)が発生する。SEGA は増大すると頭蓋内圧亢進症状を呈し、TSC 患者の主要な死因のひとつである。SEGA 治療の主なオプションは外科手術(摘出、ときに VP シヤント)と薬物治療(mTOR 阻害薬)であり、放射線治療(ガンマナイフ)の適応となる患者は少ない。外科手術と薬物治療にはそれぞれの長所、短所がある。2012 年に mTOR 阻害薬 everolimus が TSC に合併する SEGA に対する保険適応を得たことにより、日本における SEGA の治療体系は大きく変貌しつつある。新しい診療ガイドラインが必要となった。関係する国内の諸学会(日本脳腫瘍学会、日本 TSC 学会、日本小児神経学会)は共同して SEGA 診療ガイドラインの作成に着手した。2015 年初め、脳腫瘍学会脳腫瘍ガイドライン作成委員会の下部に SEGA ワーキンググループが組織され、SEGA 診療ガイドラインの策定を進めている。

XP に関しては 錦織・森脇班員・林班員・上田班員・中野班員が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 診療ガイドラインを策定し、パブリックコメントの後、日本皮膚科学会の承認も得た。また、重症度分類も新たに策定した。錦織・森脇班員は従来通り、自施設に依頼のあった XP 疑い患者の診断を進めた。

林班員は昨年に引き続き神経障害を合併した XP 患者での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。

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。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。一方で評価者間での相違が大きく、今後の重症度スコアの改訂を検討することも考慮される。

中野班員は昨年度の本研究班で立ち上げた、色素性乾皮症のデータベースへの入力を進めた。subtype の分布状況および各相補性群、遺伝子型による皮膚および神経症状について、以前本研究班で作成した重症度スケール(表)を用いて経時的変化を記録し、評価した。この重症度スケールは指定難病の申請書に記載する患者調査票の重症度とは異なり、病状をより詳細に把握し、治療判定にも資するものとして作成した。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。

XP 患者の情報(表現型、遺伝型)の管理が進み、将来の本邦における XP 疫学調査が容易かつ正確になるし、諸外国の XP 患者の現状との比較も用意になる。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ると期待される。

須賀は神経線維腫症 1 型(NF1)にとどまらず、TSC についても、文献レビューを行い、疫学調査を計画するにあたり、国内外の NF1 の疫学調査を実施するにあたって考慮すべき情報を提示した。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。

(倫理面への配慮)

患者の症状の解析については、個人情報that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. 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、診療ガイドラインの改訂と重症度分類に沿った診療体制の構築に向かって一歩前進できた。今まで疫学的な調査があまりなされてこなかった整形外科領域の病変についても、DPC を用いた疫学的なビ

ッグデータが出ることにより、より客観的な時代の推移、治療効果の推移なども評価できるようになるものと思われる。皮膚病変と骨病変についての記載を明確化し、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。特に、NF1の遺伝子変異が明らかにされ、症状相関について検討できるようになると、正確な重症度分類の決定手法は特に重要になるとと思われる。

NF2についても、807例の患者調査の結果がまとまりつつあり、重症度分類と組み合わせることにより、今後の治療方法の評価と連動できることが期待される。

NF2については今後、斎藤班員が提案している治療アルゴリズムを全国の主要大学と協力して進めるとともに、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の改訂と重症度分類の策定ができた。

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の診療ガイドラインを策定により、XPの診断における地域格差が解消され、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ている (<http://www.med.kobe-u.ac.jp/dermat/>)。神戸大学で立ち上げたXPの患者登録システムに入力を進めることにより、今後はこれを他施設にも広げていく方向を考えている。以前の本研究班で提案された神経症状の重症度スコア 2014 (表1) を用いて神戸大学と大阪医大での神経症状をA群の創始者変異を有する患者を対象に行ったところ、神経症状の進行が通常神経機能の発達を凌駕する時期である4歳より年齢が高くなると、神経症状の重症度と年齢は比較的良好な相関を示し、特に嚙下、顔面の表情、意欲などが高い相関係数を示した。今後、この指標を他施設の調査の際にも配布したうえで、XP患者の情報(表現型、遺伝型)の管理が進めることにより、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く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、基礎の研究者(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。

研究皮膚科学会でのサテライトシンポジウムとして皮膚の難病の国際シンポジウムが開催されたので、皮膚神経症候群についてもこの2年間で飛躍的に進んだ神経皮膚症候群の診療実態と先進的な治療法の試みや、治療アルゴリズムの紹介を行ったところ、海外でも難病への対策は重要のようで非常に関心が高かった。今後も諸外国とも意見を交換して日本での診療にフィードバックすることも重要と感じた。

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

- 論文発表
1. 錦織千佳子：色素性乾皮症. 皮膚疾患 最新の治療 2015-2016 渡辺晋一、古川福実編、南江堂、東京、102, 2015
2. 錦織千佳子：光線過敏症. 南山堂医学大辞典 第20版、鈴木肇(代表者)、南山堂、東京、796, 2015
3. 錦織千佳子：色素性乾皮症. 南山堂医学大辞典 第20版、鈴木肇(代表者)、南山堂、東京、986, 2015
4. 錦織千佳子：一日光角化症の診断・治療—フィールド癌化を考慮した日光角化症の治療. 皮膚病診療 37 (別冊) : 1-6, 2015
5. 錦織千佳子：色素性乾皮症. 皮膚科の臨床 57(6) : 892-900, 2015
6. Kuwabara A, Tsugawa N, Tanaka K,

- Uejima Y, Ogawa J, Otao N, Yamada N, Masaki T, Nishigori C, Moriwaki S, Okano T : High prevalence of vitamin D deficiency in patients with xeroderma pigmentosum-A under strict sun protection. *Eur J Clin Nutr* 69(6) : 693-696, 2015
7. Goto N, Bazar G, Kovacs Z, Kunisada M, Morita H, Kizaki S, Sugiyama H, Tsenkova R, Nishigori C : Detection of UV-induced cyclobutane pyrimidine dimers by near-infrared spectroscopy and aquaphotomics. *Sci Rep* 5:11808, 2015
 8. 錦織千佳子 : Xeroderma pigmentosum NER 欠損型とバリエーション群の原因遺伝子とそのクロストーク. *日本臨牀 (家族性腫瘍学)* 73(増 6) : 401-408, 2015
 9. Nishigori C : Current concept of Photocarcinogenesis. *Photomed Photobiol Sci* 14(9) : 1713-1721, 2015
 10. 錦織千佳子 : 慢性光線性皮膚炎. *皮膚病診療* 37(9) : 835-839, 2015.
 11. 福永淳、錦織千佳子 : 光線過敏症. *医学と薬学* 72(10) : 1685-1695, 2015
 12. 錦織千佳子 : 色素性乾皮症, 先天性ポルフィリン症. *小児科臨床* 78(11)特大号 : 1597-1602, 2015
 13. 錦織千佳子 : 紫外線の皮膚への作用と防御、治療. *太陽紫外線防御研究委員会学術報告* 25 : 35-40, 2015
 14. 色素性乾皮症診療ガイドライン改定委員会 (森脇真一、荻田典生、林雅晴、山下大介、酒井良忠、錦織千佳子) : 色素性乾皮症診療ガイドライン. *日本皮膚科学会誌* 125(11) : 2013-2022, 2015
 15. Nakano E, Masaki T, Kanda F, Ono R, Takeuchi S, Moriwaki S, Nishigori C : The present status of xeroderma pigmentosum in Japan and a tentative severity classification scale. *Exp Dermatol*, in press
 16. 錦織千佳子 : 色素性乾皮症の現状とその対処法. *新薬と臨牀*、印刷中
 17. 錦織千佳子 : 光線過敏症. *今日の診断指針 (第 7 版)* 金澤一郎、永井良三総編集、医学書院、東京、印刷中
 18. 錦織千佳子 : 光発がん. *光と生命の事典*、日本光生物学協会、光と生命の事典編集委員会編、朝倉書店、東京、印刷中
 19. 中野英司、錦織千佳子 : 色素性乾皮症. *遺伝子医学 MOOK 別冊 シリーズ 1 “最新遺伝性腫瘍・家族性腫瘍研究と遺伝カウンセリング”*、三木義男編、メディカル ドウ、大阪、印刷中
 20. 錦織千佳子 : 色素性乾皮症. *小児慢性特定疾病「診断ガイドライン」* 診断と治療社 印刷中
 21. 錦織千佳子 : レックリングハウゼン (Recklinghausen) 病 (神経線維腫症 I 型). *小児慢性特定疾病「診断ガイドライン」* 診断と治療社 印刷中
2. 学会発表
 1. Takeuchi S, Matsuda T, Ono R, Nishigori C : Transcriptome analysis with microarray in the human fibroblast exposed by low dose of UV. 15th International Congress of Radiation Research. 2015.5
 2. 錦織千佳子 : 神経皮膚症候群における現状と未来ー皮膚科医としての使命ー. 第 114 回日本皮膚科学会総会・学術大会. 2015.5
 3. 中野英司、正木太朗、小野竜輔、笠木伸平、中町祐司、河野誠司、深井和吉、新関寛徳、錦織千佳子 : 異常な日光皮膚炎症状を伴わない小児の色素性乾皮症の 2 例. 第 39 回日本小児皮膚科学会学術大会. 2015.7
 4. Kunisada M, Yogianti F, Nishigori C : Inflammation and Photocarcinogenesis. 2015 University of Washington and Kobe University joint symposium. 2015.9
 5. 錦織千佳子 : 紫外線感受性疾患の基礎と臨床. 第 67 回日本皮膚科学会西部支部学術大会. 2015.10
 6. Kunisada M, Yogianti F, Nishigori C : The role of Inflammation in Photocarcinogenesis. The 7th Asia & Oceania Conference on Photobiology. 2015.11
 7. Nishigori C : Establishing evidence-based clinical guidelines for neurocutaneous syndromes Study Summation. International Symposium on Intractable Skin Diseases: Current Advances and Medical Innovations. 2015.12
 8. 錦織千佳子 : 光線過敏症と遮光. 第 79 回日本皮膚科学会東京・東部支部合同学術大会. 2016.2
 9. 錦織千佳子 : 小児における光線過敏症診断の実際ー診断から遮光指導まで. 第 46 回日本小児皮膚科学会 小児皮膚科学セミナー. 2016.3
- 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

表1. 色素性乾皮症の重症度スケール

Section 1		Activities of daily living	日常生活動作	Score
1.1.	Speech	会話	0 - normal 1 - mildly affected 2 - moderately affected 3 - severely affected 4 - unintelligible	正常 会話は理解出来る 聴きなおされる事がある しばしば聴きなおされる 内容が聴き取れない
1.2.	Swallowing	嚥下	0 - normal 1 - rare choking 2 - occasional choking 3 - requires soft food 4 - requires tube feeding	正常 まれにむせる しばしばむせる 刻み食、ペースト食 経管栄養または胃瘻
1.3.	Breathing	呼吸	0 - normal 1 - rare pneumonia 2 - occasional pneumonia 3 - requires tracheotomy 4 - require ventilator	正常 まれに肺炎 しばしば肺炎 気管切開 人工呼吸器
1.4.	Handling food	食事	0 - normal 1 - mildly affected 2 - moderately affected 3 - severely affected 4 - needs to be fed	正常 介助不要 一部介助 一部可能 全介助
1.5.	Handwriting	書字	0 - normal 1 - mildly affected 2 - moderately affected 3 - severely affected 4 - impossible	正常 判読可能 一部判読不能 一部判読可能 判読不能
1.6.	Dressing	更衣	0 - normal 1 - mildly affected 2 - moderately affected 3 - severely affected 4 - helpless	正常 介助不要 一部介助 一部可能 全介助
1.7.	Hygiene	入浴	0 - normal 1 - mildly affected 2 - moderately affected 3 - severely affected 4 - helpless	正常 介助不要 一部介助 一部可能 全介助
1.8.	Turning in bed	寝返り	0 - normal 1 - mildly affected 2 - moderately affected 3 - severely affected 4 - helpless	正常 介助不要 一部介助 一部可能 全介助
1.9.	Falling	転倒	0 - none 1 - rare falling 2 - less than once/day 3 - average of once/day 4 - more than once/day	正常 まれに転倒 1回/日未満 1回/日程度 1回/日以上
1.10.	Urination	排尿	0 - normal 1 - mildly affected 2 - moderately affected 3 - severely affected 4 - impossible/needs catheter	正常 軽度障害 薬物必要 高度障害 不能、カテーテル留置
1.11.	Bowels	排便	0 - normal 1 - mildly affected 2 - moderately affected 3 - severely affected 4 - impossible/needs diaper	正常 軽度障害 薬物必要 高度障害 不能、おむつ使用
1.12.	Hearing	聴覚	0 - normal 1 - mildly affected 2 - moderately affected 3 - need hearing aid 4 - hearing loss	正常 軽度障害 補聴器不要 補聴器必要 補聴器でも聞こえない

Section 2		Motor function	運動機能	Score
2.1.	Facial expression	表情	0 - normal 1 - mildly affected 2 - apathetic 3 - drooling 4 - masked face	正常 やや乏しい 明らかに乏しい 開口、流涎 仮面様願望
2.2.	Involuntary movement	不随意運動	0 - none 1 - slight or infrequent 2 - moderate and intermittent 3 - severe or continuous 4 - severe and continuous	なし わずかに出現 中等度で間欠的 高度または持続的 高度かつ持続的
2.3.	Joint contracture	関節拘縮	0 - normal 1 - mild limitation 2 - moderate limitation 3 - marked limitation 4 - contracture in multiple joints	正常 軽度拘縮 中等度拘縮 高度拘縮 多関節拘縮
2.4.	Reflexes	反射	0 - normal 1 - slight diminished 2 - moderate diminished 3 - lost in some extremities 4 - totally lost	正常 軽度減弱 明らかに低下 一部消失 全消失
2.5.	Stand up	起立	0 - normal 1 - slight difficulty 2 - moderate impaired 3 - needs help 4 - impossible	正常 やや困難 手を使用 介助必要 不能
2.6.	Gait	歩行	0 - normal 1 - slight difficulty 2 - moderate impaired 3 - needs help 4 - impossible	正常 やや困難 時に介助 常時介助 不能

Section 3		Cognition	高次機能	Score
3.1.	Intellectual impairment	知的障害	0 - normal 1 - mildly affected 2 - moderately affected 3 - severely affected 4 - totally impaired	正常 軽度の障害、日常問題なし 中等度の適応障害 日常生活困難 日常生活の問題対応能力なし
3.2.	Motivation	意欲	0 - normal 1 - mildly affected 2 - restrict hobbies 3 - restrict daily activities 4 - unable to do any task	正常 気力が乏しい 興味が限定 日常に制限あり 無為

Total Score		Section 1 + Section 2 + Section 3	Score

Global Disability Scale		総合障害度
4.1 Global Disability Scale	全体的障害度	0 - normal 1 - mild impairment 2 - needs partial assistance 3 - moderate difficulty 4 - severe impairment 5 - bed ridden
		正常 障害はあるが自立 一部要介助 大半が要介助 ほとんど要介助 臥床状態

		色素性乾皮症皮膚障害重症度	皮膚症状skin manifestation	Score	
5.1.	chronic skin manifestation	慢性の皮膚症状	0 - none 1 - faint sparse pigmented spots 2 - numerous pigmented spots with dark color or seborrheic keratosis 3 - single skin cancer (including multiple actinic keratoses) 4 - skin cancers of 2 or more (except multiple actinic keratoses)	無しか有ってもごくわずか 軽微な色素斑が顔面を超えて散発 色調の濃い無数の色素斑が多発又は脂漏性角化症の発生 単発の皮膚悪性腫瘍(日光角化症含む) 2個以上の皮膚悪性腫瘍(ただし日光角化症の多発はscore3)	
5.2.	Acute skin manifestation	急性の皮膚症状	0 - never experienced 1 - faint erythema after 5 minutes of sun exposure 2 - severe erythema after 5 minutes of sun exposure 3 - severe erythematous swelling after 5 minutes of sun exposure 4 - erythematous swelling and blistering after 5 minutes of sun exposure	出現したことなし 5分の日光暴露で軽微の紅斑 5分の日光暴露で高度の紅斑 5分の日光暴露で高度の紅斑性浮腫 5分の日光暴露で紅斑性浮腫と水疱形成	

色素性乾皮症診療ガイドライン

色素性乾皮症診療ガイドライン改定委員会

森脇真一¹ 苅田典生² 林 雅晴³ 山下大介⁴
酒井良忠⁵ 錦織千佳子⁶

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には神経線維腫症 1 型、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⁾。前三疾患は母斑症の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、生涯厳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場合が多いため、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。

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。

- 1) 大阪医科大学皮膚科
- 2) 神戸大学大学院医学研究科神経内科学分野
- 3) 東京都医学総合研究所脳発達・神経再生研究分野
- 4) 神戸大学大学院医学研究科耳鼻咽喉科頭頸部外科学分野
- 5) 神戸大学大学院医学研究科リハビリテーション機能回復学分野
- 6) 神戸大学大学院医学研究科皮膚科学分野 (色素性乾皮症診療ガイドライン改定委員会委員長)

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 ₀) (J/m ²)
		光線過敏	皮膚癌 (BCC 初発平均年齢)			
A	XPA 9q34.1 (31kD)	+++	9.7	++	<5	0.4
B	XPB/ERCC3 2q21 (89kD)	++	+	~++	3~7	
C	XPC 3q25 (106kD)	++*	14.0	-	10~20	1.0
D	XPD/ERCC2 19q13.2 (87kD)	++	38.0	~++	20~50	0.77
E	DDB2 11q12-p11.2 (48kD)	+*	38.3	-	40~60	2.2~2.4
F	XPF 16p13.13 (126kD)	+	43.7	~+	10~20	1.7~2.2
G	ERCC5 13q33 (133kD)	++	32	~++	<5	0.6
V	POLH 6p21.1-6p12 (83kD)	+*	41.5	-	75~100	2.4~4.5

UDS : unscheduled DNA Synthesis 不定期 DNA 合成能
D₀ : 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

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)、バリエーション (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⁹⁷⁾。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 バリエーション型 (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

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

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 (XP-D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。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1,000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¹¹⁾。

XPの神経症状

本邦ではXP-Aのほぼ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XP-A群患児の場合, 平均的な発達は, 3.5カ月で定額, 6カ月で寝返り, 7カ月で座位, 12カ月でつかまり立ち, 15カ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ほぼ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¹²⁾。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¹³⁾, 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20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。稀ではあるが, 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の眼症状

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%), 角膜癍痕 (26%), 眼瞼外販 (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イ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) は日本人患者における XPA 遺伝子の創始者変異と考えられ、PCR 制限酵素断片長多型 (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。この方法では診断不可能な XP-A, 他群 XP については 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れら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 軽症型との鑑別には各種 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卵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、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、下腿の伸側には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

図 1 XP 診断フローチャート

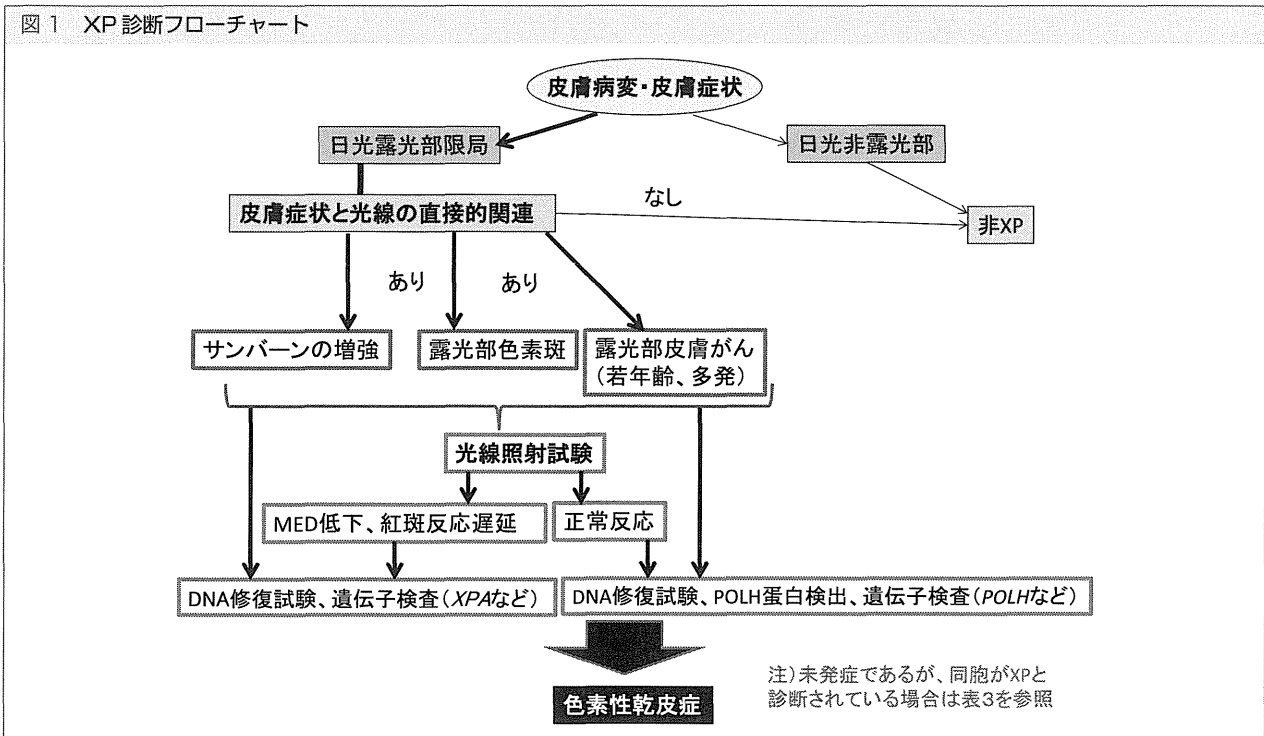


表 3 XP の新診断基準 (確定診断のためのガイドライン)

Definite, Probable を対象とする。

A 症状

- 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伴うこともある)
- 臨床的光線過敏の急性期症状 (日光曝露後の高度の日焼け) (注)
- 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) 皮膚外症状，検査所見
- 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，消滅するのに 10 日くらいかかるなど。

B 検査所見

- 末梢神経障害 (深部腱反射の低下，末梢神経伝導速度では感覚優位の軸索障害)
- 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)
- 患者細胞での紫外線致死感受性，または，カフェイン存在下での感受性増強
- 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

以下の疾患を鑑別する。
 ポルフィリン症，遺伝性対側性色素異常症

D 遺伝学的検査

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

<診断のカテゴリー>

definite XP :

- 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
- 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

- 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
- A 症状の 1, 2, 3, 全てを満たす場合

possible XP

- 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
- A 症状の 1, 2 の全てを満たす場合
- 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
- A 症状の 1, 2, 3, 4 のいずれかを満たし，同胞が XP と診断されている場合

表4 XP重症度の評価と分類

<p><重症度分類></p> <p>ステージ2以上を医療助成</p> <p>XP重症度評価のための指標</p> <p>皮膚症状 (D) スコア</p> <p>サンバーンの増強：0. なし, 3. あり</p> <p>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 (顔面全体に拡大), 3. 重度 (顔面の広い範囲に加えて頸, 肩にも拡大)</p> <p>皮膚がん：0. なし, 2. あり (単発), 3. あり (多発)</p> <p>皮膚外症状 (N) スコア</p> <p>聴力：0. 正常, 1. 低下 (補聴器なし), 3. 低下 (補聴器必要)</p> <p>移動：0. 障害なし, 2. 歩行障害, 3. 車いす, 4. ねたきり</p> <p>知的機能：0. 正常, 2. 障害あり, 3. 日常生活困難</p> <p>嚥下・呼吸機能：0. 正常, 2. 時にむせる, 3. 嚥下困難・呼吸困難, 4. 気管切開・胃瘻</p> <p>皮膚症状重症度</p> <p>D1 Dスコア0～2：early cutaneous XP</p> <p>D2 Dスコア3～5：pre-severe cutaneous XP</p> <p>D3 Dスコア6～：severe cutaneous XP</p> <p>皮膚外症状重症度</p> <p>N (0)：no neurological symptoms</p> <p>N1 Nスコア0：early neurological XP</p> <p>N2 Nスコア1～4：progressing neurological XP</p> <p>N3 Nスコア5～：advanced neurological XP</p> <p>XP重症度分類</p> <p>ステージ1：D1+N (0)</p> <p>ステージ2：D2+N (0) D1+N1</p> <p>ステージ3：D3+N (0) D1+N2 D2+N1</p> <p>ステージ4：any D+N3, D3+any N</p>
<p>※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。</p>

図2 XP確定診断後の患者フォロー

