

色素性乾皮症

Xero derma pigmentosum:XP

乾燥 皮膚 色素

通常より若年で露光部に皮膚がんを多発
半数以上の患者:異常に酷い日焼け
神経症状

日本における患者数:300-600人
22000人に1人

XP診断フローチャート

皮膚病変・皮膚症状

日光露光部限局

日光非露光部

皮膚症状と光線の直接的関連

なし

非XP

あり

サンバーンの増強

露光部色素斑

露光部皮膚がん
(若年齢、多発)

光線照射試験

MED低下、紅斑反応遅延

正常反応

DNA修復試験
遺伝子検査 (XPA など)

DNA修復試験、POLH蛋白検出、遺伝子検査
(POLHなど)

サンバーン増強型
(XP-A, B, D, F, G)

色素異常型 (XP-C, E, V)

色素性乾皮症

色素性乾皮症

Xeroderma Pigmentosum(XP)

相補性群	頻度(%)		UDS (%)	紫外線致死感受性(D ₀) (J/m ²)	皮膚症状			神経症状	
	全世界	日本			光線過敏	皮膚癌の初発平均年齢(歳)			
						BCC	SCC		MM
A	25	55	< 5	0.4	+++	9.7	9.1	10.2	++
B	稀	0	3~7		++				--~++
C	25	3.4	10~20	1.0	++	14.0	7.8	14.0	-
D	15								~++
E	稀	3.4	40~60	2.2~2.4	+	38.3	-	-	-
F	6	6.8	10~20	1.7~2.2	+	43.7	64	-	-
G	6	0.6	< 5	0.6	+	32	-	-	+
V	21						42	48.5	-

NER (nucleotide excision repair) の異常

損傷乗り越え機構の異常

UDS: Unscheduled DNA synthesis, 不定期DNA合成

BCC : 基底細胞癌 SCC : 有棘細胞癌 MM : 悪性黒色腫

錦織千佳子, 最新皮膚科学大系, DNA障害による皮膚障害, 2003
森脇真一, Visual Dermatology (3) 2, 2004 一部改変

色素性乾皮症(XP)患者の現況の把握

- 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調査研究

一次調査

対象 皮膚科研修指定病院 609施設

平成19, 20, 21年1月から12月に受診した患者

二次調査

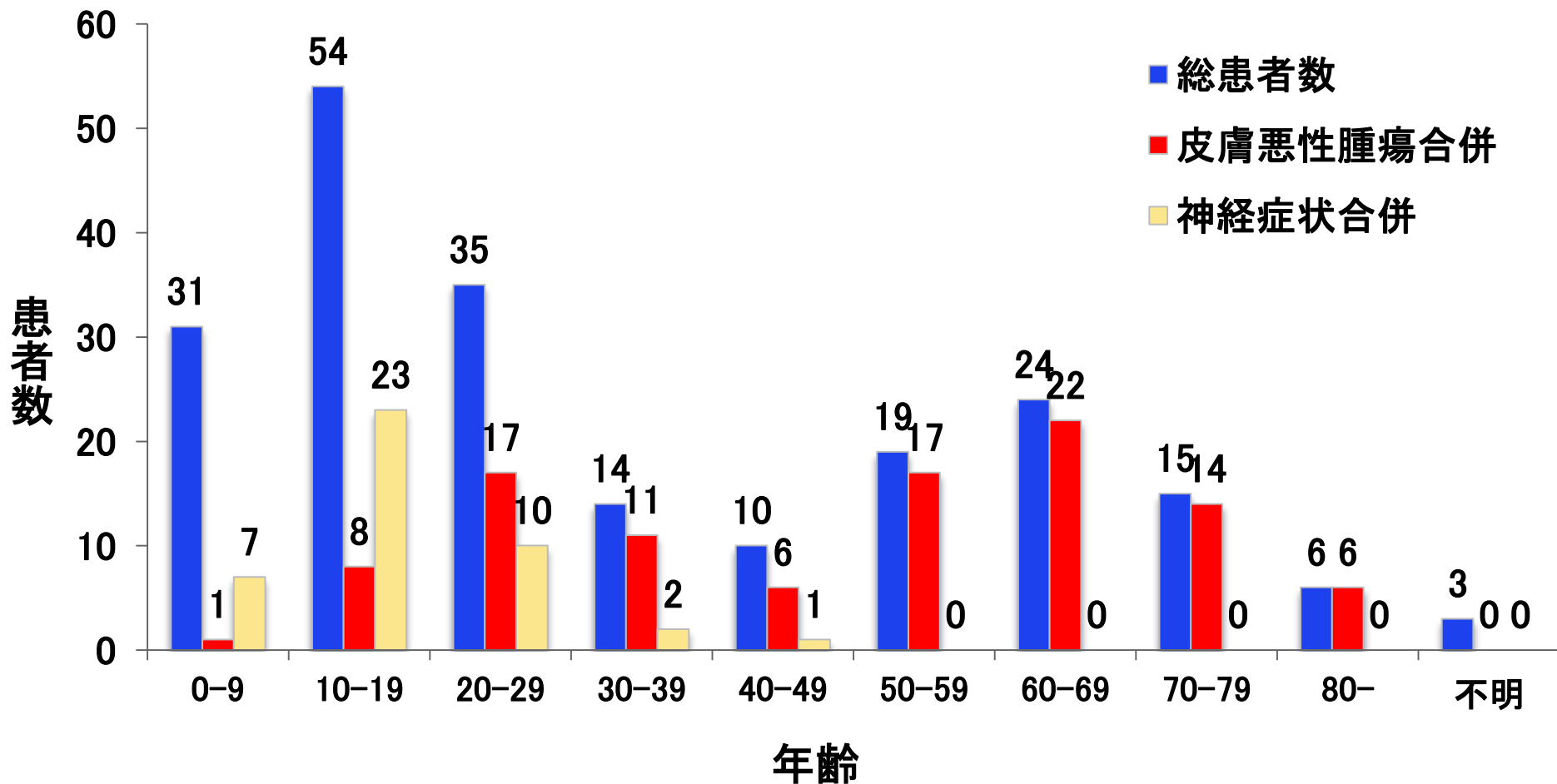
対象 一次調査にてXP患者有と回答した施設

平成19年1月から平成21年12月に受診した

XP患者259名

重複例を除く211名を解析の対象とした

年齢分布と皮膚悪性腫瘍、神経症状の合併



皮膚悪性腫瘍の平均初発年齢

以前との比較

今回のデータ

1988年の報告*)

相補 性群	患者 数	罹患 人数 合計	平均初発年齢(歳)			患者 数	罹患 人数 合計	平均初発年齢(歳)		
			BCC	SCC	MM			BCC	SCC	MM
A	86	23	13.2	19.8	20.5	121	41	9.3	8.2	7.5
C	1	0	-	-	-	8	7	14.0	7.8	14.0
D	9	7	39.8	53.0	-	6	4	44.0	42.5	-
F	3	1	42.0	-	-	12	3	45.4	64	-
V	32	24	44.7	55.9	54.2	87	40	41.5	42.0	46.8

BCC:基底細胞癌、SCC:有棘細胞癌、MM:悪性黒色腫

*)佐藤吉昭、錦織千佳子 皮膚病診療:10(1);22-27,1988

神戸大学XP症例

A群 皮膚がんと診断時年齢

診断時年齢	人数	男	女	平均年齢	診断平均	皮膚がん発生患者	%	MM	BCC	SCC
1歳以上	24	10	14	15.5	1.9	5	20.8	1	4	2
1歳未満	17	11	6	13	0	1	5.8	0	1	0

診断が遅れると皮膚がんが増える傾向



確実な診断によって遮光に差が出る？

XPの診療指針

a) 遮光指導

b) 皮膚と眼科の定期検診

- 皮膚科は皮膚がんが生じる迄は年に1-2回、皮膚がんが生じ始めてからは年に3-6回、
- 眼科は年に1回

c) 皮膚がんの治療

- 早期発見早期治療が原則。臨床像、ダーモスコピーの所見を参考にしながらトレパンで生検を兼ねて切除するのが現実的かつ確実な治療法。
- 小さいものは液体窒素、5FU軟膏塗布、ベセルナクリーム塗布も有用。
- 既に大きくなってしまった皮膚がんは麻酔の上、外科的に切除、必要に応じて植皮。

d) 神経学的診療

- 聴力検査、神経学的検査を幼少時期には年に1度程度定期的検診を受ける。
- 神経症状の対症療法、残された神経機能の維持を進める診療手段、リハビリテーションなどの最適化が求められる。
- 10代の終わりになると、夜間の無呼吸、誤嚥性肺炎が起こる事が有り、気管切開、胃ろう造設を行なうことが多い。

日常の遮光対策

- 遮光はサンスクリーン塗布と遮光服等、複数の手段を組み合わせる。
- 日照時間帯の戸外活動は原則禁止。
- 外出時にはつば広の帽子、長袖、長ズボンを着用。露出部にはサンスクリーンを塗布。日照時の外出が必要な学童では、遮光フィルムで作った遮光ガウンの着用。
- 口唇も露光部で、光防御効果のあるリップクリームを用いる。
- 目も横からの光もカットできるような紫外線防御効果のある眼鏡をかける。
- 色つきのサングラスは散瞳を引き起こすので逆効果。
- 部屋、車の窓ガラスに遮光フィルムを貼る。遮光の性能はまちまち。確認を！
- サンスクリーンはSPF30以上のものを、規定の量を塗布し、2時間置きに塗り直す。
- 保育園、学校でのXP患児に対する遮光対策は、地方自治体によりかなり対応が異なるので、入園、入学の2-3年前から、関係部署と綿密に相談。
- サンスクリーンは光線過敏症患者が用いる場合も化粧品の扱い、保険の適応はない。
(地方自治体によっては補助有り。)
- 紫外線の線量測定器械は探子によってどの波長の紫外線を測定できるかが異なる。同じ波長域であっても測定精度はメーカー間の開きが大きい(10倍程度)。→ 測定値を過信するのは危険。上記の遮光の原則を守るのが重要。

紫外線強度計
UVR-2
UV RADIOMETER

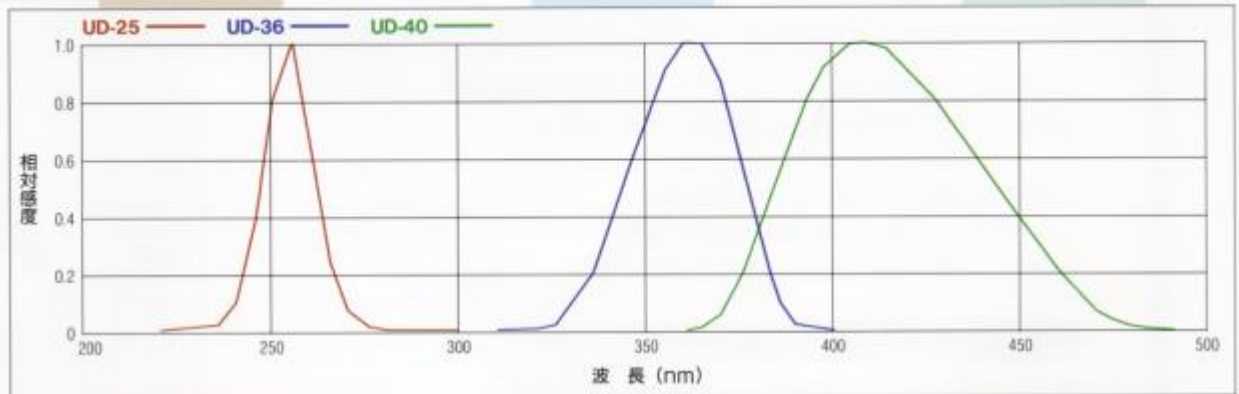
UVR-2は優れた操作性と拡張性を備えたハンディタイプの紫外線強度計です。高感度の受光部は波長域の異なる3タイプを用意。用途にあわせて選択できます。また、多彩な測定を実現するキーボードユニットなど、豊富なアクセサリーでシステムアップが図れます。充実のラインナップで機能と応用範囲がさらに広がり、紫外線殺菌ランプの測定、光化学反応光量測定、フォトレジスト光量測定、高分子関係劣化試験測定等、幅広い分野で威力を発揮します。



紫外線線量の測定

プローブ(探子)

感度特性



■ UD-25 (220~300nm)



X

■ UD-36 (310~400nm)



○

■ UD-40 (360~480nm)



X

様々な紫外線カット商品はあるけど。。。。

実用新案登録第3117719号
UVバックシェイドカバー

① 帽子の裏面にカバーを貼ります。
② カバーの裏面に汗拭きシートを貼ります。
③ カバーの裏面に汗拭きシートを貼ります。
④ カバーの裏面に汗拭きシートを貼ります。

材質/ポリエステル100%
サイズ/フリー

洗濯方法: 手洗い、30度以下、漂白剤不可、乾燥機不可、アイロン不可

株式会社 ザーグ
TEL: 0515-22-1411
K.WO.2028
中国製

UVバックシェイドカバー
お肌の天敵あなたの首筋を紫外線から守ります。

スポーツからレジャーまで対応できます。

- スポーツ (ゴルフ・テニス)
- ガーデニング
- フィッシング
- 野外スポーツ観戦

実用新案登録第3117719号

SUNVEIL SUNWEAR は
紫外線を最大97%カット
超軽量ウェア
着たまま泳げる

＜サンベイルサンウェアの5つの特徴＞

- カナダ特許生着登録・医療用衣類
- UVカット率最大97% ●涼しい
- ウェア最大・約350g ●着たまま泳げる

株式会社 エム・アイ・シー TEL: 03-6788-0538
http://www.mic-messe.com/
http://www.rakuten.co.jp/messe/

The Award Winning "Sunscreen that Never Wears Off!"

The Pioneer of Ultraviolet & Infrared Lab-Tested Sun Protective Apparel.

1.800.565.0585
www.sunveil.com

Since 1986, we've been at the forefront of UV/Protective Textile Technology - Great for Bugz Too!

As a long leader in Sun-Protective Apparel, our fabric has been developed by scientists to be the world's most advanced for women and men's protective clothing. It's called "Sun-Protective". What does that mean? "Invisible" is a great word. UV blocking chemicals and antimicrobial fabric technology. Our patented fabric technology is superior to other "invisible" sun-protective fabrics. It's called "Sun-Protective". And it's called "Invisible".

1.800.565.0585
www.sunveil.com

NO MORE WORRY about applying the "right amount of Sun-Block". Put this on and forget about the Sun. SUNVEIL SUNWEAR™ The leading answer to No Fuss, No Mess, Sunsmart Skin Care for the Entire Family!

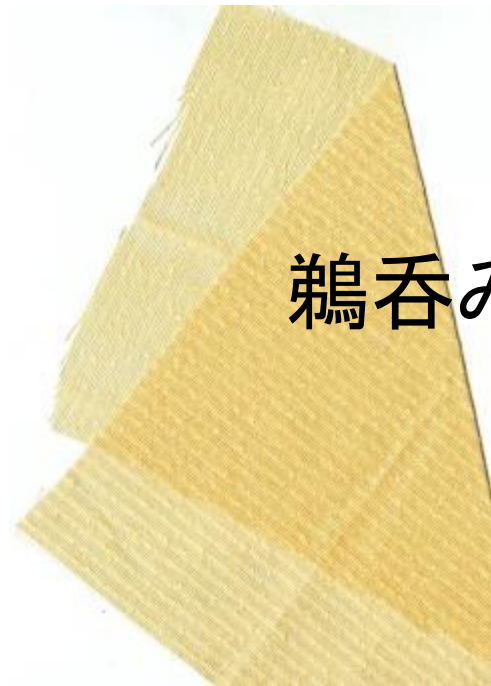
SUNWEAR CARE INSTRUCTIONS

- **SUNWEAR:** Close Velcro cuffs to avoid catching fabric. Hand or Machine (up to 120°C) wash in hot water, using a good strong detergent. Liquid fabric softener is recommended. Hang to dry. No ironing required, but may be applied if an iron is used using a low temperature setting.
- **SKITS:** Hand wash only with a good strong detergent in warm water. Dry-dry only. (For "Optima" Hat Skits: WASH only. Please refer to additional maintenance instructions on labeled shirt product.)

DO NOT USE CHLORINE BLEACH. DO NOT DRY CLEAN.

Visit: www.sunveil.com for more news and exciting updates & information!

QUESTIONS or COMMENTS?
Call Toll-Free from Canada & USA:
1.800.565.0585
or Email us: suninfo@sunveil.com



鵜呑みは危険

各製品使用後の紫外線カット率

上段 mW/cm²

中段 J/m²/sec

下段 カット率(%)

光源	UVA	BB-UVB	NB-UVB	
	Toshiba FL20S・BL/DMR (ピーク365nm)	Toshiba FL32S・E30/DMR (ピーク305nm)	Philps TL20W/01 RS (ピーク311nm)	
測定器	UV-Radiometer UVR-305/365・D	UV-Radiometer UVR-305/365・D	UV-Radiometer UVR-305/365・D	Model IL1400A
Probeのピーク	365nm	305nm	305nm	311nm
フィルターなし	4.87	0.56	1.87	1.95
	48.70	5.6	18.7	19.5
	0	0	0	0
フィルター A	0.09	0.00	0.00	0.30
	0.90	0.00	0.00	3.00
	98	100	100	85
フィルター B	0.10	0.00	0.00	0.30
	1.00	0.00	0.00	3.00
	98	100	100	85
フィルター(市販)	0.11	0.00	0.00	0.30
	1.10	0.00	0.00	3.00
	98	100	100	85
つくしんぼ	0.12	0.00	0.00	0.40
	1.20	0.00	0.00	4.00
	98	100	100	80
UVバックシェイドカバー	0.99	0.06	0.22	0.24
	9.90	0.60	2.20	2.40
	80	90	88	88
Sunveil Sunwear	2.30	0.21	0.70	0.65
	23.00	2.10	7.00	6.50
	53	62	63	33

実施計画審査申請書

審査結果通知書

2008年～：色素性乾皮症の遺伝子診断の

先進医療承認

神戸大学大学院医学系研究科長 殿

申請者
所 属 皮膚科
職 名 教授
氏 名 鉦織 千佳子 印

神戸大学大学院医学系研究科長

守 殿 貞 夫



1. 研究課題 光線過敏症状を示す遺伝性疾患の早期診断と予後の推定

2. 研究者 氏 名 所 属 職 名
 実施責任者 鉦織 千佳子 皮膚科 教授
 共同研究者 石野 未樹 皮膚科 大学院生

3. 研究の概要 (実施計画書及び参考資料を添付すること。)
 色素性乾皮症 (xeroderma pigmentosum: XP) は紫外線によって生じる DNA 損傷を修復することができないために若年より露光部に皮膚癌を発症する高発癌性遺伝性疾患で、A から G 群と V 群の8つの型が知られており、各型で皮膚症状の重症度、神経症状の有無などに特徴がある。日本では最も重症の A 群と、遅発性に発症する V 群が多い。近年の研究により A 群においては、遺伝子の変異の場所以によりある型と型が判別できることが示されている。XP と鑑別すべきものに光線過敏性は A 群のもの、色素性乾皮症とは異なるコケイン症候群、UV 症候群などの遺伝性疾患も知られている。正しい診断をくだし、早期より適切な生活指導を行うことで発がんのリスクを回避でき、神経症状に対してある程度の予測できることは患者と家族にとって重要である。光線過敏を示す疾患に対し、適切な患者指導を行えるよう正確な診断をくだすための検査を行うのが本試験の目的である。

研 究 課 題 光線過敏症状を示す遺伝性疾患の早期診断と予後の推定

上記の実施計画について、審査の結果、下記のとおり判定したので通知します。

研究科長 氏名 必用 神戸大学大学院医学系研究科 教授 守 殿 貞 夫 印

2012年～：色素性乾皮症の遺伝子診断が
保健適応 (4320点)

判 定	承 認

2015年7月～：色素性乾皮症が指定難病に

まとめと今後の課題

XPの現況

- 皮膚悪性腫瘍の平均初発年齢は高齢化(改善)した
皮膚悪性腫瘍は早期診断により防ぎうる。
- **入院手術によるADL低下**にも注意が必要。
→皮膚がん発症予防は入院手術を回避する面からも重要
- 神経症状の改善は達成できていないが、平均寿命は延びている。
- XPの遺伝子診断が保険適応となった
- XPが指定難病に加えられた。→重症度分類による医療費補助

XPの今後の課題

- 治療法の開発
- 行政への働きかけと社会の理解
サンスクリーン、遮光フィルムの補助、ビタミンD3のサプリ
神経症状を伴わない患者での就労支援(職場の理解 etc)

XP-Aの神経障害の原因について

XP-の神経障害は、中枢から末梢までの神経組織の全域におよび、症状は易転倒、歩行障害、難聴、知的障害から最終的には20歳前後で寝たきりとなる。

XP-Aの神経細胞障害の原因は不明であるが、酸化ストレス説が提唱されている。

Weissman L et al. DNA repair, mitochondria, and neurodegeneration. *Neuroscience* 145, 1318–1329, 2007

実際に、XP-Aの剖検脳において、酸化ストレスマーカーである8-OHGや8-OHdGが証明されている。

Hayashi M et al. Oxidative nucleotide damage and superoxide dismutase expression in the brains of xeroderma pigmentosum group A and Cockayne syndrome. *Brain Dev.* 2005,27:34-8.

XP-A患者における年齢と重症度スコア 相関係数

(n=49)

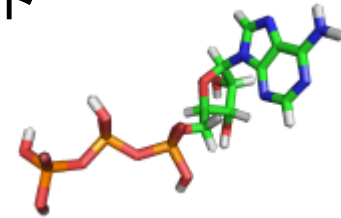
Section 1. 日常生活動作	
会話	0.5913
嚥下	0.7087
呼吸	0.6684
食事	0.525
書字	0.1898
更衣	0.4102
入浴	0.3409
寝返り	0.6372
転倒	0.1157
排尿	0.4916
排便	0.5261
聴覚	0.2825
section 1 の小計	0.5581

Section 2 運動機能	
articulation	0.6977
表情	0.6691
不随意運動	0.3732
関節拘縮	0.4935
反射	0.315
起立	0.6177
歩行	0.6244
section 2 の小計	0.5835
Section 3. 高次機能	
知的障害	0.6379
意欲	0.7511
section 3 の小計	0.6658
Total	
総合障害度	0.671
合計	0.6068

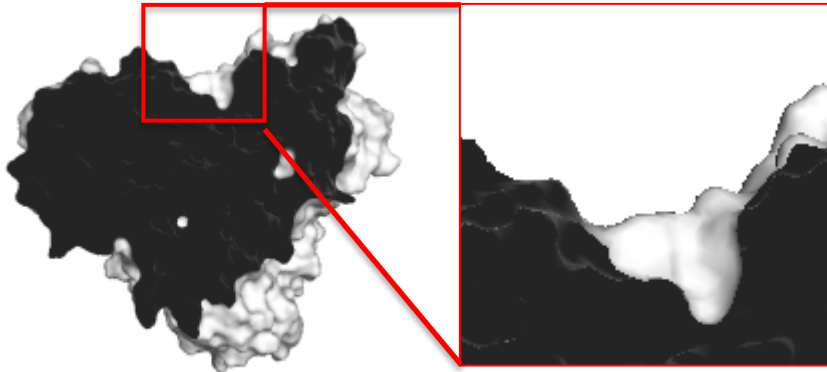
XP-D治療薬の分子シミュレーション解析

今年度以降の目標

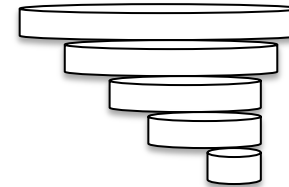
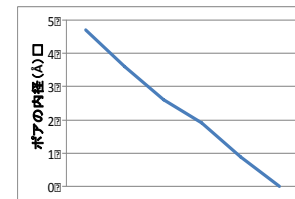
1. スパコン京を用いたXPDタンパクとATP結合ポケットのサイズ解析系の確立
2. ATPのドッキング解析系の段階的自動化
3. 治療薬の候補分子の探索法の開発



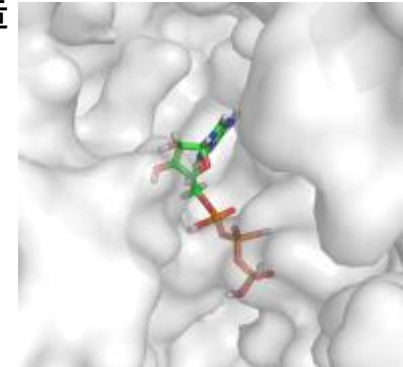
ATPの立体構造



XPDのATP結合ポケット
(断面図)



結合ポケット内径の解析
と体積の解析



確立したATPのドッキング解析系を用いて、分子間相互作用の面からATP結合能を回復させる物質を計算上でスクリーニングする

International Symposium on Xeroderma Pigmentosum and Related Diseases : Disorders of DNA Damage Response -Bench to Bedside-

Organized by Japan Intractable Diseases Research Foundation

March 5(Wed)~7(Fri), 2014

Kobe International Conference Center, Kobe, Japan

**Our goal is to find the way to
treat the patients!**

