

## 色素性乾皮症診療ガイドラインの策定と患者解析

研究分担者 森脇 真一 大阪医科大学皮膚科

### 研究要旨

色素性乾皮症（XP）診療に関わすべての医師の日常臨床に役立つ各診療科横断的な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た。このXP診断基準、重症度分類は新たな難病行政の施行のため厚生労働省HPにて公開された。また同診療ガイドラインは日本皮膚科学会でも承認され出版された。また分担研究者が平成10年に立ち上げこれまで行ってきた、新たに紹介されたXP疑い患者の解析を行うXP診断センターを平成26～28年度も維持し、同センターにて3年間で計56例の解析を行い15例のXPを確定した（5例は解析中）。その診断過程で得られた患者情報（沖縄県離島住民、XPD遺伝子エクソン19のc. g1833T変異（p. R601L）ホモに持つ皮膚型XP）から、当該離島地域において新規XPD創始者効果がみられることが判明した。

### 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。XPは現在指定難病であり小児慢性疾患でもあるが、平成26年当時は実質的に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。また厚生労働省が新たな難病行政を展開する上で、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、我々は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。

また平成26～28年度年度もこれまで同様にXP診断センターを維持しており、全国から紹介されてくるXP疑い患者の確定診断、詳細な患者情報の解析・蓄積、XPに関わる遺伝型・表現型関連の検討を行った。

このXP診断センターを維持する過程において、XP-A以外にも、特に本州から遠方で面積の狭い離島において、XP-D群の創始者効果（XPD遺伝子のエクソン19のc. g1833T変異（p. R601L））を示唆する2家系を同定した。これらの2家系のXPは皮膚型であり、神経症状を合併しないタイプである。この離島では古代から、本州との交流が盛んではなく島内結婚が多かったため島内にXPD変異が蓄積してきたものとの仮説を立て、この離島の

現地調査、住民皮膚科健診を実施した。

### B. 研究方法

研究分担者が平成10年から維持しているXP診断センターにて確定診断した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診療ガイドライン原案を作成した。その後何度も研究班内でブラッシュアップを重ね、日本皮膚科学会において得られたパブリックコメントを参考に最終版を策定し、難病センターHP、日本皮膚科学会雑誌にて公開した。

平成26年度から3年間もこれまで同様にXP診断センターを維持し、分子遺伝学的解析を用いてXP確定診断を行った。XPD創始者効果の検討のために、琉球大学皮膚科、沖縄県の保健所の協力を得て当該離島へ現地調査に赴き、聞き取り調査、光老化の進行や皮膚癌の有無のチェックのための住民皮膚科健診などを実施した。

（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、琉球大学医学部倫理委員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

まず XP 診断基準、重症度分類を明確に作成し、これらを含む XP 診療ガイドライン私案を多くの臨床科の医師で構成される研究班内でブラッシュアップしたのち、日本皮膚科学会、厚生労働省へ提出し承認された。この結果は難病センター HP、日本皮膚科学会にて公開済である。同診療ガイドラインの英語版も作成済で現在投稿中である。

XP 診断センターでは 3 年間で 56 例の検査依頼があり、15 例の XP を確定した (5 例は解析中)。この診断過程で沖縄県のある離島において同じ変異 (XPD 遺伝子の c.g1833T ホモ変異 (p.R601L)) をもつ皮膚型 XP-D 群の 2 家系が確認された。同島ではまだ解析中は少ないが保因者頻度が 1/3 と異常に高いことが判明した。この結果は同島では XPD に関して創始者効果が存在していることを示唆するものである。

### D. 考察

この XP 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けた。沖縄県離島の XPD 創始者効果の確認は、本州 XPA 創始者効果の発見に次ぐもので、人類遺伝学的にも、皮膚癌予防という公衆衛生的にも重要な知見であると考えられる。

### 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。

本邦 XP では XP-A 群 ((XPA 遺伝子の IVS-1G>C ホモ変異)) 以外にも、特に本土から遠方で面積の狭い、最近まで本州と行き来の多くなかった離島において、XP-D 群の創始者効果 (XPD 遺伝子の c.g1833T 変異 (p.R601L)) が確認できた。この変異をもつ XP 患者は皮膚型であるため、重篤な神経症状の合併はないが、加齢にしたがい顔面な

どの露光部皮膚に皮膚悪性腫瘍が次々と出現するリスクがきわめて高いものと考えられる。皮膚癌の早期発見、紫外線防御による皮膚癌の予防のため、この島での色素異常などの XP 症状、皮膚癌の有無のスクリーニング目的とした定期的な住民健診、さらなる皮膚科学的な啓蒙活動が必要である。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

(1) 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

(2) 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 Clinical Nutrition 69:693-6, 2015

(3) Tofuku Y, Nobeyama Y, Kamide K, Moriwaki S, Hidemi Nakagawa H Xeroderma pigmentosum complementation group F: report of a case and review of Japanese patients. J Dermatol 42:897-9, 2015.

(4) Moriwaki S Human DNA repair disorders in dermatology: A historical perspective, current concepts and new in-sight Review, J Derm Sci 81:77-84, 2016

(5) Kondo D, Noguchi A, Tamura H, Tsuchida S, Takahashi I, Kubota H, Yano T, Oyama C, Sawaishi Y, Moriwaki S, Takahashi T Elevated urinary levels of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in a Japanese child of xeroderma pigmentosum/Cockayne syndrome complex with Infantile onset of nephrotic syndrome Tohoku J Exp Med 239:231-5, 2016

(6) 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 Suppl 3:28-33, 2016.

(7) Imafuku K, Hata H, Yanagi T, Kitamura S, Inamura Y, Nishimura M, Kitamura S, Moriwaki S, Shimizu H Multiple skin cancers in patients with mycosis fungoides after long-term ultra-violet phototherapy. Clin Exp

Dermatol, in press.

(8) Moriwaki S Prenatal diagnosis of xeroderma pigmentosum group A, DNA repair disorders --clinical and molecular aspects- (ed. Nishigori C, Sugawara K), Springer, Japan, in press.

(9) Terada A, Tanizaki H, Aoshima M, Tokura Y and Moriwaki S Lichen planus-like keratosis emerging in a pediatric case of xeroderma pigmentosum group A. J Dermatol, in press.

(10) Takahashi Y, Endo Y, Kusaka A, Nakamura S, Nakazawa Y, Ogi T, Arao Y, Furue M, Moriwaki S An XPA gene splicing mutation resulting in trace protein expression in an elderly xeroderma pigmentosum group A patient without neurological abnormalities. Br J Dermatol, in press.

(邦文)

(1) 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

(2) 森脇真一 小児光線過敏症の QI J Visual Dermatology 1176-7, 2014

(3) 森脇真一 皮膚科領域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

(5) 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, 福井次矢, 高木誠, 小室一成編 (医学書院) 2015. 1

(6) 森脇真一 トピック UDS、ポルフィリアなど p59-60 定番・外来皮膚科検査法のすべて 2015 (文光堂)

(7) 森脇真一 小児の光線過敏症 実践 こども皮膚科外来 (増大号) Monthly Book Derma 236:89-95, 2015

(8) 森脇真一 色素性乾皮症とその類縁疾患 家族性腫瘍学-家族性腫瘍の最新研究動向 日本臨床増刊号 p257-262 (2015)

(9) 森脇真一 可視光のアンチエイジング効果 p45-50 光老化科学の最前線 (シーエムシー出版) (前田憲寿 監修) (2015)

(10) 森脇真一 光線過敏症 今日の小児治療指針 (水口雅, 市橋光, 崎山弘 総編集) p837-838, 第 16 版 (医学書院) 2015. 7

(11) 森脇真一, 荻田典生, 林 雅晴, 酒井良忠, 錦織千佳子 色素性乾皮症の診療ガイドライン 日本皮膚科学会雑誌 125:2013-22, 2015

(12) 森脇真一 小児の光線過敏症 こどもの皮膚を診る 小児内科 48: 594-597, 2016

(13) 森脇真一 光線過敏症 JMEDIJ 治療法便覧 2016～私の治療～ (猿田享男, 北村惣一郎 総監修) (日本医事新報社) 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) 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)

(8) 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)

(9) Moriwaki S Genotype phenotype correlation in Japanese xeroderma pigmentosum patients The 7th Asia Oceania Conference of Photobiology Nov.16, 2015 (Taipei)

(10) Shimizuhiro C, Yokota H, Otsuka A, Nonomura Y, Moriwaki S, Yoshida Y, Miyachi Y, Yamanaka S, Kabashima K Treating and understanding the pathology of xeroderma pigmentosum using induced pluripotent stem cells (iPS) cells. Recent Advances in Intractable Skin Diseases JSID-Asia-Oceania Forum (JAOF) Dec.13, 2015 (Okayama)

(11) Hirakawa Y, Tanizaki H, Futaki S, Maemura K, and Moriwaki S Analysis of acute UVB reaction on basement membrane of the skin using a 3-D cultured human skin model. Asia-Pacific Combined Dermatology Research Conference 2016 Aug.25-28, 2016 (Noosa, Australia)

(12) Otsuka T, Tanizaki H, Kurokawa T, Nakamura A, and Moriwaki S Decreased repair function of radiation-induced DNA damage on cultured fibroblasts derived from patients with xeroderma pigmentosum variant type. European Society for Dermatological Research 46th Annual Meeting Sept.7-10, 2016 (Munich, Germany)

(13) Moriwaki S Proposal on the establishment of clinical guidelines for the diagnosis and management of xeroderma pigmentosum and Cockayne syndrome in Japan Workshop 10th Asian Dermatological Congress Sept.15, 2016 (Mumbai, India)

(14) Otsuka T, Tanizaki H, Kurokawa T, Moriwaki S, Nakamura A Decreased repair function of radiation-induced DNA damage on cultured fibroblasts derived from patients with xeroderma pigmentosum variant. The 41st Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology Dec. 9, 2016 (Sendai).

(1) 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)

(2) 森脇真一 新たな指定難病：色素性乾皮症、コケイン症候群～最近の話題 第4回光皮膚科学研究会 平成27年5月16日(新大阪)

(3) 中尾有衣子、吉川裕章、兪明寿、黒川晃夫、森脇真一 著明な発育障害、てんかんを合併したXP-Aの1例 第4回光皮膚科学研究会 平成27年5月16日(新大阪)

(4) 二宮悠紀子、穀内康人、黒川晃夫、森脇真一、中野創 X連鎖性優性プロトポルフィリン症：本邦最初の報告例 第4回光皮膚科学研究会 平成27年5月16日(新大阪)

(5) 山口さやか、園崎哲、高橋健造、森脇真一、上里博 色素性乾皮症D群の1家系3症例 第4回光皮膚科学研究会 平成27年5月16日(新大阪)

(6) 森脇真一 光線過敏症：オーバービュー 教育講演8 第114回日本皮膚科学会総会 平成27年5月29日(横浜)

(7) 森脇真一 日に当たれない小児難病：色素性乾皮症とコケイン症候群～小児慢性特定疾患治療研究事業への期待 イブニングセミナー10 第114回日本皮膚科学会総会 平成27年5月29日(横浜)

(8) 二宮悠紀子、穀内康人、黒川晃夫、森脇真一、中野創 X連鎖性優性プロトポルフィリン症：本邦最初の報告例 第108回近畿皮膚科集談会 平成27年7月12日(大阪)

(9) 森脇真一 コケイン症候群とトリコチオディストロフィー シンポジウム1「光と難病」 第37回日本光医学光生物学会(宮崎) 平成27年7月24日(宮崎)

(10) 青島正浩、伊藤泰介、戸倉新樹、彦谷明子、森脇真一 白内障を伴った色素性乾皮症D群の小児例 第37回日本光医学光生物学会(宮崎) 平成27年7月24日(宮崎)

(11) 森脇真一 色素性乾皮症の診療ガイドライン2015 シンポジウム4「皮膚科領域の小児慢性特定疾病」 第39回日本小児皮膚科学会 平成27年7月19日(鹿児島)

(12) 川本祥子、木戸滋子、田村和朗、巽純子、森脇真一 X連鎖性優性プロトポルフィリン症の遺伝カウンセリング 第60回日本人類遺伝学会 平成27年10月14日(東京)

(13) 森脇真一 色素性乾皮症 BRUSHUP 「光線過敏症」、第66回日本皮膚科学会中部支部学術大会 平成27年11月1日(神戸)

(14) 中尾有衣子、吉川裕章、兪明寿、黒川晃夫、荒木敦、吉岡晃、森脇真一 著明な発育・発達、てんかんを合併した色素性乾皮症A群の1例 第66回日本皮膚科学会中部支部学術大会 平成27

年 10 月 31 日 (神戸)

(15) 森脇真一 光線過敏症 教育講習会 (必須コース) 第 115 回日本皮膚科学会総会・学術大会  
平成 28 年 6 月 5 日 (京都)

(16) 森脇真一 夏の紫外線対策 NHK 今日の健康  
平成 28 年 6 月 16、23 日

(17) 寺田葵衣、谷崎英昭、黒川晃夫、青島正浩、戸倉新樹、森脇真一 扁平苔癬様角化症を合併した色素性乾皮症 A 群の小児例 第 38 回日本光医学光生物学会 平成 28 年 7 月 23 日 (京都)

(18) 森脇真一 太陽紫外線による皮膚の老化と発がんの分子機構：最近の考え方 シンポジウム 3 「サンスクリーン剤について考える」 第 34 回日本美容皮膚科学会 平成 28 年 8 月 6 日 (東京)

(19) 森脇真一 知っておくべき光線過敏症—診断と対策— 日本皮膚科学会第 131 回山陰・第 27 回島根合同開催地方会 平成 28 年 8 月 28 日 (米子)

(20) 森脇真一 紫外線、可視光線、赤外線 of 皮膚への作用と光老化の病態 光老化を科学する光の基礎知識から最新のサンケア商品まで 日本化粧品学会第 41 回教育セミナー 平成 28 年 10 月 14 日 (東京)

(21) 森脇真一 色素性乾皮症 平成 28 年度日本皮膚科学東京支部企画研修講習会 平成 29 年 2 月 12 日 (横浜)

#### 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