

色素性乾皮症とコケイン症候群の歯科医療の調査研究

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

色素性乾皮症の歯科・整形外科医療の現状調査と診療ガイドライン作成の試み

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 客員研究員

研究要旨

色素性乾皮症（XP）患者において、神経症状に関連した歯科分野、整形外科分野の合併症に関する診療ガイドライン作成を目指して調査研究を進めた。平成26年度、全国の大学歯学部、日本小児総合医療施設協議会に所属する医療機関の歯科・口腔外科を対象とした全国調査を企画したが、共同研究機関での倫理審査委員会で承認が得られず、調査を実施できなかった。平成27年度、歯科医療機関を対象とした全国調査のpilot studyとして、家族会の協力を得てアンケート調査を行った。A群XP（XP-A）患者9例（4～29歳）では10歳以上で食事のむせがみられ、20歳以上で経管栄養が開始されたが、歯科的問題の発生頻度は低かった。CS患者14例（1～25歳）では食事のむせはXP-A患者より少なく、年長でも経口摂取が試みられていた。約2/3で定期的歯科受診が行われ、う歯や歯列不正も高率にみられたが、唾液減少や口内炎の発生頻度は低かった。平成28年度、家族会アンケート調査結果を学会発表するとともに、口腔衛生的介入を行った27歳男性XP-A患者での経験も学会発表し、経口摂取不可に伴い生じた歯列不正の矯正が嚥下・口腔機能の改善につながることを明らかにした。同時に日本でのXPの整形外科・リハビリテーション医療の実態を把握するため、「色素性乾皮症の整形外科・リハビリテーション医療の調査研究」を企画・準備し、倫理審査委員会の承認を受けた。

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 : XP-A）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・CS 患者では歯科医療、整形外科医療、全身麻酔に関連した問題を高頻度に合併するが、詳細は明らかになっていない。XP-A 患者において、神経症状に関連した歯科分野、整形外科分野の合併症に関する診療ガイドライン作成を目指して、調査研究を行った。

B. 研究方法

【平成 26 年度】： 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の指導を受けて、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、日本小児総合医療施設協議会に所属する 31 小児医療機関の歯科または口腔外科の診療科長を対象とした全国調査を企画した。

【平成 27 年度】： 平成 26 年度に計画した医療

機関を対象とした全国調査は 2014 年 12 月 5 日、都医学研倫理委員会の承認を得たが、共同研究機関（東京医科歯科大学）での倫理審査が滞ってしまったため、pilot study として家族会の協力を得て、XP-A と CS 患者に関するアンケート調査を実施した。XP-A に関しては東日本を中心とした患者家族会「ひまわりの会」（2015 年 4 月）、CS に関しては「日本コケイン症候群ネットワーク」（2014 年 11～12 月）を対象に調査を実施した。研究の趣旨・利点・不利益、個人情報・匿名化、研究同意の撤回などを説明した後、神経障害、食事・栄養摂取、歯科・口腔問題に関する情報を収集し解析した。

【平成 28 年度】： 歯科・口腔衛生問題に関する研究成果（家族会調査、症例など）を学会報告するとともに、「色素性乾皮症の整形外科・リハビリテーション医療の調査研究」を企画・準備を進めた。

（倫理面への配慮）

歯科医療の調査研究に関しては、上記の通り、2014 年 12 月都医学研の倫理委員会の承認（番号 14-38）を受けた。さらに C.結果（3）記載のごとく、今回の家族会の協力を得たアンケート調査に関しても、「色素性乾皮症の整形外科・リハ

ビリテーション医療の調査研究」実施主体である東京北医療センターで倫理審査を申請し、その承認を受けた（番号 169）。

C. 研究結果

【平成 26 年度】： 全国の歯科医療機関を対象とした調査を計画した。最近 5 年間における 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。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、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してもらい、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。2014 年 12 月 5 日都医学研倫理委員会の承認を得た（番号 14-38）。しかし、共同研究機関（東京医科歯科大学）での倫理審査委員会では、対象患者が少なく調査の意義にも疑義が出され、承認を得られなかった。そのため、本調査を実施することができなかった。

【平成 27 年度】 1) XP-A 患者 9 例（4～29 歳・平均 14.3 歳／男 5 名・女 4 名）、CS 患者 14 例（1～25 歳・同 11.6 歳／男 7 名・女 7 名／4 同胞例）の情報が集まった。2) XP-A 患者（表 1）では年齢が長じるにつれ神経障害が重症化し、10 歳以上で食事中のむせがみられ、20 歳以上で経管栄養が開始された。歯科受診は定期的ではなく、歯科・口腔問題の発生頻度も低かった（う歯 2 例、顎関節脱臼 1 例、歯列不正 1 例）。3) CS 患者（表 2）では幼少期より神経障害の合併がみられたが、食事中のむせは XP-A 患者より少なく、年長でも経口摂取が試みられていた。約 2/3 で定期的な歯科受診が行われ、う歯や歯列不正も高率にみられたが、唾液減少や口内炎の発生頻度は低かった。

【平成 28 年度】： （1）歯科・口腔衛生問題の患者家族会調査結果（2015 年度成果）を、林が第 58 回日本小児神経学会学術集会（2016 年 6 月 8 日）で「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」として口演発表した。年齢が長じるにつれ神経障害が重症化し、10 歳以上で食事中のむせがみられ、20 歳以上で経管栄養が開始された。歯科受診は定期的ではなく、歯科・口腔問題の発生頻度も低かった。

（2）口腔衛生的介入を行った 27 歳男性 A 群 XP（XP-A）患者での経験を、研究協力者（東京医科歯科大学高齢者歯科学 田村厚子）が第 22 回日本摂食嚥下リハビリテーション学会（2016 年 9 月 23 日）で「唾液誤嚥をきたす A 群色素性乾皮症患者に対し歯科矯正のアプローチが有効であった一例」としてポスター発表した。経口摂取不可

に伴い生じた歯列不正（狭窄歯列）矯正による口腔容積の適正化が唾液嚥下や口腔機能の改善につながることを明らかにした（図 1・2）。（3）日本における色素性乾皮症（XP）の整形外科・リハビリテーション医療の実態を把握するために、「色素性乾皮症の整形外科・リハビリテーション医療の調査研究」を企画・準備した。調査対象は、全国の大学医学部・医科大学の整形外科ならびにリハビリテーション診療部、日本小児総合医療施設協議会に所属する小児医療機関の整形外科とする。最近 5 年間における XP 患者の診療経験を尋ねる一次調査（葉書）を発送し、回答を集計する。次に二次調査では協力可能な関係者から患者の情報詳細を得る。実施主体の東京北医療センターで倫理審査を申請し承認を得た。

D. 考察

家族会に対するアンケート調査では、XP-A では食事・栄養摂取の障害、CS では歯科・口腔問題がそれぞれ目立っていた。今回、時間的な問題から XP-A 患者の数が少なかったが、今後も「全国色素性乾皮症（XP）連絡会」の協力を得て、対象患者数を増やす予定である。これらの調査結果は、医療機関を対象とした全国調査の参考となるものと推定された。一方、定期的に歯科受診を受けている CS 患者の多くにおいて、かかりつけ歯科医が近医であり、全国調査対象を、当初計画した大学病院、ならびに小児医療センターから拡充する必要性が示唆された。

平成 28 年度学会報告を行った XP・CS 患者家族会調査結果だが、現在、英文論文化を進めている。近年、難治の神経疾患に対して、将来障害される神経機能を発症前に訓練し温存する「予防的リハビリテーション（予防リハ）」の考えが提唱されている。XP 患者においても、歯科・口腔外科に関する治療・介入例を蓄積し、東京医科歯科大学歯学部高齢者歯科と協働しながら、嚥下体操・訓練を創出する。一方、整形外科・リハに関しても、平成 29 年度以降全国調査を実施するとともに、神経症状を呈する XP 患者での整形外科手術後の状況を症例別に調査する。全国調査と症例検討のデータを突合せ、東京医科歯科大学整形外科と協働し、呼吸体操、関節訓練法を創出する。さらには麻酔医療に関する全国調査の準備を開始する。

E. 結論

家族会を対象としたアンケート調査により、XP-A では食事・栄養摂取の障害、CS では歯科・口腔問題がそれぞれ目立っていた。さらに経口摂取不可に伴い生じた歯列不正の矯正が唾液嚥下や口腔機能の改善につながることを明らかにさ

れた。平成 29 年度以降、「色素性乾皮症の整形外科・リハビリテーション医療」に関する全国調査を開始する。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表
 - ① ○Miyata R, Tanuma N, Sakuma H, Hayashi M. Circadian rhythms of oxidative stress markers and melatonin metabolite in patients with xeroderma pigmentosum group A. *Oxid Med Cell Longevity* 2016; 2016:5741517. doi: 10.1155/2016/5741517.
 - ② ○Kubota M, Ohta S, Ando A, Koyama A, Terashima H, Kashii H, Hoshino H, Sugita K, Hayashi M. Nationwide survey of Cockayne syndrome in Japan: its incidence, clinical course and prognosis. *Pediatr Int* 2015; 57(3):339-347.
 - ③ ○福水道郎, 林雅晴, 宮島祐, 石崎朝世, 田中肇, 神山潤. Melatonin, ramelteon 小児使用例に関する全国調査. *脳と発達* 2015;47(1):23-27.
 - ④ ○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.
 - ⑤ ○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
 - ① ○林雅晴. ミニシンポジウム 2 知的障害に対するメラトニン治療. 第 46 回日本神経精神薬理学会年会. 2016, 7.2, 韓国ソウル.
 - ② ○林雅晴. 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 第 58 回日本小児神経学会. 2016, 6.4, 東京
 - ③ 林雅晴. Vici 症候群, mucopolidosis type IV, 難治てんかんとオートファジー 第 57 回日本小児神経学会. 2015, 5.29, 大阪
 - ④ ○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
(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

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

表1A. XP-A患者での食事・栄養摂取

	Eating habits		Choking during diet	GER
	Intake method	Diet		
4y/M	Oral uptake	Regular	(-)	(-)
5y/M	Oral uptake	Regular	(-)	(-)
10y/F	Oral uptake		1+	(-)
11y/M			(-)	(-)
14y/F	Oral uptake	Regular	1+	(-)
17y/M	Oral uptake	Mixer	1+	(-)
18y/F	Oral uptake	Minced	1+	(-)
21y/M	Tube feeding	Pasty	1+	(-)
29y/F	Tube feeding	Enteral nutrient	1+	(-)

表1B. XP-A患者での歯科・口腔問題

	Dental evaluation					
	Attending physician	Regular visit	Caries	Habitual luxation of jaw	Odonto-parallaxis	Others
4y/M	Local doctor	1+	(-)	(-)	(-)	
5y/M	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	Baby teeth
10y/F	Local doctor	1+	(-)	(-)	(-)	
11y/M	Local doctor	(-)	1+	(-)	(-)	
14y/F	Local doctor	1+	(-)	(-)	(-)	
17y/M	University	1+	(-)	(-)	(-)	
18y/F	Visit dentist	1+	(-)	(-)	(-)	
21y/M	Hospital	1+	1+	(-)	(-)	Closed difficulty
29y/F	Local doctor	(-)		1+	1+	

表2A. CS患者での食事・栄養摂取

	Eating habits		Choking during diet	Eating guidance
	Intake method	Diet		
1y/M A2	Oral uptake	Baby food	1+	(-)
4y/M B2	Oral uptake	Regular	(-)	(-)
5y/M	Oral uptake	Mixer, Pasty	1+	1+
8y/F A1	Oral uptake	Regular	(-)	(-)
9y/M	Oral uptake	Regular	(-)	(1+)
10y/F	Oral uptake		(-)	(-)
11y/M C2	Oral uptake	Regular	(-)	(-)
13y/M C1	Oral uptake	Regular	(-)	(-)
13y/F D2	Oral uptake	Regular	(-)	(1+)
14y/F B1	Oral uptake	Regular, Minced	(-)	(-)
15y/F	Oral uptake	Minced	1+	(1+)
16y/F D1	Oral uptake	Regular	1+	(-)
19y/F	Oral uptake	Regular	(-)	(-)
25y/M	Tube feeding	Mixer	1+	(-)

表2B. CS患者での歯科・口腔問題

	Dental evaluation						
	Attending physician	Regular visit	Caries	Odonto-parallaxis	Reduced salivation	Stomatitis	Others
(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	Rare	Advanced dental development	
(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	Rare		
Local doctor	1+	1+	1+	1+	Rare	Intraoral hypersensitivity	
Local doctor	1+	1+	1+	(-)	Occasional	Small mouth	
Local doctor	1+	(-)	1+	(-)	(-)	Submucosal cleft palate	
Local doctor		1+, cured	(-)	(-)	(-)	Congenital deficit of premolar	
Local doctor	(-)	1+	1+	(-)	(-)	Small mouth, Maxillary protrusion	
Local doctor	(-)	2+	1+	1+	(-)	Small mouth, Opening difficulty	
Local doctor	1+	2+, cured	(-)	1+	Rare	Opening difficulty	
Local doctor	1+	2+	(-)	(-)	Rare	Congenital deficit of permanent teeth	
Local doctor	University	1+	1+	(-)		Opening difficulty	
Local doctor	1+	2+, cured	1+	(-)	(-)	Small mouth, Postnatal deficit	
Local doctor	1+	(-)	1+	(-)	(-)	Small mouth	
Hospital		2+, cured	1+		Rare	Small mouth, Chewing difficulty	

図1. マウスピースの印象・装着・調整



図2. 上顎矯正装置（拡大装置）の印象・装着

