

色素性乾皮症の患者登録と全国調査

研究分担者 中野 英司 神戸大学 皮膚科助教

研究要旨

色素性乾皮症（Xeroderma Pigmentosum : XP）は比較的まれな常染色体劣性遺伝性疾患であり、これまで全国調査などによる患者数の把握などは行っていたが、継時的な変化や過去との比較などが困難な面があった。我々は、神戸大学皮膚科におけるXP患者の登録システムを構築、運用し継時的な患者の状態の把握を行うとともに、日本におけるXP患者の現況を把握するために全国調査を行った。今後も神戸大学での患者詳細の積み重ねとともに、定期的に全国調査を行う必要がある。

A. 研究目的

色素性乾皮症（Xeroderma Pigmentosum : XP）は8つの相補性群に分類され、DNA修復機構の一つであるヌクレオチド除去修復の異常であるA～G群、および損傷乗り越え修復の異常であるバリエーション型よりなる。XPは比較的まれな疾患ではあるが、米国では25万人当たり1人、西ヨーロッパでは100万人当たり2.3人であるのに対し、本邦では2.2万人に1人と日本では世界的に見て高頻度に見られる。日本人はA群が最も多く、半数以上を占めており、患者の80%にはXPA遺伝子の同一の変異が認められ、創始者効果が見られる。近年の研究では、この創始者変異の保因者頻度は日本人の0.88%と考えられている。

XPの全国調査により、年齢や性別、皮膚がんの有無などを患者の概要をとらえることは可能であったが、詳細な患者情報は無く、症状の推移や進行を把握することが困難であった。XPの病態解明や治療介入の適応などを判断するにあたっては、より詳細な患者情報が必要であり、今後出てくるであろう治療方法への反応や予後予測にもつながることが予想され、データベースの整備が必須となる。そこで、我々は平成26年度に作成した院内でのXP患者登録制度を用いて、神戸大学皮膚科における患者情報を集積し、今後蓄積していくように整備した。また、新たに全国調査を実施し、日本のXP患者の現況を把握し、以前の全国調査と比較、検討した。

B. 研究方法

神戸大学医学部附属病院皮膚科に受診歴のあるXP患者もしくは、XP疑いにて紹介された患者および他施設より診断を依頼された患者について、臨床情報、細胞を用いた基礎的なデータを入

力した。臨床情報としては年齢、性別、皮膚癌、神経症状、内臓悪性腫瘍および光線過敏症状の詳細やMEDなど、細胞を用いたデータとしてはDNA修復能や紫外線照射後の生存率、相補性試験、遺伝子型や蛋白の発現などが含まれる。

また、皮膚科研修指定病院など615施設に対して平成25年から27年までのXP患者の受診の有無を一次調査として行い、受診ありと回答した施設に患者情報の提供を依頼した。

（倫理面への配慮）

色素性乾皮症の遺伝子診断については現在保険収載となっているが、保険収載前の患者および、現在においても事務の指示によりその目的、方法、使用用途などについては「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」という研究課題で、神戸大学医学部倫理委員会に承認されている（第160号）。また、患者には診断以外にも医学研究に使用することについて文書でのインフォームドコンセントを受けており、神戸大学医学部倫理委員会の規約を遵守し、学内の現有設備を用いて研究を実施する。患者の個人情報が機関外に漏洩せぬよう試料や解析データは神戸大学情報セキュリティポリシーに則り厳重に管理する。また、成果のとりまとめを行い、内外の学会や学術雑誌に積極的に研究成果の発表を行うが、発表に際しては個人情報が漏洩することのないように、また患者やその家族に不利益のないように十分配慮する。

C. 研究結果

神戸大学皮膚科におけるデータベース登録患者数は191名で、うち未診断例が37名、諸検査の結果XPではないと診断した例が22名であった。また、同様に検査の結果ほかの疾患であったのが

6名(DNA修復障害を有するコケイン症候群1名、硫黄欠乏性毛髪発育異常症1名を含む)、遺伝子診断の結果保因者であったのが12名おり、残りの114名がXP患者であった。

XP患者のうち、48名がA群、3名がC群、10名がD群、2名がF群、バリエント型が51名であった。

全国調査では615施設のうち374施設(60.8%)より回答を得た。そのうち66施設においてXP患者の受診歴があり、重複例を除いた144名について解析した。男性64名、女性80名、年齢は0歳から88歳で平均35.7歳(年齢不明1名)であった。年齢分布では10歳代と60歳代に二峰性のピークを認め、10歳代では神経症状の合併が多く、60歳代では皮膚悪性腫瘍合併例がほとんどであった。

相補性群ではA群が最も多く63名(51.2%)、次いでバリエント型38名(30.9%)、D群11名(8.9%)、C群4名(3.3%)、F群3名(2.4%)、G群3名(2.4%)、E群1名(0.8%)であった。皮膚がんの発症頻度を見るとA群では11名(17.5%)、D群5名(45.5%)、バリエント型29名(76.3%)であった。

D. 考察

神戸大学皮膚科におけるXP患者データベースを構築、運用し当院での患者と全国調査を比較したところ、当院ではバリエント型とD群が多いことが分かった。バリエント型は他施設との共同研究のため、症例の蓄積を行っていたためと思われる。また、D群の遺伝子解析では日本人におけるXPD遺伝子変異は、R683QとS541Rの頻度が高いことが分かった。これらの変異は以前に我々が*in silico*で行ったATPとの結合実験で結合のが残存しており、日本人D群患者の症状が比較的軽症であることと合致する。

全国調査では、患者年齢分布などは以前の報告から変化はなく、神経症状を呈するA群患者が若年で診断されるため10歳代のピークを形成し、皮膚がんが発症してから診断されることが多いバリエント型が60歳代のピークを形成していると思われる。A群の診断時期と皮膚がんの発症について検討したところ、A群患者63名のうち1歳以上で診断されたのは36名、1歳未満で診断されたのは27名であった。1歳以上で診断された36名のうち、皮膚がんを発症したのは9名(25%)であるのに対し、1歳未満で診断された27名では皮膚がん発症は2名(7.4%)のみであった。このことから、早期診断により遮光を徹底するようになって皮膚がん発症が減少すると推測される。また、バリエント型の皮膚がん発症頻度は76.3%と他の相補性群と比較すると高いものの、10歳未

満や20歳代で診断されている例もある。これは色素斑の増加などが受診のきっかけであると予想される。いずれの相補性群においても早期診断することによって、その皮膚がんの発症予防につながるため、皮膚科医が果たすべき役割は大きい。

E. 結論

XP患者登録システムと全国調査を行い、XP患者の現況を把握し、情報を蓄積することで病態の解明につながると思われる。また、今後の病状を予測したり、治療の効果を判定していく上でも患者登録、全国調査をそれぞれ活用する必要がある。

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