

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業） 分担研究報告書

「皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究」

コケイン症候群：全国皮膚科患者疫学調査と診療ガイドライン（2016 案）の提唱

研究分担者	森脇真一	大阪医科大学皮膚科	教授
研究協力者	黒川晃夫	大阪医科大学皮膚科	准教授
	谷崎英昭	大阪医科大学皮膚科	講師
	倉 明寿	大阪医科大学皮膚科	助教
	大塚俊宏	大阪医科大学皮膚科	大学院生

研究要旨

本年度、これまで未実施であった成人コケイン症候群（Cockayne syndrome ; CS）患者の疫学調査を全国の皮膚科診療施設を対象にアンケート送付により実施した。その結果、過去の小児科対象調査研究では Ⅰ型（古典型）CS 症例がほとんどであったという結果とは異なり、皮膚科対象調査では Ⅱ型（成人型あるいは遅発型）CS 症例の頻度が多く、色素性乾皮症（xeroderma pigmentosum ; XP）合併 CS（XP/CS）症例は全例皮膚科初診で診断されていることが判明した。これらの結果をふまえて、指定難病（CS は平成 27 年 7 月より認定）の要件として必要とされる論文形式の CS 診療ガイドラインは皮膚科、小児科（小児神経科）など多科共同での策定することが重要であると考え、一昨年に提唱し承認、一般公開（難病情報センターHP）された CS 診断基準・重症度分類を含む「CS 診療ガイドライン 2016（案）」を策定し論文化を試みた。このガイドラインは近年の分子医学の進歩をふまえて専門科横断的に作成され、小児・成人いずれの CS 患者に対しても有用である。現在神経小児科医、小児眼科医、耳鼻科医によりブラッシュアップ中であり次年度完成を目指している。今後は患者家族の QOL の詳細を解析し、小児科、皮膚科（+神経内科、眼科、耳鼻咽喉科など）がチームを組んで同ガイドラインの再評価、海外に向けた発信（診療ガイドラインの英文論文化）を含めた CS 患者・家族の QOL 向上を目指した各診療科横断的な診療体制の構築が急務である。

A . 研究目的

コケイン症候群（Cockayne syndrome : CS）は早老症状、著明な成長障害を伴う遺伝性光線過敏症である。CS は重篤な神経皮膚難病であるにもかかわらずこれまで疾患の認知度が低く適切な診断基準もなく、患者への公的助成制度も存在しなかった。本研究班での知見（これまでの小児患者調査結果の総括、診断基準・重症度分類の策定）を背景に、今回 CS は国の新たな難病制度のもと、2015 年 1 月から小児慢性特定疾病に、同年 7 月より指定難病として新たに認定された。CS 診断例は多くが幼児期であるが、経過中の成人移行例や成人発症例も存在する。

平成 21-23 年度において小児科施設のみを対象とした全国 CS 疫学調査が実施された（「コケイン症候群の病態解明および治療とケアの指針作成のための研究」）。その結果（小児科専門医研修 921 施設⇒674 施設より回答あり）34 例の CS 患者の存在が判明し、二次調査実施後 17 例の検討では Ⅰ型 14 例、Ⅱ型 2 例という現状が判明した。

今回、分担研究者はこれまで現況が明らかでなかった成人患者を含む CS 患者の疫学調査を目的として、前回調査対象ではなかった全国皮膚科医へアンケート用紙を送付し、皮膚科臨床の場での CS 患者調査を実施した。その後小児科、皮膚科での疫学調査結果をふまえた上で、これまで海外でも存在していない、医学的根拠に立脚し論文化した新規 CS 診療ガイドラインの策定を目指した。またこれまで継続してきた本邦唯一の CS 診断センターは本年度も窓口を設けて継続した。

B . 研究方法

2016 年度 5～10 月に皮膚科医対象の疫学調査を実施した。最近 3 年間での生存 CS 患者の有無、その臨床的詳細を、分院を含む大学病院皮膚科、皮膚科常勤のいる小児専門病院、計 122 施設にアンケートを送付して回収資料を解析した。

また研究分担者がこの18年間維持しているCS診断センターにて、CSの確定診断をこれまで同様実施した。具体的には紹介患者由来皮膚生検組織から初代培養線維芽細胞を樹立し、紫外線感受性試験、相補性試験など各種DNA修復試験にてCSかどうかのスクリーニングを行った後、CS遺伝子のゲノム解析を実施した。

(倫理面への配慮)

今回の研究実施にあたっては、患者家族の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、アンケート結果の保管も厳重に行った。本研究の一部(CS疑い患者の各種DNA修復解析、新規CS患者の遺伝子解析、データ集積)は分担研究者が所属する大阪医科大学のヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査会においてすでに承認されている。CS解析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、その際検体はコード化して連結可能匿名化して取り扱った。以上、倫理面へは十分な配慮のもと、本年度も研究を展開した。

C. 研究結果

2016年度に実施した3年間での生存CS患者の有無について、分院を含む大学病院皮膚科、皮膚科常勤のいるこども病院122施設にアンケート用紙を送付したところ89施設より回答が得られた。その解析結果から以下が判明した。

- ・皮膚科5施設にCS患者あり。
- ・現在の皮膚科でのCS患者数は計14例(Ⅰ型:9例、Ⅱ型:3例、XP/CS:2例)である。
- ・そのうち小児科併診は12例、2例は神経内科併診である。
- ・皮膚科初診からCS診断に至った例は5例(Ⅰ型:1例、Ⅱ型:3例、XP/CS:2例)である。
- ・各症例の遺伝型は、CSA:10例、CSB:3例、XPB/CS:なし、XPD/CS:1例、XPG/CS:1例(残り1例はCSA+CSBのdigenic inheritance 疑い)である。

これらの結果をふまえて、CS診療に精通している分担研究者の施設にてCS確定診断に至るフローチャート(図1)CS確定診断後のフォローに関するフローチャート(図2)を作成し、CS診療ガイドライン(2016案)(論文化したもの未発表)を策定した。

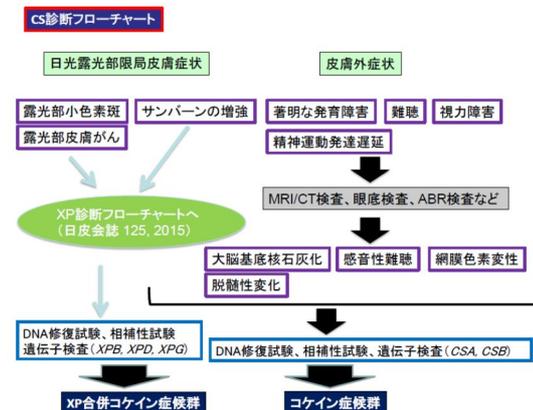


図1

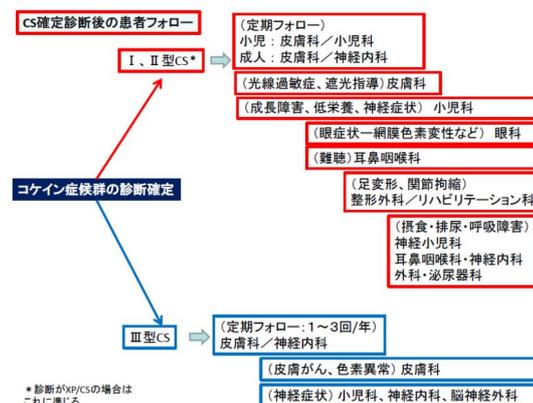


図2

D. 考察

CS患者が光線過敏症状を主訴に来院する皮膚科では、小児科領域の調査では極めて低頻度であったⅠ型症例が新規で3例(いずれも成人)あり、すべて神経内科との共観(小児科ではなく)であった。また皮膚科症例でⅡ型の頻度はⅠ型の1/3であり、皮膚科ではⅡ型の頻度が比較的少ない、XP/CSの頻度はⅠ型の1/6で全例光線過敏症状が重篤で皮膚癌合併もあり皮膚科主導の診療が行われていること、などが判明した。

今回の調査結果は皮膚科、小児科(小児神経科)共同での診療ガイドライン策定、改訂作業、複数の学会での承認(日本皮膚科学会、日本小児神経学会など)が必要であることを強く示唆するものである。小児科、皮膚科での疫学調査結果、研究分担者が一昨年度に完成させ承認されたCS診断基準、CS重症度分類、近年の各施設でのCS新規診断例の経験を踏まえて、何科の医師であっても、CS確定診断への適切なアプローチを開始できるように内容をまとめた新たなCS診療ガイドライン(2016案)(論文形式)が、まだ未発表ではあるが作成できた。今年度、研究班内での活発な議論は終了し、次年度完成を目指して、小児神経科、小児眼科、耳鼻咽喉科の専門スタッフも本ガイドラインの共同執筆者に加え、現

在共同でブラッシュアップ作業中である。

また分担研究者の施設で維持している CS 診断センターには、平成 28 年度（11 月末まで）3 例の小児患者が紹介され、1 例が CS と確定した。

E . 結論

CS 患者は小児科、皮膚科ともに窓口となって診断、診療が始まっている状況が把握された。今後、小児科、皮膚科の専門医を含む多くの科のスタッフが横断的にチームを組んだ診療体系の構築が、CS 診療をさらに展開し発展させていく上で急務であることが明らかになった。

本年度も少数例ではあるが精査目的で CS 疑い患者の紹介が分担研究者の施設にあった。従って分担研究者の施設にて長年維持している CS 診断センターは本邦においてユニークな存在であり、CS 診断・疫学研究のヘッドクォーターとしての役割を今後も引き続き担っていく必要があると思われる。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表（平成 28 年度）

（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

1 . 論文発表

（英文）

- (1) Moriwaki S Human DNA repair disorders in dermatology: A historical perspective, current concepts and new insight Review, *J Derm Sci* 81:77-84, 2016
- (2) 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
- (4) 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 ultraviolet phototherapy. *Clin Exp Dermatol*, in press.
- (5) 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.

（邦文）

- (1) 森脇真一 小児の光線過敏症 子どもの皮膚を診る *小児内科* 48:594-597, 2016
- (2) 森脇真一 光線過敏症 マイスターから学ぶ

皮膚科治療薬の服薬指導術 p278-281, 2016 メディカルレビュー社（大谷道輝、宮地良樹編集）
(3) 森脇真一 光線過敏症 JMEDI 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) 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)
- (2) 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)
- (3) 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)
- (4) 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).
- (5) 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）
- (6) 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
- (7) 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）
- (8) 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）
- (9) 森脇真一 紫外線、可視光線、赤外線の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）

H . 知的所有権の出願・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