

色素性乾皮症A群：剖検から得られた新発見

研究分担者 森脇 真一 大阪医科大学皮膚科

研究要旨

今回、本邦色素性乾皮症A群（XP-A）の本邦典型例である34歳女性患者（急性腎不全で死亡）の病理解剖を実施し、XP-A患者の全身臓器における肉眼的・組織学的所見を詳細に検討した。

以下に剖検結果の概要を示す。

- ・ 大脳・小脳・脳幹：高度なびまん性萎縮
- ・ 性腺發育不全
- ・ 肺低形成
- ・ 脂肪肝
- ・ 心臓：著変なし
- ・ 膵：膵実質の好中球浸潤を伴う高度な壊死・線維化、ラ氏島細胞の著明な変性・脱落、膵周囲脂肪織の高度な壊死・融解
- ・ 腎：尿細管上皮細胞の軽度変性のみ

以上から、本症例の主な死因は腎機能障害ではなく急性膵炎であった可能性を考えた。また、併発した2型糖尿病は膵ラ氏島に生じた著明な変性によるものと思われた。

XP-A患者の死亡原因は誤嚥性肺炎や感染症が多いとされている。

膵臓はもともと小胞体ストレスが過剰であり、酸化ストレス・低酸素ストレスに弱い臓器とされる。従って、XP患者における膵機能や糖尿病リスクの評価は今後の新たな臨床的検討課題である。

A. 研究目的

色素性乾皮症（xeroderma pigmentosum；XP）は紫外線性DNA損傷の先天的な修復欠損で発症し、重篤な光線過敏症状、健常人の数100倍異常にも及ぶ露光部皮膚がんのハイリスクに加え、本邦では過半数の症例（XPA群）（XP-A）で脳・神経症状を合併する。XP-Aではマウスモデルとヒト患者が臨床的に一致せず、この脳・神経症状の分子機構は未だ不明である。またXPの剖検での検診報告は極めて少なく、XP患者での皮膚以外の全身臓器での病態も十分明らかではない。今回、我々が典型的なXP-A症例の剖検機会を得たので、XP患者での中枢神経系を含む全身組織を詳細に検討した。

B. 研究方法

患者は34歳の女性。出生後より外出のたびに激しいサンバーン様皮疹を繰り返し、生後4ヶ月でXP-Aと診断された。以後遮光を行うも幼児期に色素異常が出現、以後徐々に進行し、20歳時より露光部に皮膚がん、全身にウィルス性疣贅が多発するようになった。経過中、患者はXPA遺伝子に創始者変異（IVS3-1G>C）をホモに持つことが判明した。精神運動発達遅滞も小児期から徐々に

進行し、21歳で気管切開、胃瘻造設、29歳で尿道バルーン留置、30歳からは在宅人工呼吸器管理であった。

34歳時、発熱、脱水、高血糖が出現し、その1ヶ月後に急性腎不全の最終診断のもと永眠となった。同日、医学研究に役立てて欲しいというご家族からの申し出があり、死後2時間10分後に病理解剖実施となった。

今回、XP-A患者における皮膚外のすべての全身臓器を肉眼的・組織学的に詳細に検討した。

（倫理面への配慮）

本研究はXP疑い患者の各種DNA修復解析、遺伝子解析、臨床・遺伝情報のデータ集積などを主たる目的として大阪医科大学ヒトゲノム・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。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ている。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

【臨床診断】

- #1. 急性腎不全 #2. 敗血症 #3. 2型糖尿病
#4. 色素性乾皮症 A 群

【病理解剖学的診断】

1. [色素性乾皮症 A 型] (創始者変異 IVS3-1G>C)
4 歳：精神発達遅滞、7 歳：聴覚障害、9 歳：成長遅延、21 歳：歩行障害

重症心身障害者（寝たきり、呼びかけに対する応答なし）

- A. 皮膚の露光部に多発する角化性色素沈着
a) 表皮の過角化、表皮突起の延長
b) 基底層に沿う高度なメラニン沈着
c) 明らかな悪性像なし
- B. 大脳・小脳・脳幹の高度なびまん性萎縮（大小脳計：510g）
四肢の高度な拘縮、除皮質様硬直
a) 海馬を含む大脳皮質神経細胞の変性・脱落
b) 大脳皮質の高度なアストロサイトの増生
c) マイネルト核など大脳基底核、黒質・青斑核など脳幹緒核の高度な神経細胞の変性・脱落
d) 小脳プルキンエ細胞の高度な脱落、小脳顆粒層の狭小化
e) 大脳白質の脱髄を伴わない高度な線維性グリオーシス
- C. 肺低形成（左右とも 100g）
- D. [2型糖尿病] (HbA1c：8.7g/dl)
- E. 性腺發育不全
a) 小児様外性器
b) 子宮・卵巣の高度なびまん性萎縮
2. 慢性腭炎
a) 腭実質の高度な線維化
b) ラ氏島細胞の変性・脱落
3. 急性腭炎（アミラーゼ：83U/L）
入院時から持続する高熱、高度な炎症反応、DIC 徴候
a) 腭実質の好中球浸潤を伴う高度な壊死
b) 腭周囲脂肪織の高度な壊死・融解
- A. [急性腎不全]（右：90g、左：95g）
入院時から持続する高度な脱水・無尿
a) 尿細管上皮細胞の軽度変性
b) 糸球体に明らかな病変なし
- B. 腔水症（右胸水：600ml、左胸水：500ml、腹水：300ml）
4. 脂肪肝（780g）
a) びまん性の大滴性脂肪沈着
5. 慢性膀胱炎（長期間の膀胱カテーテル留置による）
6. 心臓（110g）；特記事項なし
7. 体格小栄養不良女性屍（身長 143cm、体重 40.2kg）

D. 考察

以上から、剖検前には急性腎不全、敗血症が患者の予後に強く関与したと推測したが、今回の病理解剖所見から、本症例の主たる死因は急性腭炎であった可能性を考えた。また、併発した 2 型糖尿病は急性腭炎により腭ラ氏島に生じた著明な変性によるものと思われた。

E. 結論

本邦 XP-A 患者の死亡原因は誤嚥性肺炎や感染症が多いとされている。一方、近年の基礎研究から、XP 患者細胞は正常細胞に比べて酸化ストレスに弱いことが報告されている。

腭臓はもともと小胞体ストレスが過剰であり、酸化ストレス・低酸素ストレスに弱い臓器とされる。従って、XP 患者における腭機能や糖尿病リスクの評価は、XP 患者の診療を行う↑で今後の新たな臨床的検討課題であると思われる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- (1) 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* 144(7):e152-e153, 2017
- (2) 森脇真一 一般医に必要な光線過敏症の知識 2016 高知県医師会雑誌 22, 3-11, 2017
- (3) 森脇真一 光線過敏症 疾患別・皮膚科の検査とその評価法 皮膚科の臨床 59:785-793, 2017
- (4) 森脇真一 太陽光線について *Bella Pelle* 2(3) : 188-191, 2017
- (5) 森脇真一、鬼頭由紀子 色素性乾皮症 A 群 皮膚病診療 39 (8) : 873-876, 2017
- (6) 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* 42(5):523-526, 2017
- (7) Takahashi Y, Endo Y, Kusaka A, Nakamura S, Nakazawa Y, Ogi T, Uryu M, Tsuji G, 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* 177(1):253-257, 2017
- (8) Niida H, Matsumura R, Horiguchi R, Uchida

C, Sakai S, Ohhata T, Kitagawa K, Moriwaki S, Nishitani H, Ui A, Ogi T, Kitagawa M DDB2-dependent recruitment of HBO1 at UV DNA damage sites is involved in nucleotide excision repair Nat. Commun. 2017 Jul 18;8:16:102. doi: 10. 1038/ncomms16102.

(9)Moriwaki S, Kanda F, Hayashi M, Yamashita D, Sakai Y, Nishigori C Xeroderma pigmentosum clinical guideline J Dermatol 44(10):1087-1096, 2017

(10)森脇真一 光老化対策とビタミンD 臨時増刊号 皮膚科の臨床、印刷中

(11)Yu A, Tanizaki H, Kokunai Y, Sugimoto A, Shimamoto J, Kurokawa T, Moriwaki S The association between the clinical and histopathological classifications of actinic keratosis and the efficacy of topical imiquimod treatment. J Dermatol, in press.

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

(13)Calmels N, Botta E, Jia N, Fawcett H, Nardo T, Nakazawa Y, Moriwaki S, Sugita K, Kubota M, Obringer C, Spits MA, Stefanini M, Lauge V, Orioli D, Ogi T, Lehmann Functional and clinical relevance of novel mutations in a large cohort of patients with Cockayne syndrome. J Med Genet, in press.

(14)Terada A, Aoshima M, Tanizaki H, Nakazawa Y, Ogi T, Tokura Y, Moriwaki S An adolescent case of a xeroderma pigmentosum variant confirmed by the onset of sun exposure-related skin cancer during Crohn's disease treatment. J Cutaneous Immunology and Allergy, in press.

2. 学会発表

(1)森脇真一 指定難病としての色素性乾皮症、コケイン症候群：診療ガイドラインからみた診断と患者ケア 教育講演 23「日々進歩する光皮膚科学の新たな展開：最近話題の光線過敏症を中心に」 第116回日本皮膚科学会総会 平成29年6月3日（仙台）

(2)寺田葵衣、谷崎英昭、黒川晃夫、森脇真一 色素性乾皮症D群：自験例19例の臨床的・遺伝学的検討 第116回日本皮膚科学会総会 平成29年6月3日（仙台）

(3)阿江大樹、菅原宏美、丹羽由衣、岡村弥妃、金城ちなつ、巽純子、田村和朗、森脇真一 神経線維腫症1型疑いの遺伝カウンセリング 第41回日本遺伝カウンセリング学会学術集会 平成

29年6月23日（東大阪）

(4)森脇真一 スウィーツセミナー 最近経験した光線関連皮膚疾患～大阪医大病院を受診した興味ある症例から～ 第39回日本光医学光生物学会 平成29年7月21日（名古屋）

(5)寺田葵衣、谷崎英昭、青島正浩、戸倉新樹、森脇真一 クローン病加療中、露光部皮膚癌多発により確定診断に至った色素性乾皮症バリエーション型の小児例 第68回日本皮膚科学会中部支部学術大会 平成29年10月8日（京都）

(6)Tanizaki H, Terada A, Yamaguchi S, Takahashi K, Moriwaki S Xeroderma pigmentosum group D: a clinical and genetic study of 19 Japanese cases. 47th Annual ESDR Meeting 2017 Oct. 27, 2017 (Salzburg, Austria)

(7)森脇真一、石川 励、梶村春彦 色素性乾皮症A群：剖検から得られた新知見 平成29年度厚生労働科学研究費補助金「神経皮膚症候群に関する診療科横断的な診療体制の確立」研究班 班会議 平成29年11月24日（神戸）

(8)おひさま家族～色素性乾皮症を抱えて イブアイ静岡 SBS静岡放送 平成29年5月5日

(9)おひさま家族～色素性乾皮症を抱えて サタデードキュメント BS-TBS 平成29年8月5日

(10)森脇真一 色素性乾皮症 平成29年度日本皮膚科学会研修講習会必須（冬）「光線過敏症」 平成30年1月14日（東京）

(11)森脇真一 太陽紫外線があなたの皮膚老化を加速する 太陽紫外線防御研究委員会 24回公開セミナー 「光老化を知ろう ー太陽紫外線による皮膚の老化ー」 平成30年3月17日（京都）

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