

色素性乾皮症の現況

研究分担者 中野 英司 国立がん研究センター中央病院 短期レジデント

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。今回、前年度に行った平成25年から27年の三年間のXPの全国調査について解析した。また、同時にXP重症度スコア Ver4の収集も行い、スコアの妥当性を検証し、その傾向を評価した。皮膚がんの発症については診断時期で差を認める傾向があったが、重症度は診断時期での差は無く、男女差があることが分かった。

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。

前回の全国調査より三年が経過し、XP患者の現況を把握するために全国調査を行った。また、以前我々が提唱したXP重症度スコアを改定し、その妥当性や傾向についても評価した。

B. 研究方法

平成25年1月から平成27年12月の期間にXP患者の受診の有無を問う一次調査を皮膚科研修指定病院など615施設に対して行った。XP患者の受診のあった施設に対してはより詳細な患者情報を問う二次調査を行った。

（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

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173名について解析した。男性83名、女性90名、年齢は0歳から88歳で平均35.9歳（年齢不明3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り、これまでの調査と合致していた。相補性群ではA群が最も多く79名（52.7%）、次いでバリエーション型46名（30.6%）、D群11名（7.3%）、C群4名（2.7%）、F群6名（4.0%）、G群3名（2.0%）、E群1名（0.7%）の順であった。

皮膚がんの発症頻度を見るとA群では20名（25%）、C群2名（50%）、D群5名（45.5%）、F群5名（83%）、バリエーション型29名（76.3%）であった。皮膚がんの中では基底細胞癌の発症頻度が最も高く、A群では16名（20%）、バリエーション型では29名（63%）に生じていた。悪性黒色腫はA群で2名（3%）、F群1名（17%）、バリエーション型11名（24%）に発症していた。皮膚がん発症の平均初発年齢を見てみると、A群が最も早く、基底細胞

癌が16.5歳、有棘細胞癌が17歳、悪性黒色腫が19歳であった。バリエント型ではそれぞれ、47.8歳、58.6歳、50.5歳であった。A群患者における診断時期と皮膚がんの発症年齢について検討した。A群患者の診断時期を12か月超と12か月以内に分類したところ、それぞれ48名(男性25名、女性23名)、31名(男性17名、女性14名)、平均年齢は20.1歳と13.9歳であった。診断時期が12か月超の群では48名中17名(35.4%)に皮膚がんの発症を認めたが、診断時期が12か月以内の群では3名(9.7%)のみであった。診断時期が12か月超の群では基底細胞癌が13名、有棘細胞癌が2名、悪性黒色腫が2名発症したのに対し、12か月以内の群では基底細胞癌3名(9.7%)のみであった。基底細胞癌の初発年齢も診断時期が12か月超の群で15.4歳、12か月以内の群で21.3歳であった。

以前我々は、XPの重症度分類を提唱し、その妥当性を報告したが、2016年に改訂し現在Ver4を運用している。今回の全国調査で再度その妥当性を評価した。対象は重症型A群患者59名で妥当性の評価として年齢と重症度の相関を検討した。また重症度に寄与する因子の検索として診断時期と男女差について解析した。年齢と重症度の相関は、書字や入浴などの発達までに時間を要する一部の項目で相関係数が低い傾向があったが、その他の項目では相関を認めた。スコアの合計値においても $R^2=0.7751$ と年齢とスコアの間に強い相関を認め、重症度分類が妥当であることを示した。次に診断時期と重症度について検討した。診断時期が12か月超の群、12か月以内の群に分類したところ、それぞれ33名(男性21名、女性12名)、26名(男性14名、女性12名)で、平均年齢18.6歳、14.2歳であった。この2群間では重症度スコアに有意差は認めなかった。次に男女で分類すると男性35名、女性21名であり、それぞれ平均17.0歳、16.1歳であった。男女で分類すると、聴覚や歩行などのいくつかの項目で差が見られ、男性で重症度スコアが高値であった。

D. 考察

全国調査の結果、年齢や相補性群の分布はこれまでと同様の結果であり、10代に神経症状を伴うA群患者のピークがあり、60代に皮膚がんを伴うバリエント型のピークを認めていた。

皮膚がんの発症について1988年の全国調査と比較してみると、A群では34%の患者に皮膚がんを認めていたが、今回は25%となっており頻度は減少している。しかしながら、バリエント型では46%から80%に増加していた。これは診断精度の進歩や受診契機の問題であろうと推測される。それは、皮膚がんの初発年齢がA群においてもバリエント型においても1988年と比較して高齢での発症になっていることから裏付けされる。また、A群においては診断時期による皮膚がん発症の違いも示唆された。診断時期が12か月以内で皮膚がんを発症した患者は3名のみであった。12か月超の患者群とは平均年齢に差があるため、単純に比較はできないが、早期診断によって日光曝露を予防し、皮膚がんの減少につながったと考えられる。

重症度分類については以前に年齢と重症度の相関を示し、その妥当性を報告していた。今回改定を行い、年齢と重症度の相関を再度検証した。今回も前回同様に、年齢との相関を認めており、重症度分類として妥当であることが示唆された。また、皮膚がんと同様に診断時期による重症度の変化を検証するために、診断が12か月超であったか、12か月以内かで分類して比較したが、重症度スコアには有意差は認めなかった。男女で分類すると、日常生活動作の中では更衣、入浴、聴覚が、身体機能では関節拘縮、起立、歩行、高次機能では知的障害、意欲ともに有意差を認めた。また、身体機能、高次機能の合計スコア、また全体の合計スコアにおいても有意差を認めた。これが、単純に発達における男女差の一般的な差であるのか、疾患特異的な差であるのかは、今後のさらなるデータ集積、解析が必要である。

重症度スコアには有意差は認めなかった。男女で分類すると、日常生活動作の中では更衣、入浴、聴覚が、身体機能では関節拘縮、起立、歩行、高次機能では知的障害、意欲ともに有意差を認めた。また、身体機能、高次機能の合計スコア、また全体の合計スコアにおいても有意差を認めた。これが、単純に発達における男女差の一般的な差であるのか、疾患特異的な差であるのかは、今後のさらなるデータ集積、解析が必要である。

E. 結論

平成25年から27年の三年間におけるXPの全国調査を行った。相補性群、年齢の分布などはこれまでと同様であり、A群が約半数、バリエント型が約3割、次いでD群が1割弱で10代と60代に二峰性のピークを認めた。A群患者における皮膚がんの発症頻度は減少し、初発年齢も上昇する傾向がみられ、診断時期による影響も考えられた。重症度分類は年齢とスコアの相関がみられ、妥当性があると考えられた。重症度スコアと診断時期には関連が認められなかったが、男女差がある可能性が示唆された。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Nakano E, Takeuchi S, Ono R, Tsujimoto M, Masaki T, Nishigori C: Xeroderma Pigmentosum Diagnosis Using a Flow Cytometry-Based Nucleotide Excision Repair Assay. J Invest Dermatol 138(2): 467-470, 2018

2. 学会発表

なし

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