

難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究

研究代表者 錦織 千佳子 神戸大学大学院医学研究科内科系講座皮膚科学分野教授

研究要旨

色素性乾皮症（xeroderma pigmentosum: XP）は常染色体潜性形式で遺伝する DNA 修復異常症で、高度の光線過敏を示し、患者の約半数は原因不明の進行性の神経症状を呈する。少量の日光曝露により、日光露光部に高度の日焼け症状を呈し、やがて色素斑、脱色素斑ができ、遮光がなされなければ、10 歳になるまでに皮膚がんを高頻度に発症する。XP は希少疾患であり、日にあたれない、徐々に歩行困難になる、などの症状のため、自ずから外出は制限されるため、定期的に医療施設を受診できていない患者も多いと思われ、正確な患者数の推測はできていないのが現状である。そこで、本研究では厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）「難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究（H29-難治等（難）-一般-057）」と共同して、臨床班と疫学班の共同研究の形で全国疫学調査実施することとなり、疫学班の石川鎮清研究分担者が担当となり、まずは、XP の本邦における患者数と臨床像を明らかにすることを目的として、XP の全国疫学調査を進めた。

これまでも本研究班で独自に「色素性乾皮症」の疫学調査を行ってきたが、施設に入所している患者については捉えきれない可能性が以前から指摘されていた。そこで、今回は、疫学的手法に則って、病床数に応じて定められた抽出率で医療施設を抽出し、サンプリングを行った。一次調査は、全国の医療機関で小児科、脳神経内科、皮膚科の 3 診療科合同での全国疫学調査を行った。2484 施設へ XP の患者の有無を調査し 1,659 施設より回答があり回収率は 66.7%であった。患者有と回答したのは 140 施設（小児科 34 施設、脳神経内科 14 施設、皮膚科 92 施設）で、症例数の合計は 374 症例であった。二次調査として患者有の 140 施設に調査票を送付したが、重複もあり得るため二次調査の調査票回収後に正確な症例数および疾患の特性について検討できるものと考えている。

連帯協力者

石川鎮清（自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門）

A．研究目的

色素性乾皮症（xeroderma pigmentosum: XP）は常染色体潜性形式で遺伝する遺伝性光線過敏症で、日露光部に皮膚がんを高頻度に発症する。本邦 XP 患者においては半数以上に原因不明の進行性の神経症状を併発し、難治性で予後不良である。

これまでも XP の患者調査を行ってきたが、XP の初期症状が皮膚の以上であることから主として皮膚科研修施設を対象に実施して来た。しかし、XP は皮膚科のみならず神経内科や小児科を受診している可能性、あるいは精神障害者用の施設に入所している可能性もあるため、本邦における XP の正確な患者数の推測はできていないのが現状である。このような現状を踏まえて、本研究では、

疫学研究班と共同して、XP の本邦における患者数と臨床像を明らかにすることを目的とした。

B．研究方法

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）「難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究（H29-難治等（難）-一般-057）」と共同して全国疫学調査実施することとなり、臨床班と疫学班の共同研究の形で、XP の全国疫学調査を進めた。

実際には疫学班の研究班分担者石川鎮清と共同して作業を行った。具体的には「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル（以下全国疫学調査マニュアル）」に従い施行し、調査対象は XP と診断された患者および XP 疑いの患者で、一次調査（患者数の把握）と二次調査（臨床像の把握）の二部から構成された。

一次調査の対象患者は過去 1 年間の全患者（入院・外来、新規・再来の総て）を対象とする。調査項目は、XP 神経皮膚症候群に関する診療科横断

的な診断体制の確立研究の患者数である。はがきで対象施設となる医療機関(協力機関)へ送付し、回収した。

対象施設は「皮膚科・神経内科・小児科」の3科とし、それぞれを、全国病院データをもとに病床数により層化する。大学病院および500床以上の病院の層は100%の抽出率、400床以上499床未満の層は80%、300床以上399床以下の層は40%、200床以上299床以下を20%、100病床以上199床以下を10%、100床未満を5%とし、全体で30%の抽出率とした。100%の抽出を行う特別階層病院として皮膚科18、神経内科15、小児科22病院を加えた具体的な施設数は、皮膚科が899施設、神経内科が727施設、小児科が858施設である。全体として2,484施設(全施設数は8,396)であった。

一次調査は、調査対象病院の抽出およびはがきによる患者の有無を回答してもらうが、自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門で行った。二次調査は、病院および一次調査にて回答した各診療科の医師に対して個人票を記載してもらうが、神戸大学大学院医学系研究科皮膚科学分野で行った。

二次調査では、具体的な臨床症状や診断時の所見などの情報を収集した。具体的な項目は、生年月日・イニシャル・性別・XPの診断・病型分類・診断年月日・皮膚所見・神経所見・人工呼吸器使用の有無・補聴器装着の有無、胃瘻の造設の有無、日常生活の自立度(生活の状況)・を調査した。生年月日とイニシャルは、複数の医療機関・診療科から同一の登録を除外するためのみに使用することとした。二次調査票の収集時に、「二次調査対象番号とカルテ番号との対応表」を同時に送付し、各協力機関で3年間の保管を依頼する。

(倫理面への配慮)

自治医科大学と神戸大学とで倫理審査の申請を行い、承認を受けて調査を実施した。承認番号(自治医科大学:第臨大18-076、神戸大学:No.180218)

表 XPの疫学調査対象施設
調査対象機関抽出一覧

病院データ	機関コード	1:医学部 附属病院	2:500床 以上	3:400~ 499床	4:300~ 399床	5:200~ 299床	6:100~ 199床	7:99床 以下	特別階層	合計
	全体数	151	311	372	683	1089	2804	2986		8396
小児科		131	222	222	347	317	664	695		2598
	抽出数	131	222	178	139	64	67	35	22	858
神経内科		105	206	180	299	290	640	299		2019
	抽出数	105	206	144	120	58	64	15	15	727
皮膚科		135	245	231	345	342	800	574		2672
	抽出数	135	245	185	138	69	80	29	18	899
(抽出率)		100%	100%	80%	40%	20%	10%	5%		
									抽出 合計	2484

表 XPの疫学調査一次調査回収結果(12月20日現在)
一次調査結果(再依頼前)

診療科	発送数	郵便戻り	返送あり	返送なし	症例なし	症例あり	返送あり (記載なし)	症例数 合計
小児科	858	13	521	324	498	31	4	62
神経内科	727	1	333	393	318	14	2	36
皮膚科	899	3	446	450	380	68	1	222
総計	2,484	17	1,300	1,167	1,196	113	7	320

返送率: 52.3% (1,300/2,484) 対発送数
52.7% (1,300/2,467) 郵便戻りを除外

C. 研究結果

一次調査は、送付した2,484施設のうち、閉め切りに間に合わなかった施設に1度督促を出したところ1,659施設より返信があり、回収率は66.8%であった。回答があった施設うち、患者なし1,510施設(91.0%)、患者あり140施設(8.4%)、記載なし9施設(0.5%)であった。症例数1例が83施設で最も多い施設は70例であり、症例数の合計は374例であった。

二次調査には、患者ありと回答のあった140施設に調査票を送付し、現在回収しているところである。

D. 考察

今年度は、厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等政策研究事業)「難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究(H29-難治等(難)-一般-057)」と共同してXPの全国疫学調査実施した。一次調査の結果を踏まえ、現在二次調査を行っているところである。

XPの本邦での頻度は2.2万人に1人とされている(Hirai Y, 2006)。「全国疫学調査マニュアル」に従って、人口動態統計から得られた15歳から65歳までの日本人口7600万人と65歳以上3500万人の合計1億1100万人にこれらを換算すると、約500人の患者数が推測される。全国疫学調査の抽出率を30%、回収率を70%と仮定すると、患者報告者数の予測は約100人となるが、大学病院などの専門医のいる医療機関に通院している患者の割合が多いこと、患者がいると予想される施設を特別階層病院として含めたことから、374例という患者数を捉えることができたと考えられる。過去の皮膚科研修施設のみを対象に疫学調査を行った際には、時期によって多少の差はあるものの、概ね250名くらいのことが多かったので、調査対象を小児科、神経内科にも広げたことで、いままで掴むことができなかった患者層のデータを得ることが出来たと考えている。

予測人数より多くなったことについては、今回、

皮膚科、神経内科、小児科の3診療科に調査をしており、同一患者が複数の施設から症例ありとの報告になった可能性がある。二次調査で、回答いただいた調査票で重複を除外し正確な症例数を検討できるものと思われる。

XPの疾患の特性から、大学病院や大病院など皮膚科、神経内科、小児科の専門医が担当している可能性が高く事前の抽出予測より捕捉割合が多くなった可能性がある。今回、診療を担当していると思われる3つの診療科に対して全国疫学調査を実施したことでXPの本邦における推計患者数を求め、二次調査では、男女・年齢・居住地(出生児・発病時)の分布を明らかにし、発症から初診時、さらに確定診断までの時間経過を検討できるものと期待している。

E. 結論

今年度、「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル」に沿ってXPの全国疫学調査を実施した。一次調査の回収率は66.7%と比較的高かった。現在、二次調査を実施中である。二次調査の調査票回収後に正確な症例数および疾患の特性について検討できるものと期待している。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kanda F, Ueda T, Nishigori C : Neurological Symptoms in Xeroderma Pigmentosum. DNA Repair Disorders, Edited by Nishigori C, Sugasawa K, Springer, 41-47, 2019
2. Nishigori C, Nakano E : Epidemiological study of xeroderma pigmentosum in Japan-gentotype phenotype relationship-. DNA Repair Disorders, Edited by Nishigori C, Sugasawa K, Springer, 59-76, 2019
3. Hida T, Okura M, Kobayashi K, Yamashita T, Nishigori C, Uhara H : Xeroderma pigmentosum group D: Report of a novel combination of ERCC2 variations and its phenotype. J Dermatol 46(3):e81-e82, 2019
4. Nishigori C, Nakano E, Masaki T, Ono R, Takeuchi S, Tsujimoto M, Ueda T : Characteristics of Xeroderma Pigmentosum in Japan: Lessons From Two Clinical Surveys and Measures for Patient Care. Photochem Photobiol 95(1):140-153, 2019
5. Masaki T, Tsujimoto M, Kitazawa R, Nakano E, Funasaka Y, Ichihashi M, Kitazawa S, Kakita A, Kanda F, Nishigori C : Autopsy

findings and clinical features of a mild-type xeroderma pigmentosum complementation group A siblings: 40 years of follow-up. JAAD Case Rep 5(3):205-208, 2019

6. 錦織千佳子 : 色素性乾皮症 . BRAIN and NERVE 71(4):394-399, 2019
7. Masaki T, Nakano E, Okamura K, Ono R, Sugasawa K, Lee MH, Suzuki T, Nishigori C : A case of xeroderma pigmentosum complementation group C with diverse clinical features. Br J Dermatol 178(6):1451-1452, 2018
8. Tamesada Y, Nakano E, Tsujimoto M, Masaki T, Yoshida K, Niizeki H, Nishigori C : Japanese case of xeroderma pigmentosum complementation group C with a novel mutation. J Dermatol 145(4):e80-e81, 2018
9. Hong WJ, Lee SE, Roh MR, Kim JE, Nishigori C, Kim SC : Angiosarcoma arising on the scalp in a Korean patient with xeroderma pigmentosum variant type. Photodermatol Photoimmunol Photomed 34(5):343-346, 2018
10. Kunisada M, Yamano N, Hosaka C, Takemori C, Nishigori C : Inflammation Due to Voriconazole-induced Photosensitivity Enhanced Skin Phototumorigenesis in Xpa-knockout Mice. Photochem Photobiol 94(5):1077-1081, 2018
11. Hirai Y, Noda A, Kodama Y, Cordova KA, Cullings HM, Yonehara S, Fujihara M, Moriwaki SI, Nishigori C, Mabuchi K, Kraemer KH, Nakamura N : Increased risk of skin cancer in Japanese heterozygotes of xeroderma pigmentosum group A. J Hum Genet 63(11):1181-1184, 2018
12. Takaoka Y, Sugano A, Miura K, Nakano E, Ohta M, Nishigori C : *In silico* drug repositioning for treatment of xeroderma pigmentosum group D. HPCI Research Report 3(2):39-45, 2018
13. 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
14. 錦織千佳子 : 遺伝子診断の臨床的意義と倫理 . 2018年度日本皮膚科学会研修講習会テキスト - 選択(夏) - 遺伝性皮膚疾患 18-21, 2018
15. 松井啓治、中町祐司、野口依子、岡崎葉子、

正木太朗、中野英司、三枝淳、錦織千佳子：
神戸大学医学部附属病院における色素性乾
皮症（XP）の遺伝学的検査について．臨床病
理 66(2)：137-143, 2018

なし

16. 日本皮膚科学会、日本結節性硬化症学会、難
治性疾患等政策研究事業：「神経皮膚症候群
に関する診療科横断的検討による科学的根
拠に基づいた診療指針の確立」班：結節性硬
化症の診断基準及び治療ガイドライン - 改
訂版 - ．日皮会誌 128(1)：1-16, 2018
17. 神経線維腫症1型診療ガイドライン改定委員
会 吉田雄一、倉持朗、太田有史、古村南夫、
今福信一、松尾宗明、筑田博隆、舟崎裕記、
齋藤清、佐谷秀行、錦織千佳子：神経線維腫
症1型（レックリングハウゼン病）診療ガイ
ドライン 2018．日皮会誌 128(1)：17-34,
2018

2. 学会発表

1. 橋本真哉、中野英司、小野竜輔、正木太朗、
竹内聖二、柳原茂人、錦織千佳子：色素性
乾皮症D群の小児の1例．第42回日本小児
皮膚科学会学術大会．2018.7
2. 小野竜輔、中野英司、上原奈津美、上田健博、
酒井良忠、柳原茂人、錦織千佳子：神経症状
を合併した色素性乾皮症D群の2例．第40
回日本光医学・光生物学会．2018.7
3. Nishigori C：Mechanisms of
photocarcinogenesis and sunburn
resolution. Cutaneous Biology 2018.
2018/10-11
4. 新川衣里子、辻本昌理子、小野竜輔、錦織千
佳子、徳岡秀樹、千原典夫、佐竹渉：51歳で
診断されたXP-G群の1例．第471回日本皮
膚科学会大阪地方会．2019.2
5. 小野竜輔、錦織千佳子：びまん性神経線維腫
症に動脈塞栓療法を併用して治療したNF1の
1例．第10回レックリングハウゼン病学会学
術大会．2019.2
6. Nishigori C：Characteristics of Xeroderma
pigmentosum in Japan- clinical
manifestations and animal study.
International Symposium on XP and other
Nucleotide Excision Repair Disorders.
2019.3

G．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