

当科で診断した色素性D群患者の臨床的、疫学的特徴

研究分担者 森脇 真一 大阪医科大学皮膚科教授

研究要旨

我々は約20年にわたりXP診断センターを維持し、これまで151例のXP患者（すべて日本人）を新たに確定した。今回、当科にてXPA群（69例（46%））、XPバリエーション型（32例（20%））に次いで多く経験したXPD群（XP-D）患者19例（13%）を臨床的、疫学的に検討した。

19例のXP-D患者の臨床型は皮膚型XP-Dが15例（まだ表現型が不確かな小児例2例を含む）、神経型XP-Dが1例、XP-D/CSは3例であり、全例異常なサンバーンの既往と雀卵斑様の小色素斑がみられた。患者の出身は北海道から九州、沖縄（離島における創始者効果）まで広く分布していた。また、19例中12例で（成人例では12/17例）で露光部の皮膚癌発症（多発は6例）を認めた。15例の皮膚型XP-D患者（3～68歳、平均43歳で確定診断、60歳以上の確定診断は6例）では34歳以降に皮膚癌が発症し、神経型XP-D患者（1例のみ）では26歳ですでに皮膚癌の多発発症がみられた。XP-D/CSでは3例中2例が幼児期にそれぞれ肝不全、腎不全にて死亡、1例で2歳時に皮膚癌の発症がみられた。

今回の検討から本邦XP-D患者における以下の特徴が明らかになった。

- 1．本邦XP-D患者はほとんどが皮膚型（95%）である。
- 2．皮膚型XP-D患者の多くは異常なサンバーンの既往にもかかわらず中年以降に確定診断されている（小児診断例はわずかに2例）。
- 3．神経型XP-Dでは皮膚型XP-Dより皮膚癌を早期に発症する。
- 4．XP-D/CSでは早期に皮膚癌を発症しやすく、予後もきわめて不良である。

A．研究目的

色素性乾皮症（XP）は本邦では稀ではあるが日常の診療では遭遇する可能性の高い重篤な遺伝性光線過敏症である。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、露光部皮膚がんのハイリスクに加え、特に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。従って本邦では重症患者が過半数を占めるため、できるだけ早期（低年齢）での確定診断が患者予後、患者家族のQOL向上の観点からも必要である。一方で本邦ではXPA、XPVに次いで高頻度であるXP-D患者は、最も多様な臨床型を示し、神経型XPが多い海外症例とは異なり、大部分は皮膚型XPであるとされている。今回、XP-Dの自験症例の臨床・疫学的特徴を検討した。

B．研究方法

研究分担者は本年度を含むこの20年間、XP診断センターを維持し、全国から紹介されてきた450例以上のXP疑い患者を細胞生物学的、分子遺伝学的手法を駆使して解析し、これまで151例のXP患者（全例日本人）を新規に確定診断したが、今回、当科にてXPA群（69例（46%））、XPバリエーション型（32例（20%））に次いで多く経験したXPD群（XP-D）患者19例（13%）を臨床的、疫学的に検討した。

（倫理面への配慮）

本研究の一部（XP疑い患者の各種DNA修復解析、新規XP患者の遺伝子解析、データ集積など）は実臨床では保険収載され診療上必要な検査のひとつとして認められている。また患者解析自体は大阪医科大学ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査会、琉球大学医学部倫理委員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た。以上、倫理面へは十分な配慮のもの、本研究を推進した。

（倫理面への配慮）

C．研究結果

1．我々が20年間で新たに確定診断したXP患者（すべて日本人）は151例であり、その中でXPD群（XP-D）患者は19例（13%）であった。

2．19例のXP-D患者の臨床型は皮膚型XP-Dが15例（まだ表現型が不確かな小児例2例を含む）

神経型 XP-D が 1 例、XP-D/CS は 3 例であった。

3. 全症例で異常なサンバーンの既往、雀卵斑様の小色素斑がみられた。

4. 患者の出身は北海道から九州、沖縄（離島における創始者効果あり）まで広く分布していた。

5. 19 例中 12 例で（成人例では 12/17 例）で露光部の皮膚癌発症（多発は 6 例）を認めた。15 例の皮膚型 XP-D 患者（3～68 歳、平均 43 歳で確定診断、60 歳以上の確定診断は 6 例）では 34 歳以降に皮膚癌が発症し、神経型 XP-D 患者では 26 歳ですでに皮膚癌の多発発症がみられた。SCC、BCC、AK いずれも同頻度で出現したが、自験例に MM の出現はなかった。

6. XP-D/CS では 3 例中 2 例が幼児期にそれぞれ肝不全、腎不全にて死亡、1 例で 2 歳時に皮膚癌の発生がみられた。

D. 考察

今回の検討から本邦 XP-D 患者における以下の特徴が明らかになった。

1. 本邦では XP-D は決して稀ではない。
2. 本邦 XP-D 患者はほとんどが皮膚型（95%）である。
3. 皮膚型 XP-D 患者の多くは異常なサンバーンの既往にもかかわらず中年以降に確定診断されている（小児診断例はわずかに 2 例）。
4. 神経型 XP-D では皮膚型 XP-D より皮膚癌を早期に発症する。
5. XP-D/CS では早期に皮膚癌を発症しやすく、予後もきわめて不良である。
6. 本邦 XP-D 患者ではメラノーマは出現しにくい可能性が示唆された。
7. 沖縄県の離島では XP-D 創始者効果の存在が確認できた。

E. 結論

本邦では皮膚症状が主の XP-D 患者においても早期診断が重要であり、サンバーン、雀卵斑様皮疹を見逃さないことが XP-D 早期診断、皮膚癌予防につながる。

その中で特に小児症例では稀な合併症（コケイン症候群）や稀な病型（神経型 XP）への進展に留意する必要がある。

XP-A 以外の XP 相補性群であり、多彩な表現型を呈しそれほど稀ではない XP-D 患者の臨床的特徴、重症度や患者数の把握は、厚生労働行政にとってもきわめて有用な情報をもたらすことができる。

また今回の結果は、個々の XP-D 患者に対しての患者家族の QOL を高めるためのきめ細かで適切なテーラーメイド対応の検討に寄与するものである。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

（英文）

(1)Moriwaki S Prenatal diagnosis of xeroderma pigmentosum group A, pp77-85 DNA repair disorders --clinical and molecular aspects-- (ed. Nishigori C, Sugasawa K.), Springer Nature Singapore Pte Ltd. 2019.

(2)Calmels N, Botta E, Jia N, Fawcett H, Nardo T, Nakazawa Y, Moriwaki S, Sugita K, Kubota M, Obringer C, Spits MA, Stefanini M, Laugel 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* 55:329-343, 2018

(3)Nakao A, Tanizaki H, Yu A, Araki A, Yoshioka A, Moriwaki S A case of xeroderma pigmentosum group A with West syndrome. *J Dermatol* 45(2):e334-e336, 2018doi: 10.1111/1346-8138.14487.

(4)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 Cutan Immunol Allergy* 1:23- 26, 2018

(5)Hirai Y, Noda A, Kodama Y, Cordova KA, Cullings HM, Yonehara S, Fujihara M, Moriwaki S, 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 doi:10.1038/s10038-018-0495-y.

(6)Hirakawa Y, Futaki S, Tanizaki H, Furukawa F, Maemura K, Kondo Y and Moriwaki S. Enhanced expression of nidogen 1 around the nest of basal cell carcinoma compared with that around squamous cell carcinoma. *Medical Molecular Morphology* 2018 Oct.1. doi: 10.1007/s00795-018-0207-x

（邦文）

(1)森脇真一 光線過敏症 *Monthly Book Derma* 268:66-74, 2018

(2)森脇真一 光老化対策とビタミン D 臨時増刊号「美しく老いるために」 *皮膚科の臨床* 60(6):918-919, 2018

(3)森脇真一 日常診療における遮光指導～光線過敏症患者の患者ケアを中心に～ *日臨皮会誌* 35:898-900, 20182.

学会発表

(国外)

(1)Hirakawa Y, Futaki S, Tanizaki H, Furukawa F, Maemura K, and Moriwaki S Expression of nidogen1 in basal cell carcinoma. International Investigative Dermatology 2018 May 16-19 2018 (Orlando, FL)

(2)Moriwaki S Twenty years clinical research on human photosensitive disorders associated with defective DNA repair in Japan. Special lecture, Korean Annual Meeting of Society for Photomedicine June 16, 2018 (Seoul, Korea)

(3)Moriwaki S Clinical characteristics, genotype – phenotype correlations and founder effects of xeroderma pigmentosum in Japan. Keynote lecture. The 5th Eastern Asia Dermatology Congress June 22, 2018 (Kunming, China)

(4)Moriwaki S Clinical characteristics, genotype – phenotype correlations and founder effects of xeroderma pigmentosum in Japan International symposium of XP and other DNA repair disorders March 21, 2019 (Cambridge, UK)

(国内)

(1)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)

(2)森脇真一 日常診療に役立つ診療科横断的「コケイン症候群診療ガイドライン」の策定「皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究」関西支部班会議 平成30年2月6日(大阪)

(3)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)

(4)森脇真一 色素性乾皮症：日常診療で見逃さないポイント 東北6県合同地方会 平成30年5月12日(仙台)

(5)森脇真一 教育講演第14-3 可視光線の功罪 117回日本皮膚科学会総会 平成30年6月1日(広島)

(6)森脇真一 教育講演34-2 外因性・内因性光線過敏症：診断へのアプローチと患者への対応 第117回日本皮膚科学会総会 平成30年6月2日(広島)

(7)森脇真一 教育講演47-1 太陽光の皮膚への作用と光老化皮膚の病態 第117回日本皮膚科学会総会 平成30年6月3日(広島)

(8)中尾有衣子、黒川晃夫、谷崎英昭、白土麻澄、森脇真一 最近経験した色素性乾皮症の2例 第

117回日本皮膚科学会総会 平成30年5月31日(広島)

(9)大塚俊宏、谷崎英昭、森脇真一、中村麻子 色素性乾皮症バリエーション型患者由来細胞における放射線照射後のDNA損傷修復機能の検討 第40回日本光医学・光生物学会 平成30年7月20日(仙台)

(10)森脇真一 特別講演 色素性乾皮症研究：50年の歴史と自ら歩んだ30年 第40回日本光医学・光生物学会 平成30年7月21日(仙台)

(11)森脇真一 遺伝性皮膚疾患 第21回前期家族性腫瘍セミナー 2018年8月24日(西宮)

(12)森脇真一 色素性乾皮症研究 50年の歩みシンポジウム1 第69回日本皮膚科学会中部支部学術大会 平成30年10月27日(大阪)

(13)森脇真一 光皮膚科学 UPDATE：大阪医大光線過敏外来からの話題提供 第472回日本皮膚科学会大阪地方会 2019年3月9日(大阪)

(14)森脇真一 遺伝性皮膚疾患 第21回後期家族性腫瘍セミナー 2019年3月15日(東京)

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