

色素性乾皮症における神経症状の解析と予後予測因子の探索に関する研究

研究分担者 上田 健博 神戸大学大学院医学研究科 神経内科学 特命講師

研究要旨

色素性乾皮症(XP)では神経症状がADL低下に対する大きな要因となっている。これまで我々は、中枢神経障害に対する頭部MRI、末梢神経障害に対する神経伝導検査、日常生活動作(ADL)や高次機能を含めた重症度スコアを評価項目として確立してきた。今回さらにXPの末梢神経伝導検査において初めてとなる小児期でのコントロール症例との比較検討を行った。XP-A 18例とコントロール35例で神経伝導検査を行ったところ、DNA障害に起因する神経細胞死(neuronopathy)だけではなく、長さ依存性の多発性ニューロパチーの可能性も示唆された。さらに脳萎縮や重症度評価と同じく末梢神経障害も5歳前後から進行性に悪化することが示され、さらなる病態の解明が必要と考えられた。

A．研究目的

色素性乾皮症(XP)において神経症状を呈する相補性群は神経型XPと呼ばれる。近年、皮膚癌に対しては早期発見・早期治療によるコントロールが可能となってきているが、一方で神経症状に対しては有効な治療法や予防法が存在せず、患者の予後に大きく関わっている。本研究ではXPにおける神経症状がどのように進行し、それに関連してどのような因子が機能予後や生命予後へ関わっているのか検討することで、今後の診療やケアに必要な情報を提供していくことを目的とする。

B．研究方法

これまでに我々は、中枢神経障害に対する頭部MRI、末梢神経障害に対する神経伝導検査、日常生活動作(ADL)や高次機能を含めた重症度スコアを評価項目として確立してきた。今年度はXPの末梢神経伝導検査において初めてとなる小児期でのコントロール症例との比較検討を行った。(倫理面への配慮)

患者・家族への診察、検査、問診はすべて通常診療の範疇であり倫理面での大きな問題はないと思われた。患者の臨床データは全て匿名化した上で厳重に取り扱った。

C．研究結果

XP-A 18例とコントロール35例で神経伝導検査を行い、従来から指摘されている下肢優位・感覚神経優位の軸索障害に矛盾しない末梢神経障害を認め、さらに5歳前後から経時的に進行するという結果が得られた。

D．考察

XPの神経障害における病態はDNA修復障害に起因する神経細胞死(neuronopathy)が考えられているが、この場合は神経障害の程度が神経軸索の長さ依存性ではない。一方で今回の結果は長さ依存性の多発性ニューロパチーに合致するものであり、XPの末梢神経障害はDNA修復とは異なる機序も併存している可能性が示唆された。さらに、臨床的に神経症状が目立ってくるのは10歳前後とされているが、脳萎縮や重症度評価と同じく末梢神経障害も5歳前後から進行性に悪化することが確認された。これらのことから、XPの神経症状が単一の病態で進行するわけではないことも考えられる。

E．結論

XP-Aにおける末梢神経障害は下肢優位・感覚神経優位の軸索障害が5歳前後から経時的に進行し、その機序としてDNA修復障害以外の要因も示唆された。

F．健康危険情報 なし

G．研究発表

1. 論文発表

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.* 2019; 95(1): 140-153. Review.

Sudo A, Chihara N, Takenaka Y, Nakamura T, Ueda T, Sekiguchi K, Toda T Paraneoplastic NMOSD associated with EG junction adenocarcinoma expressing unprotected AQP4. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2018; 5(5): e482.

Higuchi Y, Okunushi R, Hara T, Hashiguchi A, Yuan J, Yoshimura A, Murayama K, Ohtake A, Ando M, Hiramatsu Y, Ishihara S, Tanabe H, Okamoto Y, Matsuura E, Ueda T, Toda T, Yamashita S, Yamada K, Koide T, Yaguchi H, Mitsui J, Ishiura H, Yoshimura J, Doi K, Morishita S, Sato K, Nakagawa M, Yamaguchi M, Tsuji S, Takashima H. Mutations in COA7 cause spinocerebellar ataxia with axonal neuropathy. *Brain*. 2018; 141(6): 1622-1636.

2. 学会発表

上田 健博, 佐竹 渉, 立花 久嗣, 大塚 喜久, 千原 典夫, 関口 兼司, 古和 久朋, 苅田 典生, 戸田 達史. 当院で実施した常染色体優性遺伝性脊髄小脳変性症に対する遺伝学的検査の検討 第 59 回日本神経学会学術大会 札幌 2018 年 5 月 (発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他