

長期フォローアップ中の色素性乾皮症の2例

研究分担者 中野 英司 国立がん研究センター中央病院 医員

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、光線過敏と皮膚がんの発症が高頻度であることが特徴的である。また本邦で最も多い色素性乾皮症A群では原因不明で進行性の神経症状を呈する。次いでバリエーション型、D群が多く、皮膚症状が中心であるが、顔面を中心とする露光部に皮膚がんが多発するためその治療に難渋することも多い。今回、長期フォローアップ中の色素性乾皮症の2例を通じ皮膚がんの治療方針について検討した。

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、日本では2.2万人に1人と世界の中では高頻度に見られる。日本人はA群が最も多く、半数以上を占めており、次いでバリエーション型が30%程度、D群が1割弱となっており、症例数が少ないことから、臨床情報の蓄積が重要である。

B．研究方法

長期フォローアップ中の色素性乾皮症の患者の臨床経過を検討し、皮膚がんに対する治療方針を検討した。

C．研究結果

症例1 59歳、男性。成人になってから他院で色素性乾皮症と診断（詳細不明）。36歳時、他院で右頬腫瘍を切除され、左鼻翼の皮膚腫瘍に対して電子線36Gy/12fr照射した。46歳時に左下眼瞼皮膚腫瘍切除され、その後も顔面に多発する皮膚腫瘍に対して液体窒素冷凍凝固を複数回施行されている。47歳時に左頬有棘細胞癌の治療目的に当科紹介受診となった。左頬有棘細胞癌は切除、縫縮し、経過観察となったが、51歳時右外眼角にも有棘細胞癌を認めた。拡大切除、全層植皮を行い再度経過観察としたが、54歳時に左前額部に皮下結節が出現した。切除生検で有棘細胞癌と診断し、拡大切除、皮弁作成術を施行した。56歳時左眼瞼下垂、眼球突出を認め、CTにて左眼窩内に腫瘤性病変を認めた。有棘細胞癌の転移と考え、54Gy/27fr照射し、腫瘍は縮小し、症状も改善し

た。その後、顔面に基底細胞癌や有棘細胞癌の発生はあるものの、再発、遠隔転移は認めていない。

症例2 50歳、男性。4、5歳頃から顔のシミ、そばかすが多発しており、両親、自身で遮光するようにしていた。32歳時、前医で色素性乾皮症を疑われ、34歳時相補性試験でXP-Dと診断。35歳時、皮膚がんの有無、フォローアップ目的に当科紹介となった。神経症状は無い。以降、遮光継続して当科でフォローアップしているが、皮膚がんの発症は無く経過している。

D．考察

症例1ではバリエーション型疑いの男性患者で、顔面に皮膚がんが多発し左鼻翼に放射線照射歴があり、また経過中眼窩内転移を生じて同部にも放射線治療を行った。3年経過したが再発、転移は無く経過している。本症例においては放射線治療が有効であったと考えられるが、XPに対する放射線治療については定まった見解は無い。Schaffer JVらの報告（Dermatology 2011；223（2）：97-103）では、18例のうち皮膚病変13例、皮膚外病変5例をレビューし、16例で耐容可能であったと報告している。照射量は20-80Gyでフォローアップ期間は3か月から25年、平均8年で照射部に皮膚がんの発生は無かったとしている。しかし、このうち相補性群が分かっているのは8例のみでXP-C6例、XP-A1例、XP-V1例であり、照射量や相補性群、フォローアップ期間によっては皮膚がん発生のリスクになる可能性も否定できない。特に、XP-Vは損傷乗り越え修復の異常であり、放射線によるDNA障害については注意する必要がある。本症例でも過去に左鼻翼に放射線照射歴があり、顔面の皮膚がんの発症に寄与している可能性がある。

症例2は皮膚がんを発症しておらず、神経症状も合併していないXP-Dの患者である。XP-Dは本邦では3番目に多く、欧米の症例では神経症状を合併し若年で死亡することが報告されているが、本邦では神経症状合併しない症例が大部分を占める。以前、我々はこの症状の差異は遺伝子変異による差、つまり genotype-phenotype correlation があり、欧米で多く報告されているR683Wと同じコドンの変異であるR683Qが本邦で多くみられること、in silico ではこの二つの変異によってATP結合能に差があることを示した(Nakano E, et al. J Invest Dermatol. 2014;134(6): 1775-1778)。本症例でも神経症状の合併は無いが、今後も神経症状の顕在化に注意しつつ遮光を徹底し、皮膚がんの発生が無いか引き続きフォローしていく必要がある。

近年、皮膚がん領域では免疫チェックポイント阻害薬の出現によって治療方針が大きく変化してきている。日本では悪性黒色腫に初めて適用されたこともあり、皮膚がんの治療において注目されている。免疫チェックポイント阻害薬はがんの遺伝子変異の量(tumor mutation burden)と効果が相関することが報告されており、紫外線による発がんが多いXPの皮膚がんに対しては有効な可能性がある。Chambon Fらの報告(Pediatr Blood Cancer 2018; 65(2))では、XP-Cの6歳女兒に生じたSarcomatoid carcinomaに対してニボルマブを投与し劇的な効果を得たことを報告している。今後、XPに生じた皮膚がんの治療に有効な治療法の一つと考えられ、症例の蓄積が待たれる。

E. 結論

10年以上フォローしているXP患者の2例を経験した。放射線治療は手術不能な症例に対して有効な治療選択肢の一つとなりうるが、照射量、相補性群などの条件が確立しておらず今後の症例の蓄積が待たれる。また、日本人XP-D感ず兄は神経症状の合併が少ないが、皮膚がんの発生をフォローするとともに神経症状についても注意深く見ていく必要があると思われる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

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