

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）  
分担研究報告書

## 色素性乾皮症の疫学調査に関する研究

研究協力者：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）  
研究協力者：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）

研究要旨：色素性乾皮症（xeroderma pigmentosum: XP）は常染色体劣性形式で遺伝する遺伝性光線過敏症で、日光露光部に皮膚がんを高頻度に発症する。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ため、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する。本年度は、厚生労働省「神経皮膚症候群に関する診療科横断的な診療体制の確立班（研究代表者：錦織千賀子）」（以下、臨床班）は「色素性乾皮症」の疫学調査を行っているが、臨床班と疫学班の共同研究の形で、色素性乾皮症の全国疫学調査を実施している。一次調査は、全国の医療機関で小児科、神経内科、皮膚科前 2484 施設に 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。患者あり 140 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。重複などもある可能性もあ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期待している。

### A．研究目的

色素性乾皮症(xeroderma pigmentosum: XP) は常染色体劣性形式で遺伝する遺伝性光線過敏症で、日光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(全世界の患者では 30%) に原因不明、進行性、難治性の神経症状を併発し予後不良となる。

色素性乾皮症は神経皮膚症候群の一つであり、皮膚科のみならず神経内科や小児科にも受診している可能性もあるため、現在のところ本邦における 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。以上より、今回の課題では、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する。

### B．研究方法

厚生労働省「神経皮膚症候群に関する診療科横断的な診療体制の確立班（研究代表者：錦織千賀子）」（以下、臨床班）は「神経線維腫症 1 型」、「神経線維腫症 2 型」、「結節性硬化症」、「色素性乾皮症」、「ポプリフィン症」の 5 つの指定難病を担当しておりそれぞれが疫学調査を行っている。

今年度は上記研究班より上記 5 疾患のうち XP につい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 の全国疫学調査を実施している。

本研究は、「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 科とする。これらの 3 つの科それぞれを、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%の抽出率とする。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 病院を加味し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)とした。

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う。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、神戸大学院医学系研究科皮膚科学分野で行っている。

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する。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)・を調査している。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。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)

#### 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、厚生労働省「神経皮膚症候群に関する診療科横断的な診療体制の確立班」とともに XP の全国疫学調査を行っており、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 人との

報告もある(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も予想されるため約 200 人としていた。

一次調査の回収率が 66.7%と事前の予想とほぼ同程度であったが、患者ありが 140 施設で症例数の合計は、374 例であった。

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。二次調査では、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補足割合が多くなった可能性もある。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、二次調査を行っているところである。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。

同様の内容について、2018 年 12 月 13-14 日開催された「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」班会議で進捗状況を報告した。

#### F. 研究発表

1. 論文発表  
なし

2．学会発表  
なし

3．その他  
特になし。

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

表 色素性乾皮症疫学調査：対象機関抽出一覧

病院名	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**

\* 抽出数は四捨五入

## 色素性乾皮症患者調査表 - 皮膚科用

施設名 本委員会の付与するコード名を記載 記入日 20 年 月 日  
 患者 ID ( ) 所属 \_\_\_\_\_  
 患者イニシャル (姓 ・ 名 ) 主治医 \_\_\_\_\_  
 性 男 ・ 女 記入した医師 \_\_\_\_\_  
 生年月日 年 月 日 (主治医と異なる場合のみ記入して下さい)

XPの診断は 確定、疑診  
 XPの診断 確定 ・ 疑診  
 相補性群 A ・ B ・ C ・ D ・ E ・ F ・ G ・ V  
 (遺伝子型がわかるようでしたらご記入ください)

診断根拠 (下記のうち、**満たすものの番号**に○を付けてください)

- 症状
1. 慢性期光線過敏症状 (露光部に限局した色素斑、皮膚萎縮、毛細血管拡張)
  2. 急性期光線過敏症状 (日光曝露後の高度の日焼け)
  3. 50歳以前に露光部の皮膚がん
  4. 原因不明の進行性脳・神経障害 (難聴・歩行障害など)
- 検査所見
1. 末梢神経障害 (深部腱反射の低下、末梢神経電動速度で軸索障害)
  2. 患者細胞でのDNA修復試験での異常所見
  3. 患者細胞での紫外線致死感受性試験で高感受性、カフェインでの増強
  4. 聴力障害
  5. 遺伝子検査で変異あり

診断された年月日 年 月 日

皮膚症状の発症時期 (下記の症状が生じた時期が分かっていたら記入して下さい。)

サンバーンの増強 なし、 あり(気づいた時期: 歳(月)頃から  
 そばかすが多い 歳ごろから

現在の状況

雀卵斑様色素斑 なし、軽度 (微量部から頬部のみ)、中程度 (顔面全体に拡大)、  
 重度 (顔面の広い範囲に加えて頸・肩にも拡大)  
 皮膚腫瘍の発生 無 有 有のかたは<皮膚腫瘍の発生>の欄の  
 御記入お願い致します。

MED ( mJ/cm<sup>2</sup> )  
 紅斑反応のピークの遅延 無 有 (紫外線照射\_\_日後がピーク)

既往歴 / 合併症

家族歴            両親の血族結婚                            無            有 (                            )  
                          ( 有の場合はその関係 )  
                          同胞罹患                                    無            有 (                            )  
                          ( 同胞何人中、XPは何人 )  
                          ( 例：1/3：3人兄弟のうち、この患者1人のみXP患者の場合 )

もし、家系図がわかるようでしたらコピーを添えて下さい。

父母の出生地

皮膚腫瘍の発生について

各皮膚がんの発症年齢とその発生部位をご記入下さい。

Actinic keratosis

Basal cell carcinoma

Bowen disease

Squamous cell carcinoma

Keratoacanthoma

Malignant melanoma

Seborrheic keratosis

Others

\* 非露出部の腫瘍の発生について、病名（腫瘍名）と発見された年齢

eg、 胃癌、 発見された年齢

## 色素性乾皮症患者調査票 - 神経内科用・小児神経科用

施設名 本委員会の付与するコード名を記載 記入日 20 年 月 日  
 患者 ID ( ) 所 属 \_\_\_\_\_  
 患者イニシャル (姓 ・ 名 ) 主治医 \_\_\_\_\_  
 性 男 ・ 女 記入した医師 \_\_\_\_\_  
 生年月日 年 月 日 (主治医と異なる場合のみ記入して下さい)

神経内科・小児神経科の先生が御記入下さい。

下記の神経学的異常について御記入下さい。

各症状が“有”の場合( )にその内容を御記入下さい

知的機能	正常、障害あり、日常生活困難、不明
眼球運動障害	無 有( )不明
眼振	無 有( )不明
聴力	正常、低下(補聴器なし)無、低下(補聴器必要)、不明
嚔下・呼吸機能	正常、時にむせる、嚔下困難・呼吸困難、
4. 気管切開・胃瘻、	不明
筋力低下	無 有( )不明
握力(L: ) (R: )	
腱反射	正常 低下 亢進 不明
病的反射の有無	無 有( )不明
筋緊張	正常 低下 痙直 強剛 不明
足の変形	無 有( )不明
小脳失調	無 有( )不明
不随意運動	無 有( )不明
感覚障害	無 有( )不明
移動	障害なし、歩行障害、車椅子、寝たきり

神経伝導検査、ABR、脳波、MRI等の神経画像など。行われておりましたら、異常の有無、その内容について下段にお書き下さい。

その他( )