

色素性乾皮症全国調査

研究分担者 中野 英司 神戸大学医学部附属病院皮膚科

研究要旨

2018年に疫学研究班との共同研究として、自治医科大学が主管、神戸大学大学院医学系研究科皮膚科学分野が共同研究機関となり色素性乾皮症全国調査を実施した。調査対象施設は皮膚科・神経内科・小児科の3科とし、皮膚科が899施設、神経内科が727施設、小児科が858施設で全体では2,484施設（全施設数は8,396）とした。二次調査の集計は196名であり、対象を小児科、脳神経内科医にも広げたことで、皮膚科以外からも20名ほどの患者が見つかった。重複と考えられる症例を除いた179名について解析したところ、年齢分布や皮膚がん、神経症状の合併の分布などは従来の調査と同様であったが、相補性群不明の患者が増え、A群の頻度が減少し、相対的にD群、バリエーション型の頻度が上がった。皮膚がんを契機にXPと診断される症例も多く、疾患概念の周知や遮光の重要性を啓発していく必要があると思われた。

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、紫外線によるDNA損傷の修復機構であるヌクレオチド除去修復が障害されているA～G群と、損傷乗り越え修復の異常であるバリエーション型である。XPはまれな常染色体潜性疾患であるものの、米国では25万人当たり1人、西ヨーロッパでは100万人当たり2.3人であるのに対し、本邦では2.2万人に1人であり、日本は世界的に見ると頻度が高い。日本人はA群が最も多く、全患者の半数以上を占めており、さらにA群患者の80%にはXPA遺伝子の同一の変異が認められ、創始者効果が見られる。近年の研究では、この創始者変異の保因者頻度は日本人の0.88%と考えられている。

前回の平成25年から27年の3年間における全国調査では、以前の全国調査と同様の相補性群や年齢の分布を認めていた。皮膚がんの発症頻度は減少し、初発年齢は上昇傾向であった。しかし、これまでの全国調査は皮膚科を対象にしたものがほとんどであり、本邦のXPが神経症状の高度なA群が半数以上を占めることを考えると、皮膚科を対象とした調査では患者を十分にカバーできていなかった可能性がある。今回、自治医科大学との共同研究で全国調査の手法を改め、皮膚科のみではなく神経内科や小児科も対象に含め再度全国調査を行うことで、本邦のXP患者の実態をより正確に把握することを目的とした。

B. 研究方法

自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学

部門との共同研究で、「全国疫学調査マニュアル第3版」に従い全国調査を実施した。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る。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）を対象とし、対象施設は、皮膚科・神経内科・小児科の3科とした。これらの3つの科それぞれを、全国病院データをもとに、病床数により層化し、皮膚科899施設、神経内科727施設、小児科858施設、全体として2,484施設とした。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い、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い、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。

（倫理面への配慮）

協力機関が本研究機関に患者情報を提供する場合、原則として書面あるいは口頭によりインフォームドコンセントを得る必要がある。しかし、二次調査はこの手続きが困難な例に該当する。二次調査で扱うデータは、対応表を有する匿名化された患者情報（既存情報）なので、インフォームドコンセントの手続きを簡略化できると考える。情報公開の文書を自治医科大学公衆衛生学および神戸大学のホームページで対象患者に通知あるいは公開し、さらに協力機関の長が、患者情報の提供に必要な体制および規定を整備することとして、他の研究機関への既存資料・情報の提供に関する届出書を3年間保管することとする。自治医科大学にも対象者がいるが、手続きとしては他の医療機関同様に当該診療科である皮膚科、神経

内科、小児科に調査を行う。さらに、協力機関の長が、患者情報の提供に必要な体制および規定を整備することとして、他の研究機関への既存資料・情報の提供に関する届出書を3年間保管することとする。

色素性乾皮症の遺伝子診断については現在保険収載となっているが、保険収載前の患者および、現在においても事務の指示によりその目的、方法、使用用途などについては「光線過敏症状を示す遺伝性疾患の早期診断と予後の推定」という研究課題で、神戸大学医学部倫理委員会に承認されている(第160号)。また、患者には診断以外にも医学研究に使用することについて文書でのインフォームドコンセントを受けており、神戸大学医学部倫理委員会の規約を遵守し、学内の現有設備を用いて研究を実施する。患者の個人情報機関外に漏洩せぬよう試料や解析データは神戸大学情報セキュリティポリシーに則り厳重に管理する。また、成果のとりまとめを行い、内外の学会や学術雑誌に積極的に研究成果の発表を行うが、発表に際しては個人情報が漏洩することのないように、また患者やその家族に不利益のないように十分配慮する。

C. 研究結果

一次調査の返信数は1659(67%)で、症例ありと回答した施設は140、症例数の合計は370名であった。二次調査の集計は196名であり、対象を小児科、脳神経内科医にも広げたことで、皮膚科以外からも20名ほどの患者が見つかり、重複と考えられる症例を除いた180名について解析した。各項目について空欄や不明は除外して集計、解析を行った。

年齢は3歳から91歳で中央値は38歳、男性が83名、女性93名でやや女性が多く、血族結婚がある患者は13名(14.3%)、家族歴がある患者は43名(37.4%)であった。皮膚がんの合併は88名(66.2%)であり、神経症状の合併は56名(49.1%)であった。相補性群についてはA群が47名(35.8%)であったのに対し、バリエーション型が55名(42.0%)と最多であった。D群が20名(15.3%)とやや多い傾向がみられた。診断確実例は125名で記載のあった症例の約8割を占めた。診断時期についてはA群が0-120か月、中央値18か月と最も早く、バリエーション型79-974か月、中央値550か月、D群28-910か月、中央値602か月とバリエーション型やD群患者では診断がかなり遅く、皮膚がんの発症を契機に診断されることが多いと推測された。

皮膚がんの発症に着目すると、A群では8名(17.0%)に皮膚がんの合併があり、基底細胞癌が6名(12.8%)、有棘細胞癌2名(4.3%)であ

った。平均初発年齢はそれぞれ16.6歳、16.5歳であった。D群では14名(70.0%)に皮膚がんの合併があり、基底細胞癌9名(45.0%)、有棘細胞癌7名(35.0%)、平均初発年齢は53.3歳、62.0歳であった。バリエーション型では40名(72.7%)で皮膚がんがみられ、基底細胞癌35名(63.6%)、有棘細胞癌20名(36.6%)、悪性黒色腫17名(30.9%)であり、平均初発年齢はそれぞれ56.1歳、62.5歳、64.2歳であった。

神経症状は相補性群不明な患者も含めると28名について回答が得られた。年齢別に症状に注目すると、10歳ころより聴力低下、補聴器の使用が始まり、12歳より嚥下機能の低下、むせなどが始まり徐々に悪化がみられた。腱反射は10歳ころから低下が始まり、12歳で病的反射がみられる患者もおり、その頃より歩行障害が徐々に顕在化してきており、10代後半では個人差が大きいものの歩行障害がみられる患者から寝たきりに近い患者も見られた。20代以降となると補聴器を使用し、嚥下機能低下、呼吸困難も出現し、22歳以降で胃瘻、気管切開がほとんどの患者で実施され、ほぼ寝たきりとなっている。

D. 考察

当調査ではこれまでの手法とは異なる全国調査をおこなったが、患者年齢の分布、皮膚がんや神経症状合併者の年齢分布についてはこれまでと同様の結果であり、10代に神経症状を伴う患者のピークがあり、60代に皮膚がんを伴うピークを認めるという二峰性の患者年齢分布であった。それぞれA群とバリエーション型の患者の分布を示していると考えられる。一方で、相補性群別では従来半数以上を占めていたA群が約35%となり、バリエーション型が42.0%と逆転していた。患者数の年齢分布から見るとこれまでと大きな差はないため、実際にA群が減っているわけではないと思われる。おそらく皮膚科以外からの集計が増えた結果、相補性群を記載しない症例が増え、結果的に神経症状を合併しているA群は皮膚科以外から報告されることが多く、見かけ上A群が占める割合が減っていると思われる。

皮膚がんの発症について1988年の全国調査と比較してみると、A群では34%の患者に皮膚がんを認め、2016年調査では25%、今回は17%となっておりA群の皮膚がん頻度は減少してきている。これは年々XPの疾患概念が周知され、遮光が徹底されてきていることの反映であると考えられる。しかしながら、バリエーション型では前回の調査同様、皮膚がんの合併は80%程度であり、皮膚がんを契機にXPと診断されている症例がまだまだ多いことを示している。D群についても同様で、今回の調査では皮膚がんを70%に合併していた。これは

これまでの報告や前回の全国調査と比較しても高率であり、D 群患者が皮膚がんを契機に病院を受診すること、また近年の診断技術の向上により、D 群患者が増加していることと関連していると思われる。

また、A 群患者では以前より診断時期が皮膚がん発症に関連すると考えられていたが今回の調査では 12 か月以内に診断された患者 16 名で皮膚がんを発症した患者は 1 名のみであった。診断時期が 12 か月超の患者では 25 名中 6 名と、診断時期が遅れると皮膚がんが増える傾向がみられた。両群に年齢差があるため、比較はできないものの早期診断によって日光曝露を予防し、皮膚がんの減少につながる可能性がある。

調査対象を神経内科や小児科も増やしたことから神経症状についての記載が増えており、相補性群が明らかではない患者も増えたものの年齢別の神経症状の推移もより詳細に把握できるようになった。本邦での神経症状を合併する症例の多くは A 群と考えられ、今回の調査では 20 歳以上の症例が多く含まれており、これまでの調査では見られない傾向であった。20 歳以上の神経症状を合併する患者ではほぼ全例で嚥下、呼吸障害があり、気切、胃瘻を造設され、移動も寝たきりとなっていた。一方で 21 歳、22 歳の症例では車いす移動をしている患者もおり、患者間での差も見られていた。A 群の同じ遺伝子変異を有する患者においても、神経症状の差があることはしばしば経験されるため、今後も症例の蓄積が重要であることが示唆された。

E. 結論

XP の全国調査を皮膚科だけではなく、小児科、神経内科に対象を拡大して実施した。年齢分布や皮膚がん、神経症状の合併の分布などは従来の調査と同様であったが、相補性群不明の患者が増え、A 群の頻度が減少し、相対的に D 群、バリエーション型の頻度が上がった。A 群の皮膚がん発症頻度は減少傾向であり、発がん年齢も上昇しているものの、D 群やバリエーション型では皮膚がんを契機に診断される傾向にあり、疾患概念の周知や遮光の重要性を啓発していく必要がある。神経症状の経時的な変化を把握することで患者間の差を解明できる可能性があり、患者登録制度の活用、症例の集積が望まれる。

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