

2017-2019年度

(厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業))

「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」

「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)

色素性乾皮症の全国疫学調査

色素性乾皮症診療ガイドライン

色素性乾皮症診療ガイドライン改定委員会

森脇真一¹ 刈田典生² 林 雅晴³ 山下大介⁴

酒井良忠⁵ 錦織千佳子⁶

ガイドライン作成の背景

色素性乾皮症 (xeroderma pigmentosum : XP) は日光露光部に皮膚がんを高頻度に発症する遺伝性光線過敏症である。本症は19世紀末オーストリアの皮膚科医 M Kaposi らにより色素異常を伴う重篤な光線過敏性疾患としてはじめて記載された¹⁾²⁾。1968年には米国の放射線生物学者 JE Cleaver により、XP が DNA 修復過程の遺伝的異常で発症する最初のヒト遺伝病として報告され、XP 細胞には紫外線により生じた DNA 損傷の修復能に異常があることが判明した³⁾。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

た。従って本症は光線過敏性疾患 (色素性乾皮症) として分類される。

て来院する成人例 (20~40 歳代) が多く、日常の臨床の場で XP は常に鑑別すべき疾患として重要となっている。

XP 診療ガイドラインは、日本皮膚科学会からすでに承認された皮膚疾患遺伝子診断ガイドラインの中にも記載されているが⁵⁾、XP の項目は少なく包括的かつ簡易なものでしかない。このような経緯から、今回、神経皮膚症候群や遺伝性皮膚疾患に属するすべての疾患の診療ガイドラインの中の1項目ではなく、XP 独自の診療ガイドラインの必要性が高いと考え、新たに XP 診療ガイドラインを策定するに至った。

ガイドラインの位置づけ

本委員会では日本皮膚科学会 (難治性皮膚疾患研究重要)

表1 XPの原因遺伝子とその臨床および細胞学的特徴

相補性群	原因遺伝子	臨床症状			細胞学的特性	
		皮膚症状		神経症状	UDS (%)	紫外線致死感受性 (Do) (J/m ²)
		光線過敏	皮膚癌 (BCC 初発平均年齢)			
A	<i>XPA</i> 9q34.1 (31kD)	+++	9.7	++	<5	0.4
B	<i>XPB/ERCC3</i> 2q21 (89kD)	++	+	-~++	3~7	
C	<i>XPC</i> 3q25 (106kD)	++*	14.0	-	10~20	1.0
D	<i>XPB/ERCC2</i> 19q13.2 (87kD)	++	38.0	-~++	20~50	0.77
E	<i>DDB2</i> 11q12-p11.2 (48kD)	+*	38.3	-	40~60	2.2~2.4
F	<i>XPF</i> 16p13.13 (126kD)	+	43.7	-~+	10~20	1.7~2.2
G	<i>ERCC5</i> 13q33 (133kD)	++	32	-~++	<5	0.6
V	<i>POLH</i> 6p21.1-6p12 (83kD)	+*	41.5	-	75~100	2.4~4.5

UDS : unscheduled DNA Synthesis 不定期 DNA 合成能

Do : 37% 細胞生存率を与える紫外線線量

* : サンバーンは生じない

皮膚症状，神経症状ともに最重症型であるXP-Aが55%を占め，皮膚症状のみのV型が25%でこれに次ぐ。その他，XP-Dが8%，XP-Fが7%，XP-Cが4%であり，XP-Eは稀，XP-Bの報告例はまだない。

H29年度錦織班会議 (2017.11.24神戸にて開催)

- 疫学研究班とのリエゾンについて説明した。
- 色素性乾皮症の疫学調査は平成25年度にH22-24の3年間の症例について全国調査を行ったが、皮膚科の認定施設のみの調査で、漏れがあるものと思われる。
- 5疾患のうちまずは色素性乾皮症について平成30年度に共同研究を行う方針となった。

患者数について

- 平井ら(2006年)広島・長崎の被爆者2世のランダムサンプリングの検体より

⇒XP患者: 4.54/100,000人 (1/22,000人)

XPヘテロ: 2.95/100人 (1/34人)

- 10万人あたり4.5人程度(0.0045%)
- 合計⇒患者数 500人前後か？

全国疫学調査の流れ

- 1. 一次調査： 目的：**患者数の把握**
(疑い診断も含めるか検討)
自治医科大学が主体
平成30年10月5日承認(臨大18-076)
- 2. 二次調査
目的：**臨床像の把握 予後の推定 危険因子**
臨床的な**詳細調査**
神戸大学が主体
平成30年10月23日倫理審査承認

調査スケジュール

11/7(水)	一次調査票発送
11/30(金)	一次調査締切
12/14(金)	再依頼調査票発送(予定)
1/15(火)	再依頼締切
1~2月	二次調査(予定)

調査対象数

色素性乾皮症疫学調査：対象機関抽出一覧

病院データ	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	
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

疫学調査の常套手段に従い、病床数に応じた抽出割合で病院を抽出し、調査票を送付した。

一次調査結果（再依頼前）

診療科	発送数	返送あり	返送なし	症例なし	症例あり (施設)	返送あり (記載なし)	症例数合計
小児科	858	513	345	481	28	4	59
神経内科	727	324	403	309	13	2	35
皮膚科	899	438	461	372	65	1	214
総計	2,484	1,275	1,209	1,162	106	7	308
一次調査 返送率		51.3%					

調査内容

- 最近3年間(2015年1月1日～2017年12月31日)の色素性乾皮症受診患者数(初診・再診を問わず、**総ての患者**が対象)を調査(小児科、神経内科、皮膚科における**患者数調査**)
- 該当する患者「あり」の場合は、二次調査を送付(最近数年間に確定診断された色素性乾皮症について、**個票調査**)

色素性乾皮症患者調査票－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 確実、疑診
 XP の診断 確実 ・ 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
- 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)
 - 急性期光線過敏症状 (日光曝露後の高度の日焼け)
 - 50 歳以前に露光部の皮膚がん
 - 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
- 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)
 - 患者細胞での DNA 修復試験での異常所見
 - 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
 - 聴力障害
 - 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/cm²)
 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

- ①知的機能 正常、障害あり、日常生活困難、不明
- ②眼球運動障害 無 有 () 不明
- ③眼振 無 有 () 不明
- ④聴力 正常、低下(補聴器なし) 無、低下(補聴器必要)、不明
- ⑤嚥下・呼吸機能 正常、時にむせる、嚥下困難・呼吸困難、
- 4. 気管切開・胃瘻、 不明
- ⑥筋力低下 無 有 () 不明
握力 (L :) (R :)
- ⑦腱反射 正常 低下 亢進 不明
- ⑧病的反射の有無 無 有 () 不明
- ⑨筋緊張 正常 低下 痙直 強剛 不明
- ⑩足の変形 無 有 () 不明
- ⑪小脳失調 無 有 () 不明
- ⑫不随意運動 無 有 () 不明
- ⑬感覚障害 無 有 () 不明
- ⑭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 ()

色素性乾皮症全国疫学調査

二次調査 156名 (各項目は空欄、不明を除外して集計)

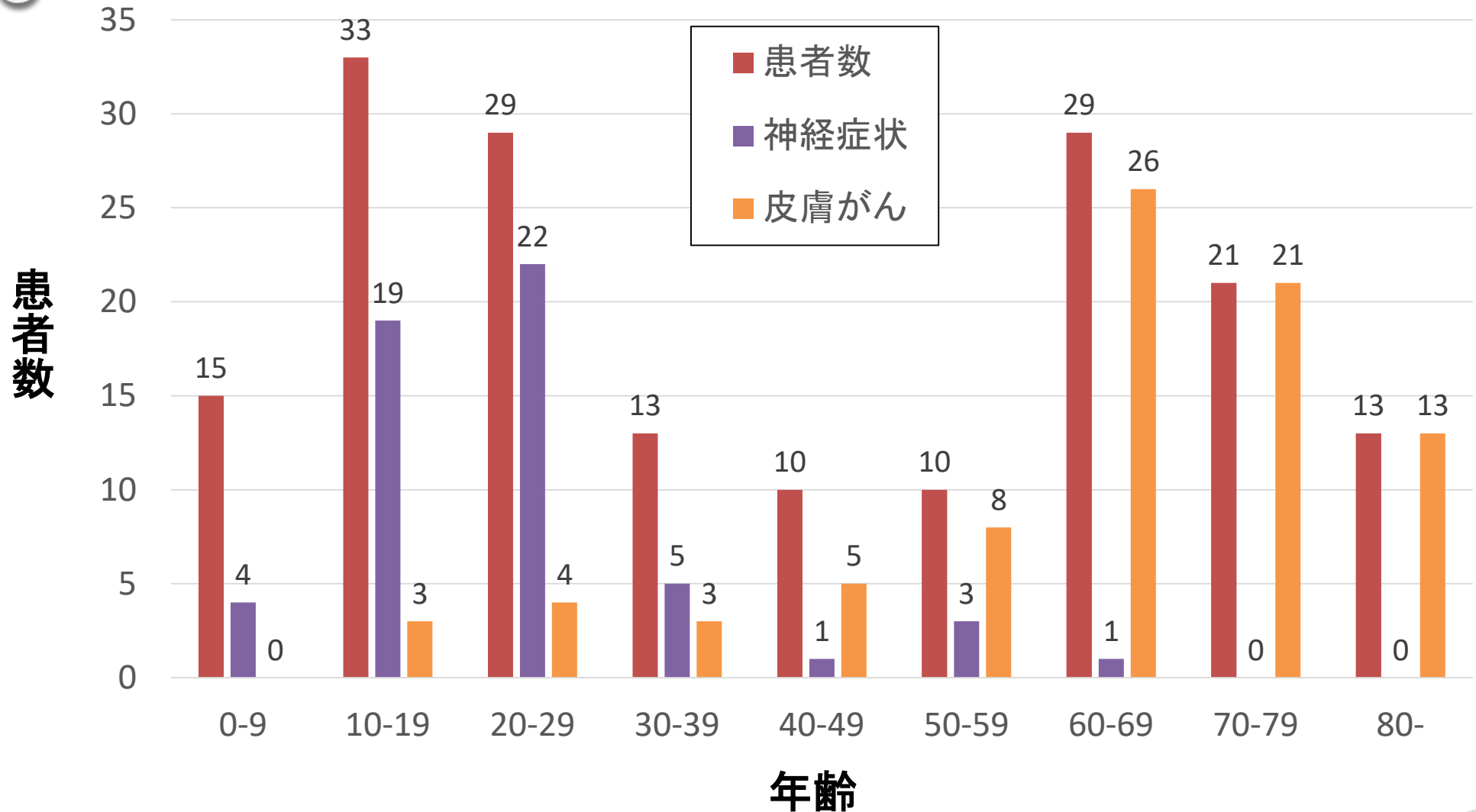
年齢(歳) (n=149)		3 - 91	中央値 43
性別 (n=153)	男性	75	(49.0%)
	女性	78	(51.0%)
血族結婚 (n=78)	あり	12	(15.4%)
	なし	66	(84.6%)
家族歴 (n=96)	あり	37	(38.5%)
	なし	59	(61.5%)
皮膚がん (n=105)	あり	80	(76.2%)
	なし	25	(23.8%)
神経症状 (n=94)	あり	46	(48.9%)
	なし	48	(51.1%)

色素性乾皮症全国疫学調査

二次調査 156名 (各項目は空欄、不明を除外して集計)

相補性群 (n=108)	A	33	(30.6%)
	C	3	(2.8%)
	D	19	(17.6%)
	F	2	(1.9%)
	G	1	(0.9%)
	V	50	(46.3%)
診断 (n=127)	确实	106	(83.5%)
	疑い	21	(16.5%)
診断時期 (月) (n=102)	全体	0 - 974	中央値 428
	A (n=27)	0 - 120	中央値 18
	D (n=17)	28 - 910	中央値 667
	V (n=44)	79 - 974	中央値 598

年齢分布と皮膚がん、神経症状の合併



相補性群別年齢分布

年齢	数	A	C	D	E	F	G	V	不明
0-9	15	7	2	1	0	0	1	0	4
10-19	33	19	0	1	0	0	0	6	7
20-29	29	15	0	1	0	0	0	3	10
30-39	13	2	1	2	0	0	0	3	5
40-49	10	0	0	2	0	0	0	5	3
50-59	10	2	0	0	0	1	1	3	3
60-69	29	0	0	8	1	0	0	10	10
70-79	21	0	0	3	0	0	0	15	3
80-	13	0	0	1	0	1	0	8	3
不明	7	2	1	1	0	0	0	2	1
合計	180	47	4	20	1	2	2	55	49
相補性群 割合(%)		35.8	3.1	15.3	0.8	1.5	1.5	42.0	

相補性群の年齢分布

2016全国調査

年齢	数(%)		相補性群							不明
			A	C	D	E	F	G	V	
0-9	28	(16.5)	20	1	2	0	0	3	1	1
10-19	35	(20.6)	31	0	3	0	0	0	0	1
20-29	26	(15.3)	17	2	1	0	0	0	4	2
30-39	16	(9.4)	6	1	1	0	1	0	5	2
40-49	6	(3.5)	3	0	0	0	0	0	3	0
50-59	15	(8.8)	2	0	1	1	1	0	7	3
60-69	20	(11.8)	0	0	2	0	0	0	12	6
70-79	16	(9.4)	0	0	1	0	2	0	9	4
80-	8	(4.7)	0	0	0	0	1	0	4	3
合計	170		79	4	11	1	6*	3	46*	23*
診断確定患者頻度 (%)			52.7	2.7	7.3	0.7	4.0	2.0	30.6	

* 年齢不明 各1人含む

皮膚がん

相補性群	皮膚がん合併	%	BCC		SCC		MM	
			人数	%	人数	%	人数	%
A (n=47)	8	17.0	6	12.8	2	4.3	0	0
	平均初発年齢(歳)		16.6		16.5			
D (n=20)	14	70	9	45	7	35	0	0
	平均初発年齢(歳)		53.3		62			
V (n=55)	40	72.7	35	63.6	20	36.3	17	30.9
	平均初発年齢(歳)		56.1		62,5		64.2	

皮膚がん

相補性群	皮膚がん合併	%	BCC		SCC		MM	
			人数	%	人数	%	人数	%
A (n=47)	8	17.0	6	12.8	2	4.3	0	0
	平均初発年齢(歳)		16.6		16.5			
D (n=20)	14	70	9	45	7	35	0	0
	平均初発年齢(歳)		53.3		62			
V (n=55)	40	72.7	35	63.6	20	36.3	17	30.9
	平均初発年齢(歳)		56.1		62,5		64.2	

2016全国調査

相補性群	皮膚がん合併	%	BCC		SCC		MM	
			人数	%	人数	%	人数	%
A (n=79)	20	25.3	16	20.3	2	2.5	2	2.5
	平均初発年齢(歳)		16.5		17		19	

皮膚がん

相補性群	皮膚がん合併	%	BCC		SCC		MM	
			人数	%	人数	%	人数	%
A (n=47)	8	17.0	6	12.8	2	4.3	0	0
	平均初発年齢(歳)		16.6		16.5			
D (n=20)	14	70	9	45	7	35	0	0
	平均初発年齢(歳)		53.3		62			
V (n=55)	40	72.7	35	63.6	20	36.3	17	30.9
	平均初発年齢(歳)		56.1		62,5		64.2	

2016全国調査

相補性群	皮膚がん合併	%	BCC		SCC		MM	
			人数	%	人数	%	人数	%
D (n=11)	5	45.5	4	36.4	1	9.1	0	0
	平均初発年齢(歳)		43.8		55			

皮膚がん

相補性群	皮膚がん合併	%	BCC		SCC		MM	
			人数	%	人数	%	人数	%
A (n=47)	8	17.0	6	12.8	2	4.3	0	0
	平均初発年齢(歳)		16.6		16.5			
D (n=20)	14	70	9	45	7	35	0	0
	平均初発年齢(歳)		53.3		62			
V (n=55)	40	72.7	35	63.6	20	36.3	17	30.9
	平均初発年齢(歳)		56.1		62,5		64.2	

2016全国調査

相補性群	皮膚がん合併	%	BCC		SCC		MM	
			人数	%	人数	%	人数	%
V (n=46)	37	80.4	29	63.0	14	30.4	11	23.9
	平均初発年齢(歳)		47.8		58.6		50.5	

A群患者の診断時期と皮膚がん

診断時月齢	12か月以内	12か月超え
人数	16	25
男:女	6:10	13:12
年齢(中央値)	2-27 (19.5)	5-38 (17)
皮膚がん罹患	1	6
BCC 人数	1	5
初発平均年齢	12	17.6
SCC 人数	0	2
初発平均年齢	0	16.5
MM 人数	0	0
初発平均年齢	0	0

神経症状 20歳まで

年齢	相補性群	知的機能	眼球運動	眼振	聴力	嚥下・呼吸	気切・胃痙	筋力低下	腱反射	病的反射	筋緊張	足の变形	小脳失調	不随意運動	感覚障害	移動
8	不明	日常生活困難	無	+	正常	嚥下困難		無	正常	無	痙直	無	無	無	不明	寝たきり
10	A	障害あり	無	無	補聴器	正常		不明 無	不明 正常	不明 無	不明 正常	不明 +	無	無	無	障害なし 歩行障害
10	不明	障害あり	無	無	補聴器	正常	無	不明	低下	無	正常	無	無	無	無	障害なし
10	不明	障害あり	無	無	正常	正常	無	無	正常	無	正常	無	無	無	無	障害なし
12	A	障害あり			-	+	-	-	低下	+		-	+	-	+	自立
12	A	障害あり			低下	+	-	+	消失	+		+	+	+	+	装具
16	不明	障害あり	無	無	補聴器	時にむせる		+	低下	無	低下	+	+	無	+	歩行障害
17	A	日常生活困難	+	無	補聴器	嚥下・呼吸困難	気切・胃痙	+	不明		痙直・強剛	+	不明	+	+	寝たきり
18	A	障害あり	無	無	補聴器	正常	無	無	正常	不明	正常	無	無	無	無	障害なし
19	A	日常生活困難	+	無	補聴器	時にむせる		+(中等度)	低下	無	低下	+	+	無	不明	寝たきり
19	不明	障害あり	無	無	補聴器	時にむせる		+	低下	無	低下	+	+	無	不明	歩行障害
19	A		不明	不明	低下	時にむせる		+	不明	不明	不明	+	+	無	不明	歩行障害

神経症状 20歳以上

年齢	相補性群	知的機能	眼球運動	眼振	聴力	嚥下・呼吸	気切・胃瘻	筋力低下	腱反射	病的反射	筋緊張	足の变形	小脳失調	不随意運動	感覚障害	移動
21	A	障害あり	無	無	補聴器	時にむせる	無	+	低下	無	低下	+	不明	不明	不明	車椅子
22	D	+			+	-	-	-	低下	+	+	-	+	わずか		自立
22	不明	日常生活困難	+	無	補聴器		胃瘻	+	不明	不明	痙直	+	+	無	+	車椅子
22	不明	障害あり	+	無	補聴器	嚥下・呼吸困難	気切胃瘻	+	低下	無	低下	+	+	無	+	寝たきり
22	不明	日常生活困難	不明	無	補聴器	嚥下・呼吸困難		+	不明	無	痙直	+	不明	+	不明	寝たきり
23	A	日常生活困難	無	無	正常	嚥下困難	気切胃瘻	+	低下	無	低下・強剛	+	不明	+	不明	寝たきり
23	A	日常生活困難	無	無	低下	嚥下困難	胃瘻	+	低下	無	強剛	+	不明	+	不明	寝たきり
24	不明	日常生活困難	+	無	補聴器	嚥下・呼吸困難	気切胃瘻	無	低下	無	痙直	+	+	無	無	寝たきり
26	A	日常生活困難	不明	無	補聴器	嚥下・呼吸困難		+	不明	無	痙直	+	不明	無	不明	寝たきり
26	A	日常生活困難	無	無	補聴器	嚥下・呼吸困難	気切胃瘻		亢進	不明	痙直	+	無	無	不明	寝たきり
26	不明	日常生活困難	不明	不明	不明	嚥下困難	気切胃瘻	不明	不明	不明	痙直	+	不明	+	不明	車椅子
26	不明	日常生活困難	不明	無	不明	嚥下困難	気切胃瘻	+	不明	不明	低下	+	+	+	不明	寝たきり
27	不明	日常生活困難	無+	無	補聴器	嚥下困難	気切胃瘻	+	不明 低下	不明 無	痙直	+	不明 +	不明 無	不明 +	寝たきり
28	不明	日常生活困難	不明+	無	補聴器	嚥下困難	気切胃瘻	+	低下	無	低下 痙直	+	無 +	+	不明 +	寝たきり
29	A		不明	無	補聴器	嚥下・呼吸困難	気切胃瘻	不明	低下	無	痙直	不明	不明	無	不明	寝たきり
30	不明	日常生活困難	+	無	補聴器	嚥下・呼吸困難	気切胃瘻	+	低下	無	強剛	+	+	無	+	寝たきり

全国調査のまとめ

2018年におけるXPの全国調査を小児科、神経内科、皮膚科を対象に実施した

年齢分布、皮膚がん、神経症状の合併は前回調査と同様であった

相補性群不明患者が増え、A群の頻度が減少した
相対的にD群、V型の頻度が増加した

A群では皮膚がんの発症頻度は減少傾向にある
D群・V型は皮膚がんを契機として診断される傾向がある