

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
令和元年度分担研究報告書

皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究
研究項目：コケイン症候群：症例報告と患者家族会活動

研究分担者：森脇 真一 大阪医科大学皮膚科 教授

研究要旨

研究分担者は1998年10月にコケイン症候群（CS）の診断システムを構築して以来、2019年8月の時点までで32例の新規本邦XP患者を確定診断してきた。今年度は研究分担者の施設に4例のCS疑い患者が当科に紹介され、2例のCSを新規で確認した。2例はいずれもCSA遺伝子のex4 delをホモに持つ古典型CS（Ⅰ型CS）（CSA群）であることが判明した。またCS患者家族会である日本CSネットワークは1996年に活動を開始している。研究分担者は1999年からその活動に医療サイドからの支援・協力を行っており、また逆に家族会からこれまで様々な情報提供を受けている。今回、CS患者家族会からのヒアリングからその重要性と存在意義を確認できた。

A．研究目的

コケイン症候群（Cockayne syndrome ; CS）は光線過敏症状に加え、著明な発育障害、精神運動発達遅延、視力障害、難聴などを伴う稀な遺伝性疾患（小児慢性特定疾病、指定難病192）である。CSは紫外線性 DNA 損傷の修復（ヌクレオチド除去修復 nucleotide excision repair ; NER）異常で発症し、患者の多くは小児で通常は20歳前後に腎障害などで死亡する予後不良の疾患である。CSの発症には2つの責任遺伝子（CSA、CSB）が関与し、遺伝学的にCSA群、CSB群に分類される。早期のCS確定診断はCS患者、家族のQOL向上にきわめて重要である。研究分担者は20年以上にわたりCS診断センターを維持してきたが、本年度も新規症例を経験した。

CS患者家族会は”Share & Care”（「分かち合いと助けあい」）をポリシーとしてアメリカ人宣教師のギャロット夫妻と数名の患者家族により1995年に結成された。CSのパンフレット作成、情報誌「架け橋」発刊、宿泊旅行が毎年実施され、医療関係者を招いての研修会も積極的に開催している。日本CSネットワークが一丸となって展開した署名活動の成果もあって、2015年にCSが小児慢性特定疾病、指定難病に

選ばれた。2019年末現在、24家族（患児16名）が活動中である。研究分担者は1996年からCS患者家族会活動に関わってきたが、今回、患者家族会の交流からその活動の役割を考察する。

B．研究方法

症例は2歳女児と3歳男児。いずれも家族歴なし、両親の族結婚なし。小児期より著明な発育障害、日光過敏を自覚していた。難聴、視力低下あり。各種DNA修復試験、遺伝学的検査を実施した。CS患者家族会活動の意義に関しては複数のCS患者家族との交流を通じて考察した。

（倫理面への配慮）

本研究の一部（CS疑い患者の各種DNA修復解析、新規CS患者の遺伝子解析、データ集積など）は実臨床では保険収載され診療上必要な検査のひとつとして認められている。また患者解析自体は大阪医科大学ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査会においてすでに承認されている。ヒトサンプルを用いる場合はその審査会の基準を遵守し、患者あるいは家族の文書による同意を得た後に施行し、その場合検体はコード化して連結可能匿名化して取り扱う。個人

情報には十分配慮し、検体や検査結果、電子カルテ、紙カルテより得た臨床情報の保管も厳重に行った。以上、倫理面へは十分な配慮のもとで本研究を推進した。

C . 研究結果

患者由来培養線維芽細胞を用いて精査を行った。結果は2患者同じ結果（以下）であった。

DNA 修復試験：DNA 修復能低下
（この低下は CSA 導入で相補）

紫外線感受性試験：高感受性

遺伝子検査：compound heterozygous CSA mutation
（ex4 del/ex4 c.a317c p.Q106P）

最終診断：コケイン症候群 A 群（型）(CS-A)

D . 考察

CSは稀な遺伝性疾患であるが、毎年1~2名の新規症例が確認される。CSは小児慢性特定疾病、指定難病であるため同疾患の診断センターを維持することは患者家族のために有用である。

CSの患者家族会は同じ病気の子どもをもつ親同士が、「ひとつの家族内だけで悩まず病気の知識や日頃の生活の工夫、医療の情報を共有しよう」、「生活・医療環境がより良くなるよう情報発信しよう」というコンセプトのもとに活動を継続している。その活動には医師との双方向の関わりが重要である。

E . 結論

2019年度もCS診断センターを維持し、新規CS患者を見出した。今後も同疾患の診断センターを維持していくことは国の難病行政へも貢献できる重要な業務であると考えられる。

CS患者家族会は新規にCSと診断された患者家族には有益な情報が得られる機会となっている。医師としてはCS患者家族会への間接的かつ継続的な支援が家族会の維持、発展のために重要であることが確認された。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1. 論文発表

[書籍]

1. Moriwaki S. (ed. Nishigori C, Sugasawa K). Prenatal diagnosis of xeroderma pigmentosum group A DNA repair disorders —clinical and molecular aspects—, Springer Nature, Singapore Pte Ltd. 2019: 77-85.
2. 森脇真一. (宮地良樹、大嶋勇成編). サンバーン こどもの皮膚のみかた、診断と治療社、東京. 2019: 177-179.
3. 森脇真一. (福井次矢、高木誠、小室一成総編集). 光線過敏症 今日の治療指針 2019年版 私はこう治療している、医学書院、東京. 2019: 1260-1261.
4. 森脇真一. (浦部晶夫、島田和幸、川合眞一編). 光線過敏症 今日の処方(改訂第6版)、南江堂、東京. 2019.3: 646-648.
5. 森脇真一. (宮地良樹、安部正敏編集). 光線過敏症患者に対するスキンケア(遮光指導) エビデンスに基づくスキンケア、中山書店、東京. 2019: 55-61.

[雑誌]

(英文)

1. Oneda Y, Moriwaki S. Ultraviolet recall reaction following ultraviolet A exposure – the first reported case. J Dermatol. 2019; 42(12): e483-e484.
2. Hirakawa Y, Futaki S, Tanizaki H, Furukawa F, Maemura K, Kondo Y and Moriwaki S. Enhanced expression of nidogen 1 around the nest of basal cell carcinoma compared with that around squamous cell carcinoma. Medical Molecular Morphology. 2019; 52(2): 99-105.

(和文)

1. 森脇真一. コケイン症候群. BRAIN and NERVE 神経学のための皮膚アトラス、医学書院. 2019; 71(4): 390-393.

2. 森脇真一. 色素性乾皮症研究50年の歩み. マルホ皮膚科セミナー (ラジオNIKKEI). 2019; 262: 28-32.

2. 学会発表

1. 森脇真一 光老化はどこまで防げるか? - これからの遮光指導を考える - 新時代の幕開け! サンスクリーンの活かし方 モーニングセミナー7 第118回日本皮膚科学会総会 2019年6月8日(名古屋)
2. 森脇真一 登山者に必要な紫外線の知識 第1回関西サマーセミナー(旧登山医学セミナー) 2019年7月7日(大阪)
3. 森脇真一 光線過敏症患者への遮光指導 教育講演□ 第37回日本美容皮膚科学会 2019年7月27日(熊本)
4. 森脇真一 光老化対策: いま新たな時代を迎え再考する イブニングセミナー 第37回日本美容皮膚科学会 2019年7月27日(熊本)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし