

研究項目：コケイン症候群

研究代表者：橋本 隆 大阪市立大学大学院医学研究科 皮膚病態学 特任教授
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20年以上にわたりコケイン症候群（CS）の診断センターを維持してきており、これまで32例のCS症例を直接経験した。最近3年間でもCS診断センターに少数（10名）ではあるが患者が紹介され新規に3例の小児（Ⅰ型）CS症例を確認した。また経過観察中の成人CS患者（Ⅰ型、CSB群）に皮膚癌が生じたことからCSも時間軸を勘案すれば高発癌性遺伝性光線過敏症である可能性が示唆された。

研究分担者は23年にわたりCS患者家族との交流を密にしてきた。今回の検討からCS患者の両親では身体的、精神的にQOLが低下していることが判明した。CSなど小児遺伝医療の現場においては患児のみならず患児の親に対してもきめ細かなケアが必要であること、CS患者家族会への医師の関節的支援が有用であることが明らかになった。

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。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。今回の3年間では

CS診断センター維持
CS患児の親のQOL評価
CS患者家族会との交流、存在意義の再確認をテーマに研究を展開した。

B．研究方法

CS診断は患者細胞を用いた各種DNA修復試験（紫外線感受性試験、DNA修復能測定）、遺伝子解析などで実施した。

CS患者家族会の協力を得て、CS患者の両親に対して、本邦でも頻用されている健康関連QOL尺

度のひとつ、SF-8を用いてQOL状態を検討した。身体的なQOLはPCS(physical component summary)-8で、精神的なQOLはMCS(mental component summary)-8にて評価した。CS患者家族会との交流

（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の、本研究を推進した。

C．研究結果

3年間で10名のCS疑い患者が紹介され3例（いずれも古典型）を新規に診断した。研究分担者が

以前に確定診断し現在も外来にてフォロー中の型CS患者（60歳、女性）（CSB群）において露光部の皮膚癌合併（前腕の日光角化症、顔面基底細胞癌）を確認した。

身体的サマリースコア（PCS）、精神的サマリースコア（MCS）が基準値より低下していた。患児と過ごす時間が長い母親では父親に比べてPCS、MCS 低下例が多かった。また患児を2名育てている母親ではMCS（PCS）低下例が多かった。さらにMCSの著明な低下2例（母親）では「心の健康」「日常生活機能（精神）」が特に低値であることが判明した。

CS患者家族会と医師の間には双方向の交流があることが確認できた。

D．考察

CS患者の臨床像には多様性がみられる。これまでCSは高発癌性ではない遺伝性光線過敏症であると考えられていたが、今回研究分担者が経験した型CSの高齢症例で露光部に皮膚癌の発生を認めたことから、CSも紫外線による高発癌が起りやすい病態であることを示唆する。

CS患児をもつ両親のQOLは身体面でも精神面でも低いことが確認できた。この低下は父親より母親、一人より複数の患児をもつ親で低い傾向がみられた。遺伝性疾患患者、難病患者のQOLが低下することは知られているが、患者の両親も患者同様に低いQOL状態を余儀なくされていることが明らかになった。

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

CS患者では臨床的に大きな多様性がある。加齢という時間軸を考慮すれば、CSもXPと同様に高

発癌性疾患であると言える。さらにCS患者（特に型）ではXP様の色素異常が進行抑制や、露光部皮膚癌予防のための厳重な紫外線防御が必要である。

小児遺伝医療の現場においてはCS患児のみならず患児の親に対してもきめ細かなケアが必要であることが示唆された。

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．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. Imafuku K, Hata H, Yanagi T, Kitamura S, Inamura Y, Nishimura M, Kitamura S, Moriwaki S. Shimuzu

- H. Multiple skin cancers in patients with mycosis fungoides after long-term ultraviolet phototherapy. *Clin Exp Dermatol.* 2017; 42(5): 523-526.
2. Takahashi Y, Endo Y, Kusaka A, Nakamura S, Nakazawa Y, Ogi T, Uryu M, Tsuji G, Furue M, Moriwaki S. An XPA gene splicing mutation resulting in trace protein expression in an elderly xeroderma pigmentosum group A patient without neurological abnormalities. *Br J Dermatol.* 2017; 177(1): 253-257.
 3. Moriwaki S, Kanda F, Hayashi M, Yamashita D, Sakai Y, Nishigori C. Xeroderma pigmentosum clinical guideline. *J Dermatol.* 2017; 44(10): 1087-1096.
 4. Niida H, Matsumura R, Horiguchi R, Uchida C, Sakai S, Ohhata T, Kitagawa K, Moriwaki S, Nishitani H, Ui A, Ogi T, Kitagawa M. DDB2-dependent recruitment of HBO1 at UV DNA damage sites is involved in nucleotide excision repair. *Nat Commun.* 2017; 18: 8:16:102.
 5. Calmels N, Botta E, Jia N, Fawcett H, Nardo T, Nakazawa Y, Moriwaki S, Sugita K, Kubota M, Obringer C, Spits MA, Stefanini M, Lauge V, Orioli D, Ogi T, Lehmann AR. Functional and clinical relevance of novel mutations in a large cohort of patients with Cockayne syndrome. *J Med Genet.* 2018; 55(5): 329-343.
 6. Nakao A, Tanizaki H, Yu A, Araki A, Yoshioka A, Moriwaki S. A case of xeroderma pigmentosum group A with West syndrome. *J Dermatol.* 2018; 45(2): e334-e336.
 7. Terada A, Aoshima M, Tanizaki H, Nakazawa Y, Ogi T, Tokura Y, Moriwaki S. An adolescent case of a xeroderma pigmentosum variant confirmed by the onset of sun exposure-related skin cancer during Crohn's disease treatment. *J Cutan Immunol Allergy.* 2018; 1: 23-26.
 8. Hirai Y, Noda A, Kodama Y, Cordova KA, Cullings HM, Yonehara S, Fujihara M, Moriwaki S, Nishigori C, Mabuchi K, Kraemer KH, Nakamura N. Increased risk of skin cancer in Japanese heterozygotes of xeroderma pigmentosum group A. *J Hum Genet.* 2018; 63(11): 1181-1184.
 9. Oneda Y, Moriwaki S. Ultraviolet recall reaction following ultraviolet A exposure – the first reported case. *J Dermatol.* 2019; 42(12): e483-e484.
 10. 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. 一般医に必要な光線過敏症の知識 2016. 高知県医師会雑誌. 2017; 22: 3-11.
 2. 森脇真一. 光線過敏症 疾患別・皮膚科の検査とその評価法. 皮膚科の臨床. 2017; 59: 785-793.
 3. 森脇真一. コケイン症候群 押さえておきたい新しい指定難病. Monthly Book Derma. 2017; 257: 83-89.
 4. 森脇真一. 太陽光線について. Bella Pelle. 2017; 2(3): 188-191.
 5. 森脇真一. 光線過敏症. Monthly Book Derma. 2018; 268: 66-74.
 6. 森脇真一. 光老化対策とビタミン D. 皮膚科の臨床 臨時増刊号「美しく老いるために」. 2018; 60(6): 918-919.
 7. 森脇真一. 日常診療における遮光指導～光線過敏症患者の患者ケアを中心に～. 日臨皮会誌. 2018; 35: 898-900.
 8. 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.
 9. 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 指定難病としての色素性乾皮症、コ

- ケイン症候群：診療ガイドラインからみた診断と患者ケア 教育講演 23「日々進歩する光皮膚科学の新たな展開：最近話題の光線過敏症を中心に」 第 116 回日本皮膚科学会総会 平成 29 年 6 月 3 日（仙台）
2. 寺田葵衣、谷崎英昭、黒川晃夫、森脇真一 色素性乾皮症 D 群：自験例 19 例の臨床的・遺伝学的検討 第 116 回日本皮膚科学会総会 平成 29 年 6 月 3 日（仙台）
 3. 森脇真一 スウィーツセミナー 最近経験した光線関連皮膚疾患～大阪医大病院を受診した興味ある症例から～ 第 39 回日本光医学光生物学会 平成 29 年 7 月 21 日（名古屋）
 4. 森脇真一 コケイン症候群患児をもつ親の QOL 評価 平成 29 年度 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業） 稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班・皮膚の遺伝関連性稀少難治性疾患群の網羅的研究班 合同総会 平成 29 年 9 月 15 日（東京）
 5. 寺田葵衣、谷崎英昭、青島正浩、戸倉新樹、森脇真一 クローン病加療中、露光部皮膚癌多発により確定診断に至った色素性乾皮症バリエーション型の小児例 第 68 回日本皮膚科学会中部支部学術大会 平成 29 年 10 月 8 日（京都）
 6. Tanizaki H, Terada A, Yamaguchi S, Takahashi K, Moriwaki S Xeroderma pigmentosum group D: a clinical and genetic study of 19 Japanese cases. 47th Annual ESDR Meeting 2017 Oct.27, 2017 (Salzburg, Austria)
 7. 森脇真一 日常診療に役立つ診療科横断的「コケイン症候群診療ガイドライン」の策定 「皮膚の遺伝関連性稀少難治性疾患群の網羅的研究」関西支部班会議 平成 30 年 2 月 6 日（大阪）
 8. 森脇真一 太陽紫外線があなたの皮膚老化を加速する 太陽紫外線防御研究委員会 24 回公開セミナー 「光老化を知ろう - 太陽紫外線による皮膚の老化 -」 平成 30 年 3 月 17 日（京都）
 9. 森脇真一 教育講演第 14-3 可視光線の功罪 117 回日本皮膚科学会総会 平成 30 年 6 月 1 日（広島）
 10. 森脇真一 教育講演 34-2 外因性・内因性光線過敏症：診断へのアプローチと患者への対応 第 117 回日本皮膚科学会総会 平成 30 年 6 月 2 日（広島）
 11. 森脇真一 教育講演 47-1 太陽光の皮膚への作用と光老化皮膚の病態 第 117 回日本皮膚科学会総会 平成 30 年 6 月 3 日（広島）
 12. Moriwaki S Twenty years clinical research on human photosensitive disorders associated with defective DNA repair in Japan. Special lecture, Korean Annual Meeting of Society for Photomedicine June 16, 2018 (Seoul, Korea)
 13. Moriwaki S Clinical characteristics, genotype – phenotype correlations and founder effects of xeroderma pigmentosum in Japan. Keynote lecture. The 5th Eastern Asia Dermatology Congress June 22, 2018 (Kunming, China)
 14. 森脇真一 特別講演 色素性乾皮症研究：50 年の歴史と自ら歩んだ 30 年 第 40 回日本光医学・光生物学会 平成 30 年 7 月 21 日（仙台）
 15. 森脇真一 遺伝性皮膚疾患 第 21 回前期家族性腫瘍セミナー 2018 年 8 月 24 日（西宮）
 16. 森脇真一 色素性乾皮症研究 50 年の歩み シンポジウム 1 第 69 回日本皮膚科学会中部支部学術大会 平成 30 年 10 月 27 日（大阪）
 17. 森脇真一 光皮膚科学 UPDATE：大阪医大光線過敏外来からの話題提供 第 472 回日本皮膚科学会大阪地方会 2019 年 3 月 9 日（大阪）
 18. 森脇真一 遺伝性皮膚疾患 第 21 回後期家族性腫瘍セミナー 2019 年 3 月 15 日（東京）
 19. Moriwaki S Clinical characteristics, genotype – phenotype correlations and founder effects of xeroderma pigmentosum in Japan International symposium of XP and other DNA repair disorders March 21, 2019 (Cambridge, UK)
 20. 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)

21. 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)
22. 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)
23. 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)

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし