厚生労働科学研究費補助金（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 ）
総合研究報告書

色素性乾皮症の疫学調査関する研究

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 pigmentosun: 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した。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。そのうち患者有 140 施設で、症例数の合計は 374 症例であったため、二次調査として患者有の 140 施設に調査票を送付した。今年度は、二次調査の回答内容から重複などを確認し、180 人を対象に解析を行った。一次調査の抽出率を元に全国患者数を推計したところ 230 人であった。二次調査における臨床班の分析では、相補性群では、不明患者が増え、A 群の頻度が減少し、相対的に D 群、V 群の頻度が増加した。

A．研究目的

色素性乾皮症(xeroderma pigmentosun: 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した。

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」、「ポフリフィン症」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（表 1）。

2018 年度に自治医科大学が主体として実施する一次調査では、140 施設、374 例が対象となった。対象者一覧を神戸大学に送付し、二次調査は神戸大学が主体で実施した。二次調査の対象者は 140 施設 370 例であった。

2019 年度は、二次調査の回答から重複を除外した 180 名と対象とした（表 2）。

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した。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 年間の保管を依頼した。

疫学班では、一次調査の抽出を元にして二次調査の回答数より XP の全国の患者数の推計を行った。臨床班では、XP の病計分類、臨床的特徴を検討した。

（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 例でであり、症例数の合計は 374 例であった。

そのうち二次調査には、患者ありと回答のあった 140 施設 370 例に調査票を送付し、返信のあった中から重複を除外し 180 名が解析対象となった。

疫学班で行った一次調査の抽出を元に、二次調査での重複を除外した結果を用いて XP の全国の患者数は皮膚科 210.0±標準誤差 40.8（95%信頼区間 130.1-290.0）、神経内科 10.4±2.7（5.0-15.8）、小児科 17.0±3.8-（0.1-2.4）で合計では、233.1 ± 41.1（152.7-313.6）となった。全国疫学調査マニュアルによると、推計患者が 1,000 人以下の場合には 10 の位までの報告とするとなっているため、最終的な推計患者は 230±41（150-310）とした（表 3）。

臨床班で分析した結果では、病型分類である相補性群では、診断確実例 125 例での内訳は A 群 47（35.8%）、C 群 4 例（3.21%）、D 群 20 例（15.3%）、E 群 1 例（0.8%）、F 群 2 例（1.5%）、G 群 2 例（1.5%）、V 群 55 例（42.0%）であった（表 4）。

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。

二次調査で重複を除外した結果 180 名となっており、一次調査の抽出を元に全国の患者数を推計したところ 230 となった。事前の予測に比べて半分以下となったが、XP の疾患の特性から、大学病院や大病院などの皮膚科、神経内科、小児科の専門医が担当している可能性が高く、それ以外の規模の小さな医療機関からの患者が少なかったからと考える。前回の調査では、診療継続中の患者も対象とし

ていたと思われるが、今回は 3 年間における新患患者として調査したため、発症数を補足するには今回の結果の方妥当性が高いものと思われる。

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

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。2018 年に実施した一次調査の回収率は 66.7%と比較的高かった。二次調査の回収後に重複を除外した結果 180 名が解析対象となり、全国患者数を推計したところ、230 であった。臨床班での分析では、相補性群では、不明患者が増え、A 群の頻度が減少し、相対的に D 群、V 群の頻度が増加した。

同様の内容について、2019 年 12 月 12-13 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

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

3．その他

特になし。

表1. 対象機関抽出一覧

病院ﾃﾞｰﾀ	機関ｺｰﾄﾞ	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

表2. 一次調査回収状況

	層	施設数			報告	報告患者数別回収施設数										
		対象	返信数	回収率	患者数	1	2	3	4	5	6	7	8	9	・・・	67
神経内科	大学病院	105	81	0.771429	4	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	500床以上	206	119	0.57767	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	400～499床	144	90	0.625	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	300～399床	120	65	0.541667	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	200~299床	58	24	0.413793	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	100～199床	63	32	0.507937	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	99床以下	15	7	0.466667	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	特別階層	15	1	0.066667	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	小計	726	419	0.577135	7	4	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚科	大学病院	134	105	0.783582	133	12	6	3	4	0	0	0	1	1	0	1
	500床以上	245	157	0.640816	18	10	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	400～499床	184	128	0.695652	4	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	300～399床	137	85	0.620438	4	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	200~299床	69	49	0.710145	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	100～199床	80	43	0.5375	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	99床以下	29	12	0.413793	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	特別階層	18	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	小計	896	579	0.646205	159	30	7	5	4	0	0	0	1	1	0	1
小児科	大学病院	131	108	0.824427	12	5	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	500床以上	220	181	0.822727	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	400～499床	174	135	0.775862	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	300～399床	135	106	0.785185	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	200~299床	63	54	0.857143	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	100～199床	66	43	0.651515	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	99床以下	35	16	0.457143	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	特別階層	22	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	小計	846	643	0.760047	14	7	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	計	2468	1641	0.664911	180	41	7	6	4	0	0	1	1	1	0	1

表 3. 患者数の推計結果

	層	推計患者数	標準誤差	患者数の95%信頼区間	
神経内科	大学病院	5.185185185	1.94966939	1.363833182	9.006537189
	500床以上	5.193277311	1.92849757	1.413422073	8.973132549
	400～499床				
	300～399床				
	200~ 299床				
	100～199床				
	99床以下				
	特別階層				
	小計	10.3784625	2.74231902	5.003517217	15.75340778
皮膚科	大学病院	169.7333333	40.38451172	90.57969035	248.8869763
	500床以上	28.08917197	5.127574247	18.03912645	38.1392175
	400～499床	5.75	1.578328299	2.656476534	8.843523466
	300～399床	6.447058824	1.945794186	2.63330222	10.26081543
	200~ 299床				
	100～199床				
	99床以下				
	特別階層				
	小計	210.0195641	40.78575781	130.0794788	289.9596494
小児科	大学病院	14.55555556	3.702607684	7.298444494	21.81266662
	500床以上				
	400～499床	1.288888889	0.610596502	0.092119745	2.485658033
	300～399床	1.273584906	0.589679758	0.11781258	2.429357231
	200~ 299床				
	100～199床				
	99床以下				
	特別階層				
	小計	17.11802935	3.798664761	9.672646418	24.56341228
	計	233	41	153	314
	10の位まで表示	230	41	150	310

表 4. 相補性群

	病型	n	%
相補性群 (n=131)	A	47	35.9%
	C	4	3.1%
	D	20	15.3%
	E	1	0.8%
	F	2	1.5%
	G	2	1.5%
	V	55	42.0%
診断 (n=157)	確実	125	79.6%
	疑い	32	20.4%
診断時期 (n=126)	全体	0-974	中央値　292
	A (n=41)	0-120	中央値　18
	D (n=18)	28-910	中央値　602
	V (n=44)	79-974	中央値　550