

コケイン症候群に関するwithコロナ政策研究

研究分担者 森脇 真一（大阪医科薬科大学医学部 皮膚科学）

研究要旨

分担研究者は1999年から紫外線性DNA損傷修復能の遺伝的な欠損で発症する色素性乾皮症（XP）、コケイン症候群（CS）など国が認める指定難病、小児慢性特定疾病である遺伝性光線過敏症の分子細胞診断を行ってきた。本年度はCOVID-19全国蔓延のもと、小児全体で外出の機会が減り、また皮膚科への受診控えの影響もあり、当科ではすべての光線過敏症（遺伝性、非遺伝性いずれも）患者の新患数が激減した。特にXP検査依頼数は激減し、2005年以降例年15-20例疑い患者を解析してきたが、今年度XPの紹介件数はわずか4例であった。一方、XP類縁疾患であるCSは光線過敏症ではなく発育障害などを主訴に例年通り4例の検査依頼（いずれも小児科から）があり1例のCS（CSA）を同定した。

2020年度、COVID-19の影響でCS患者家族の情報交換会はWEB開催となった。各種学会でのCS家族会ブースも学会自体がWEB開催となったため見合わせとなった。CS、XPいずれも外出自粛、受診控えにより再診患者数が減少した。このような現状が今後も続けば、Withコロナ時代の小児難病患者の診療支援について、遠隔診療の適否など新たな対策や検討が必要となる。

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、患者家族のQOL向上に寄与するため重要である。分担研究者は1999年から紫外線性DNA損傷修復能の遺伝的な欠損で発症するコケイン症候群（CS）、色素性乾皮症（XP）など遺伝性光線過敏症（指定難病、小児慢性特定疾病）の早期診断目的に全国から検体を受け入れ解析を行ってきた。本年度もXP・CS診断センターを維持し、他施設から紹介のCS疑い患者を解析した。

B. 研究方法

研究分担者は昨年度までの約20年間、XP・CS診断センターを維持し、これまで全国から紹介されてきた500例以上のXP、CS疑い患者を細胞生物学的、分子遺伝学的手法により解析し、これまで160例以上のXP、35例のCSを新規に同定してきた。2020年度も、患者皮膚由来培養線維芽細胞

を用いて、DNA修復を指標にした細胞学的解析、CS遺伝子についての遺伝学的解析を行った。

（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XP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

今年度CSの紹介件数は、XPとは違いほぼ例年通り4例であり、いずれも光線過敏症ではなく発育障害などを主訴に検査依頼（いずれも小児科より）があった。その中で今回は1例のCS（CSA）を確認した。COVID-19の影響で、過去にCSと診断した2症例の再診キャンセルがあり臨床的フォローが出来なかった。

D. 考察

COVID-19全国蔓延のもと小児全体で外出の

機会が減り、また皮膚科への受診控えの影響もあり、当科ではすべての光線過敏症患者の新患数が激減した。特に光線過敏症状が重篤な XP 検査依頼数は激減し、例年の 2 割程度であり、予約再診のキャンセルが多い状況であった。一方で CS 検査依頼はほぼこれまで通りであったが、XP 同様再診患者の受診キャンセルがみられた。現状が続けば With コロナ時代の CS 患者の診療形態の再考（遠隔診療、患者居住地のクリニックとのさらなる密な連携など）が必要となる。

E. 結論

今後も引き続き CS の診断センターを維持していく予定であるが、初診症例、再診症例の受診控えがないよう、COVID-19 蔓延の早期の終息に期待したい。2021 年度以降も引き続き CS 症例を蓄積して、CS 各群における遺伝型・表現型関連を検討する。REDCap を用いた CS 患者レジストリーシステムはすでにテンプレートが完成しており、2021 年度から本格的に CS 症例のレジストリーを稼働させたい。CS 患者家族会の発展に寄与できるようなサポート体制も引き続き行っていきたい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- (1) 森脇真一 光線過敏症 p1567-1569 今日の治療指針 第 8 版（総編集 永井良三）医学書院）2020.2
- (2) 森脇真一 赤ら顔—つくらないためのスキンケア・遮光 “顔の赤み” 鑑別・治療アトラス Monthly Book Derma 294:267-270, 2020
- (3) 森脇真一 光線テスト 皮膚科医に必要な生体検査 Visual Dermatology 19（臨時増刊号）:119-122、2020
- (4) Onishi M, Tsunoda K, Maeda F, Moriwaki S, Amano H Angiosarcoma of the Auricle in a Patient with Xeroderma Pigmentosum Variant Case Rep Dermatol 12:144-149、2020
- (5) 森脇真一 可視光線の功罪 日本皮膚科学会雑誌 130(9):2043-2046、2020
- (6) Hirakawa Y, Futaki S, Furukawa F, Kondo Y, Moriwaki S Acute changes in nidogen-1 expression in the epidermal basement membrane of a 3-dimensional cultured human skin model after ultraviolet B irradiation. Photodermatol Photoimmunol

Photomed 36:499-502, 2020

- (7) 森脇真一 日光に関係のある皮膚疾患-光線過敏症を中心に- 顔と頭の皮膚病診療 Monthly Book Derma 303:12-20, 2020
- (8) 鄭韓英、黒川晃夫、中野創、森脇真一 娘の発症を契機に父親も確定診断に至った骨髄性プロトポルフィリン症の 1 家系 日本小児皮膚科学会雑誌 39 : 149-153、2020

2. 学会発表

- (1) 森脇真一 DNA 損傷応答異常で発症する遺伝性光線過敏症～from bench to bedside～ スポンサードセミナー 第 113 回近畿皮膚科集談会 2020 年 7 月 19 日（神戸）
- (2) 森脇真一 令和の時代の光線療法；理論、実際、そして今後の展開 シンポジウム 2 光線療法の種類と適応は？ 第 36 回日本臨床皮膚科医学会 2020 年 9 月 21 日（浜松）
- (3) おひさま家族～りんくん一家 10 年の記録 第 35 回民教協スペシャル ABC テレビ 2021 年 2 月 11 日
- (4) 森脇真一、前田文彦、天野博雄 極めて稀な XP 病型：色素性乾皮症 E 群の 1 例 第 484 回日本皮膚科学会大阪地方会 2021 年 3 月 13 日（神戸）

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