

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

進行期皮膚悪性腫瘍を伴った色素性乾皮症患者について

研究分担者 中野 英司 神戸大学医学部附属病院助教

研究要旨

免疫チェックポイント阻害薬の登場以降、悪性黒色腫の治療は劇的に変化してきたものの、進行期皮膚悪性腫瘍の治療は未だ確立しているとはいえない。また、色素性乾皮症患者においてはその疾患特性上、DNA損傷を伴う治療には注意が必要である。今回、色素性乾皮症登録制度を用いて、治療中の進行期皮膚悪性腫瘍合併患者の臨床的特徴、治療内容、有効性や有害事象について調べ、治療方針について検討した。希少疾患であり、大規模な臨床試験は難しいため、今後の症例の蓄積が重要である。

A. 研究目的

色素性乾皮症 (Xeroderma Pigmentosum : XP) は光線過敏症状、神経症状を主症状とする稀な常染色体潜性遺伝性疾患である。DNA 修復機構の一つであるヌクレオチド除去修復の異常である A ~G 群、および損傷乗り越え修復の異常であるバリアント型の 8 つの相補性群に分類される。XP は比較的まれな疾患ではあるが、日本では 2.2 万人に 1 人と世界の中では高頻度に見られる。日本人は A 群が最も多く、半数以上を占めており、次いでバリアント型が 30%程度、D 群が 1 割弱となっており、症例数が少ないとから、臨床情報の蓄積が重要である。

XP では光線過敏症状の一つとして皮膚がんがあり、適切に遮光しなければ若年から露光部に皮膚がんが多発することが知られている。皮膚がんの発生機序としては、紫外線 DNA 損傷が遺伝子の変異を引き起こすことによると考えられている。悪性黒色腫に対しては近年、免疫チェックポイント阻害薬や BRAF を標的とした分子標的療法が登場し、その治療に変革をもたらしてはいるものの、そのほかの進行期皮膚悪性腫瘍は治療法が確立しているとは言い難い。今回は進行期皮膚悪性腫瘍を合併した XP 患者に着目し、その治療方針や今後の治療の展望について検討した。

B. 研究方法

2020 年 11 月時点で全身療法施行中である当科で診断した、あるいは診断中の進行皮膚悪性腫瘍を合併した XP 患者を対象にして、臨床情報、治療内容、効果などを検討した。

（倫理面への配慮）

XP の遺伝子診断については保険適用となっているが、保険適用前の患者および、現在において

も事務の指示によりその目的、方法、使用用途などについては研究課題名「光線過敏症状を示す遺伝性疾患の遺伝子診断とその病態解明と治療薬の探索」として、神戸大学医学部倫理委員会に承認されている（第 180213 号）。また、患者には診断以外にも医学研究に使用することについて文書でのインフォームドコンセントを受けており、神戸大学医学倫理委員会の規約を遵守し、学内の現有設備を用いて研究を実施する。患者の個人情報が機関外に漏洩せぬよう試料や解析データは神戸大学情報セキュリティポリシーに則り厳重に管理する。また、成果のとりまとめを行い、内外の学会や学術雑誌に積極的に研究成果の発表を行うが、発表に際しては個人情報が漏洩することのないように、また患者やその家族に不利益のないように十分配慮する。

C. 研究結果

当科で運用している XP 登録制度を用いて、現在治療中の進行期皮膚悪性腫瘍合併患者を 3 名同定した。

症例 1 は 70 代男性。当科で XP バリアント型と診断されフォロー中であった。既往に原発不明悪性黒色腫、頸部リンパ節転移があったが術後 10 年以上経過しており、悪性黒色腫としてのフォローは終了していた。かかりつけ内科にて胸部異常陰影を指摘され、他院で肺生検、悪性黒色腫の多発肺転移と診断された。ニボルマブ投与にて肺転移は縮小、消失し奏効が見られた。症例 2 は 30 代男性で肺、骨、副腎、脊髄、脳に腫瘍影を認め、転移性腫瘍として生検されたところ原発不明悪性黒色腫の多発転移と診断、露光部に色素斑が目立つことから XP が疑われ当科に診断依頼があった。遺伝学的検査にて XP バリアント型と診断し

た。悪性黒色腫多発転移に対してはオプジーボ、ヤーボイ併用療法が開始された。症例3は50代男性、詳細は不明であるが以前に他院でXPと診断されており、顔面を中心に基底細胞癌や有棘細胞癌が多発、適宜手術や液体窒素凍結療法などが施行されていた。5年前に左眼窩内転移を認め、放射線治療にて病変の消失を認めたが、1年前に多発リンパ節、骨、肝、胸膜、腹腔内転移を認めた。イリノテカン療法を施行されたが効果が乏しく、5-FU+カルボプラチナ+セツキシマブ療法を5-FUとカルボプラチナを10% doseに減量して行われた。こちらも効果乏しくニボルマブに変更され、奏効を維持している。

D. 考察

XPはDNA修復障害があるため、進行期皮膚悪性腫瘍を合併した患者に対する治療方針の決定の際には注意を要する。放射線治療やある種の抗がん剤はがん細胞のDNAに損傷を引き起こすことによって奏効するため、XP患者ではその有害事象が顕著になるのではないかと懸念されている。

XPに対する放射線治療の安全性は確立しておらず、これまで臨床試験などの前向き研究や有効性、安全性を検証した大規模な後向き研究の報告はない。放射線によるDNA損傷の修復にはヌクレオチド除去修復が関わるわけでは無いが、損傷乗り越え機構には関わるため、注意が必要と考えられる。最も症例数が多い報告としては18例のレビューがあり(Schaffer JV, Orlow SJ. Dermatology. 2011; 323:97-103)、相補性群が確定している症例は少ないものの、18例中16例で耐容可能であったことと、3か月から25年、平均8年のフォローで二次発がんはなかったと報告されている。症例3では眼窩内転移に対して放射線治療が実施され、局所制御も良好で特に放射線治療による有害事象も見られていない。

化学療法にしても症例数が少なく、まとまった報告はない。ただし、マイトマイシンCや白金製剤は作用機序としてDNA鎖架橋作用があり、これはヌクレオチド除去修復がかわらため注意が必要とされる。症例報告ではあるが、シスプラチニ投与後に全身状態が悪化し、死亡した報告がみられる(Sumiyoshi M, et al. Intern Med 2017; 56:979-982, Carneiro MC, et al. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol 2020; 129:e1-11)。症例3ではカルボプラチナの用量を10%に減量したところ、目立った副作用は見られなかった。その後、EGFR阻害薬であるセツキシマブの投与には問題はなかった。

一方で、免疫チェックポイント阻害薬についてはその効果が有望視される。免疫チェックポイント阻害薬の効果を予測するバイオマーカーの一

つとして、腫瘍遺伝子変異量(Tumor mutation burden; TMB)があり、TMBが高いほど免疫チェックポイント阻害薬の奏効率が高いと報告されている。XPにおける皮膚悪性腫瘍ではTMBが高いと考えられ、これまででも免疫チェックポイント阻害薬の有効性を示唆する症例報告があった(Hauschild A, et al. Eur J Cancer 2017)。症例1、3では免疫チェックポイント阻害薬が奏効しており、症例2ではまだ奏効は明らかではないものの効果が期待できる。

いずれにしてもまだ症例報告の域を出ず、今後の症例の蓄積が待たれるところではあるものの、免疫チェックポイント阻害薬はXP患者における進行期皮膚悪性腫瘍のkey drugとなると考えられる。

E. 結論

進行期皮膚悪性腫瘍を合併したXP患者には治療方針を検討するうえで、その疾患特性を理解する必要がある。疾患の希少性から臨床試験は困難であり、症例の蓄積が待たれる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表

演題名：色素性乾皮症の現況 第484回日本皮膚科学会大阪地方会

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