

も悪くなる。

b XPにおける内臓がんの合併

XPではDNAの修復障害がみられるため、紫外線の当たる皮膚以外の臓器でも発がん頻度が上昇するかどうかという点は注目されてきた。現時点では合併の報告例はあるものの、対照と比して有意に頻度が高いことを示す論文はみられない。この点については今後の詳細の検討が必要であろう。食道がんや胃がんとXPG遺伝子のSNP、卵巣がんとXPC遺伝子のSNPなどの関連性が報告されている。

文献

- 1) Hirai Y et al : Heterozygous individuals bearing a non-functional allele at XPA gene exist in nearly 1% of Japanese populations. *Mutat Res* **601** : 171-178, 2006
- 2) Nishigori C et al : Characteristics of xeroderma pigmentosum in Japan : Lessons from two clinical surveys and measures for patient care. *Photochem Photobiol* **95** : 140-153, 2019
- 3) Masaki T et al : Four types of possible founder mutations

are responsible for 87% of Japanese patients with xeroderma pigmentosum variant type. *J Dermatol Sci* **52** : 144-148, 2008

- 4) Cleaver JE : Defective repair replication of DNA in xeroderma pigmentosum. *Nature* **218** : 652-656, 1968
- 5) Sugasawa K : Molecular mechanisms of DNA damage recognition for mammalian nucleotide excision repair. *DNA Repair (Amst)* **4** : 110-117, 2016
- 6) Sato Y et al : Xeroderma pigmentosum : Clinical aspects. *Gann Monograph Cancer Res* **35** : 113-126, 1988
- 7) 銅織千佳子 : 神経皮膚症候群に関する診断科横断的検討による科学的根拠に基づいた診療指針の確立。厚生労働科学研究費補助金 [難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業)] 総括研究報告書, p1-8, 2018
- 8) Mori T et al : High levels of oxidatively generated DNA damage 8,5'-cyclo-2'-deoxyadenosine accumulate in the brain tissues of xeroderma pigmentosum group A gene-knockout mice. *DNA Repair (Amst)* **80** : 52-58, 2019
- 9) Nakano E et al : Xeroderma pigmentosum diagnosis using a flow cytometry-based nucleotide excision repair assay. *J Invest Dermatol* **138** : 467-470, 2018
- 10) Tanioka M et al : Molecular analysis of DNA polymerase eta gene in Japanese patients diagnosed as xeroderma pigmentosum variant type. *J Invest Dermatol* **127** : 1745-1751, 2007

8 Cockayne 症候群

1 定義

Cockayne 症候群 (Cockayne syndrome : CS) は、紫外線性DNA損傷の修復システムであるスクレオチド除去修復 (nucleotide excision repair : NER)、特に転写共役修復が正常に作動しないことにより発症する常染色体劣性遺伝性疾患で、早老様形質を伴う重篤な光線過敏症である。1936年に英国の小児科医 Cockayne により「網膜萎縮と難聴を伴い著明な発育障害を示した1例」として最初に報告された。臨床的には時異な老人様顔貌、著明な発育障害 (低身長、低体重、小頭症)、悪液質様変化、重度の視力障害や難聴などの症状を呈する。2015年1月に小児慢性特定疾病として、2015年7月にはわが国の指定難病 (192) として新たに認められた。

2 疫学

本邦での頻度は2.7/100万人とまれな疾患であるが、この頻度は欧米の頻度とほぼ同じである^{1,2)}。これまで日本では約100例の報告があるが、後述の臨床分類では古典型が90%を占め、他の病型は極めてまれである。遺伝型では色素性乾皮症 (XP) 合併以外のCS患者では、欧米では25%がCSAに変異のあるCS-A群、75%がCSBに変異のあるCS-B群であるのに対して、本邦では70%がCS-A群である^{3,4)}。

3 発症機序

CSは転写部位のDNAに紫外線により生じたDNA損傷 [シクロブタン型ピリミジンダイマー、(6-4)光産物 (PP)] が修復システム [転写領域のDNAに生じた損傷を優先的に修復する経路 (tran-

scription coupled NER : TC-NER)] が遺伝的な異常により正常に作動しないために発症する⁵⁾。本疾患の責任遺伝子はTC-NERに関わるCSA (ERCC8), CSB (ERCC6), そしてTC-NERと全ゲノム修復 (global genome NER : GG-NER) 共通の系 (core pathway) に関わりXPのB群、D群、G群の原因となるXPB, XPD, XPGの5つである。後者3つはXP/CS complex (後述) の発症原因となる。NERに関連する因子の多くは転写にも関与するが、これらの遺伝子異常により、なぜ患者に老人様顔貌、発育障害、視力・聴力障害などの多彩な臨床症状が起きるのかはまだ不明である。

4 臨床

CSは臨床経過や臨床所見から、大きく古典型 (I型)、重症型 (II型)、遅発型 (III型)、XP合併型 (XP/CS complex) の4つに分類される。

a 古典型 (I型)

CSの典型型で全CS患者の90%を占める。生後数ヶ月で光線過敏症状に気づき、2歳以降、発育・発達障害、小頭症、低身長、低体重、老人様顔貌を呈する。その後、網膜色素変性、難聴、大脳基底核部石灰化がみられるようになる (図1)。

b 重症型 (II型)

CSのなかで最もまれなタイプである。出生時、新生児期から成長障害があり、先天性白内障を合併する。

c 遅発型 (III型)

光線過敏の自覚は少なく年長児、成人になりCS様の神経学的異常が徐々に出現してくるまれな病型である。さまざまなCS様症状は古典型の症状発現時間軸を数倍引き伸ばした時期 (年齢) に出現する。



図1 古典型 (I型) CS の臨床像
A : 光線過敏症, B : 老人様顔貌

d XP 合併型 (XP/CS complex)

CS のまれな臨床型である。XPB, XPD, XPG いずれかの遺伝子変異で発症するが、これまで報告例では XP-D/CS (図2) が最も多く、80% を占める。XP-G/CS がこれに次ぐが、XP-B/CS は世界で2例 (本邦症例はなし) と極めてまれである。これまで日本人の XP 合併症例は4例 (XP-D/CS 3例, XP-G/CS 1例) である。不定期 DNA 合成能 (unscheduled DNA synthesis : UDS) の低下など細胞生物学的特徴は XP に類似する。I~III型に比べてサンバーン症状が強くなり、露光部の色素異常、高発がんなど XP 様の症状に加え、著明な発育・発達障害、特異な老人様顔貌など典型的な CS 症状を呈するようになる。

5 検査と診断

最も頻度の高い典型例 (I型) では、生後数カ月の時点で日に当たると赤くなりやすい体質 (いわゆる光線過敏症の存在) に患児の親が気づく。この光線過敏症は DNA 損傷を誘発しやすい UVB の曝露を受けた12時間以内に、顔面皮膚など露光部に限局して生じ、発赤、腫脹などいわゆる日焼け様の皮疹として生じる。その後、1~2歳で発育・発達障害、小頭症、低身長、低体重が明らかとなり、3歳頃から特有の顔貌 (老人様顔貌、落ちくぼんだ目、鳥の嘴状の鼻、大きな耳、上顎突出) が徐々に進行する。

II型は最重症であり外出の機会が少ないため、光線過敏症の存在が明らかでない場合が多い。また

になる。また、皮膚悪性腫瘍が低年齢で露光部皮膚に生じる。

これまで XP 合併型以外の CS 患者では紫外線による露光部皮膚がんのリスクは高くなくとされてきた。しかし最近、露光部皮膚がんが多発した成人発症 III型 CS (CS-B 群) の報告もあることから、CS 患者の皮膚における紫外線がんのリスク、生涯にわたる嚴重な遮光の必要性については、今後さらなる慎重な検討が必要である。

筆者は自験例、臨床情報が明らかな過去の本邦報告例、「厚生労働省研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 (コケイン症候群の病態解明および治療とケアの指針作成のための研究)」での研究結果¹⁾ から、CS 患者にみられる臨床症状をまずその出現頻度、出現時期、CS に対する特異性から、CS に特徴的で早期から高頻度にみられる「主徴候」、幼児期には確認できず幼児期以降に始まることが多い「副徴候」、比較的高頻度にもみられ年齢とともに出現、進行するが CS に対する特異性は低い「その他の徴候」、予後に影響する「合併症」(CS 患者の死因の大きな原因となる) に分類し、診断基準を策定した (表1)⁶⁾。

CS の診断は臨床症状、各種臨床検査所見からある程度可能ではあるが、近年の光生物学、分子遺伝学の発展に伴い、最近の報告例での確定診断では臨床所見に加え、患者皮膚由来の初代培養線維芽細胞を用いた、①紫外線感受性試験、②紫外線照射後 UDS、③紫外線照射後 RRS (RNA 合成回復能、recovery of RNA synthesis)、④相補性群試験などの DNA 修復テスト、⑤遺伝子解析が実施されている。CS 患者細胞は紫外線に極めて高感受性である。GG-NER の指標である UDS は XP 遺伝子に差異がない通常の CS では正常細胞レベル、TC-NER の機能を示す RRS は著明に低下する。CS である場合、CS-A, CS-B, XP-B/CS, XP-D/CS, XP-G/CS のいずれの群であるかの同定は、紫外線照射レポーター遺伝子 (プラスミドあるいはウイルスベクター) の宿主細胞回復能を指標にした相補性試験でなされる。CS は遺伝性相補性試験で確定診断可能な例が多いが、時に相補性が弱く相補性群が判別困難な場合があり、このような場合には遺伝子検

表1 CS にみられる徴候と診断基準

主徴候 ^{*1)}	
①著明な成長障害 100%	
②2歳で身長、体重、頭圍が5パーセンタイル以下	
③2歳以降はさらにパーセンタイル値が減少する	
④I型, XP 合併型では生後1歳前後から、II型では出生時から確認できるが、III型では成人期以降に出現あるいはみられないこともある	
⑤精神運動発達遅延 100%	
⑥言葉や歩行の発達が極めて遅いなどで気づかれる	
⑦早老様の特徴的な顔貌 100%	
⑧くぼんだ眼と頬、鳥の嘴様の鼻など一見老人様に見える顔貌	
⑨2歳前後で傾向が始まる、III型ではみられない場合あり	
⑩日光過敏症 92%	
⑪臨床像はサンバーン様の紅斑、浮腫、水泡形成	
⑫既往歴含む、思春期以降は軽減傾向あり	
副徴候 ^{*1)}	
⑬大腸基底核石灰化 97%	
⑭感音性難聴 90%	
⑮網膜色素変性症 89%	
⑯乳児期にはまれで、幼児期以降に始まることが多い	
⑰⑯は典型例では2歳前後までには確認できるが、⑰は年長になって出現することが多い	
診断基準 ^{*2)}	
主徴候①~④のうち2項目以上あれば CS を鑑別疾患として検討する	
A. 遺伝子検査で CS 関連遺伝子に病的変異が同定される → CS と確定診断	
B. 遺伝子検査で CS 関連遺伝子の病的変異が未確定あるいは遺伝子解析未実施の場合	
a. DNA 修復試験 ^{*3)} での異常所見 (修復能の低下あり、既知の CS 関連遺伝子導入で相補)	
→主徴候①~④のうち2項目以上あれば CS と確定診断	
b. DNA 修復試験 ^{*3)} での異常所見 (修復能の低下あり、その低下は既知の CS 関連遺伝子導入で相補せず、あるいは相補性試験未実施)	
→主徴候①~④すべてあれば CS と確定診断	
c. DNA 修復試験未実施	
1) 主徴候①~④すべて、副徴候⑤~⑦のうち2項目以上	
2) その他の臨床所見、血液・画像など各種予後で他疾患が否定される	
3) 同胞が同様の症状から CS と確定診断されている	
→1) に加え、2) もしくは3) があれば CS と確定診断	

*1) : % は本邦例 (n=42) の頻度を示す。
 *2) : 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究班 (橋本班) により2015年に策定されたものを示す。
 *3) : DNA 修復試験 : 紫外線感受性試験、宿主細胞回復能を指標にした DNA 修復能測定、紫外線照射後 RNA 合成回復能試験など。

査が必須である。遺伝子検査は患者末梢血を用いても実施可能で、過去に報告のあった遺伝子変異(病的変異)が確認できれば、CS 確定診断に加え患者の表現型の進行が予知できる(遺伝型・表現型関連)。

6 鑑別疾患

内分泌異常、染色体異常などにより著明な成長障害を引き起こす疾患、代謝異常や感染症により大脳基底核に石灰化が生じる疾患、重篤な光線過敏症を呈する疾患はすべて鑑別する必要がある。

光線過敏症では、先天性ポルフィリン症は皮膚症状、血液・尿中の各種ポルフィリン体検出の有無から、XP (非 CS 合併型)は臨床所見、細胞学的・遺伝学的検査、種痘様水疱症は臨床所見、皮疹誘発試験、EB ウイルス検査などの所見から鑑別を行う。

以下の2疾患はCSと類似点が多く、それぞれのclinical entityとCSとの異同が議論されている疾患である。

- i) COFS (cerebro-oculo-facio-skeletal) 症候群
急速に進行する脳萎縮、白内障、視神経萎縮、進行性の関節拘縮、成長不良などを特徴とする疾患である。当初CSBに遺伝子変異が見つかっておりCSの亜型と考えられていたが、最近、XPD, XPGとの関連が示唆された報告もなされた⁵⁾。
- ii) 紫外線高感受性症候群 (UV sensitive syndrome : UVSS)
詳細については各論B-9「紫外線高感受性症候群(UVSS)」を参照のこと。

7 治療

CSは単一遺伝子疾患であるため根治は望めない。患者ケアの最初の基本は紫外線からの完全防御、合併症の早期発見と治療法である。難聴に対する補聴器、視力障害に対する眼鏡は必須である。合併する神経学的異常に対しては、未だその発症機序が不明であるため進行を止める有用な対策法はない。CS患者へは紫外線からの遮光、補聴器や眼鏡の使用に加え、栄養障害、感染、腎障害などに対す

る対症療法が行われる。したがって、CSの確定診断後は小児科、眼科、耳鼻咽喉科、内科、皮膚科など多くの診療科がチームを組んで患者フォローを行う必要がある。

CSでは乳児期から小児期には激しいサンバーン様の皮膚症状が生じやすい。そのような場合には局所の冷却、ステロイド外用薬の塗布で対応する。

CS患者の遮光対策としては、外出時には高SPF値(30以上)、高PAグレード(+++以上)のサンスクリーン剤を外用し、可能なかぎり長袖、長ズボン、帽子を着用するよう指導する。III型、XP合併型では露光部皮膚に色素異常の出現あるいは増強がないかどうかを慎重にチェックし、皮膚悪性腫瘍の早期発見、早期対応に努める。

8 合併症、予後

著明な発育不全、栄養障害がみられ、I型では思春期までに完全に失明し聴力を失う。関節の拘縮、筋緊張は徐々に進行する。10歳を超えれば歩行困難で車いす生活となり、思春期には経口摂取が困難となつて経鼻栄養が必要になる。う歯も好発する。転倒による外傷には細心の注意を払う必要がある。20歳前後からは予後に直結する腎障害、肝機能障害、呼吸器系・尿路系感染症がみられる。XP合併型では遮光を怠れば幼児期に露光部皮膚悪性腫瘍が出現する(図3)。

CS患者の予後はIII型を除いて極めて不良である¹⁾。最も多いI型では、経過中に合併する栄養障害、感染症の重症度、年長になって出現しやすい



図3 XP合併型CS(XP-D/CS)にみられた皮膚がん

(Fujimoto M et al : Two new XPD patients compound heterozygous for the same mutation demonstrate diverse clinical features. J Invest Dermatol 125 : 86-92, 2005 より引用)

腎・肝機能障害の程度によるが18歳前後で死亡する場合が多い。II型は極めて予後不良で、7歳までに腎不全、心不全、肺炎で死亡する。III型では中年発症、高齢まで生存した例もあるが、血管の脆弱性による転倒・外傷後の脳出血が死因の1つになる。XP合併型の予後はII型同様不良で、5歳までに腎障害、肝障害で死亡する場合が多い。

遺伝性光線過敏症患者では「生涯にわたる遮光」のため、患者のquality of life(QOL)は非常に低下する。さらに前述のようなさまざまな合併症が加わるため、患者のみならず家族ともどもますますQOLが低下し、患者・家族の肉体的、精神的、経済的なストレスは多大である。このような疾患を持つ患者ケアや家族、社会への対応は、主治医のみでは十分に行えない場合が多く、その際、CS患者家族会(日本コケイン症候群ネットワーク ; <http://www.jpccsnet.com/>)の存在意義は非常に大きいものである。

文献

- 1) Kubota M et al : Nationwide survey of Cockayne syndrome in Japan : Incidence, clinical course and prognosis. *Pediatr Int* 57 : 339-347, 2015
- 2) Kleijer WJ et al : Incidence of DNA repair deficiency disorders in Western Europe : Xeroderma pigmentosum, Cockayne syndrome and trichothiodystrophy. *DNA Repair (Amst)* 7 : 744-750, 2008
- 3) 森脇真一 : 神経学のための皮膚アトラス、コケイン症候群。 *Brain Nerve* 71 : 390-393, 2019
- 4) Calmels N et al : Functional and clinical relevance of novel mutations in a large cohort of patients with Cockayne syndrome. *J Med Genet* 55 : 329-343, 2018
- 5) Moriwaki S : Human DNA repair disorders in dermatology : A historical perspective, current concepts and new insight. *J Derm Sci* 81 : 77-84, 2016
- 6) 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* 257 : 83-89, 2017

9 紫外線高感受性症候群 (UVSS)

1 定義

紫外線高感受性症候群 (UV sensitive syndrome: UVSS) 極めてまれな常染色体劣性遺伝性の光線過敏症である。1996年に初めて提唱された比較的新しい疾患で、軽度ではあるが色素性乾皮症 (XP) 類似の光線過敏症状、色素異常がみられる。患者細胞では Cockayne 症候群 (CS) 同様、転写共役ヌクレオチド除去修復 (転写共役NER) の機能が欠損する^{1,2)}。紫外線照射後の細胞学的動態はRNA合成能の回復遅延などCSに類似する。責任遺伝子は CSA (ERCC6), CSB (ERCC8), UVSSA の3つが同定されている。

2 疫学

頻度は不明。これまで全世界で CSA, CSB, UVSSA に遺伝子変異を持つ患者は1例、2例、7例のみで極めてまれである³⁾。本邦では UVSSA 遺伝子変異例の5人のみである。

3 発症機序

UVSSA, CSA, CSB 遺伝子のいずれかに異常があると発症する。紫外線性DNA損傷を修復するメカニズムのうち、転写が活発に行われている領域を修復する系 (TC-NER) に機能欠損がある。UVSS 患者では UVSSA 蛋白質を欠くため、TC-NER 経路において RNA ポリメラーゼ II が分解されてしまい、DNA 修復を始めることができない。本邦での第1例として報告された小児例 (UVSIKO) では、CSB 遺伝子がヌアラレルとなるホモ変異が確認された。しかし、多くの場合に重篤な臨床症状を呈するCS-B群と本疾患との関連など、詳細な分子機構は未だ不明である。

4 臨床

皮膚は日光曝露後に軽度の光線過敏症状を呈し、年齢が進むにしたがい、XP様の小色素斑と皮膚の乾燥を示すようになる (図1)。小児期まではCSにみられるような神経学的異常などの皮膚外症状は認めず、露光部皮膚がんの出現はないとされる。

5 検査と診断

紫外線照射後の細胞学的動態はコロニー形成能では極めて高感受性であり、RNA合成能の回復遅延などのCSと同様の所見を示す。UVSSA, CSA, CSB 遺伝子のいずれかに病的変異が同定される。ただし、UVSS およびCSの紫外線に対する細胞性および生化学的応答は区別できない。また、UVSS



図1 UVSS患者の臨床像 (Horibata K et al : Complete absence of Cockayne syndrome group B gene product gives rise to UV-sensitive syndrome but not Cockayne syndrome. Proc Natl Acad Sci U S A. 101 : 15410-15415, 2004 より引用)

症例のなかにCSの責任遺伝子CSAあるいはCSBに突然変異を持つものもあるため (前述)、確定診断は臨床症状、細胞学的所見、遺伝学的検査のすべてを評価して行われる。

6 鑑別疾患

XP, CSがある。

7 治療

なし。紫外線の直接曝露を避ける。

8 合併症、予後

本疾患患者の露光部皮膚悪性腫瘍の出現リスクや神経症状併りリスクは不明である。

本邦第1例として報告された前述のUVSIKOの経過は不明であり、詳細な分子機構は未だ不明である。UVSSA 遺伝子に変異のない (すなわちCSAあるいはCSBに遺伝子変異のある) UVSS 症例は

Ⅲ型CSの亜型 (軽症型) ではないかという考えもある。本疾患がまだ全世界で10例以下と患者数が極めて少なく、いずれも若年者であるため詳細は今後の検討事項ではあるが、UVSS患者が長期に生存すればCS様の神経学的異常や露光部の皮膚腫瘍が出現する可能性は推測されている。

文献

- 1) Itoh T et al : A new UV-sensitive syndrome not belonging to any complementation groups of xeroderma pigmentosum or Cockayne syndrome : Sibblings showing biochemical characteristics of Cockayne syndrome without typical clinical manifestations. Mutat Res 314 : 233-248, 1994
- 2) Itoh T et al : UV's syndrome, a new general category of photosensitive disorder with defective DNA repair, is distinct from xeroderma pigmentosum variant and rodent complementation group I. Am J Hum Genet 56 : 1267-1276, 1995
- 3) Ijaz A et al : UV-sensitive syndrome : Whole exome sequencing identified a nonsense mutation in the gene UVSSA in two consanguineous pedigrees from Pakistan. J Dermatol Sci 95 : 113-118, 2019

10 硫黄欠乏性毛髪発育異常症 (TTD)

1 定義

硫黄欠乏性毛髪発育異常症 (trichothiodystrophy: TTD) は、硫黄含有量の低下による毛の異常を主症状とし、低身長、魚鱗癬、知能低下、不妊などさまざまな症状を合併する極めてまれな常染色体劣性遺伝性疾患である¹⁾。TTD は過去にはこれまで Tay 症候群、Sabina 症候群、IBIDS [ichthyosis, brittle hair, impaired intelligence, decreased fertility and short stature; 光線過敏症を伴う場合は PIBIDS (photosensitive IBIDS)] などのさまざまな名称で呼ばれてきた。光線過敏を合併しない TTD は TTDN (TTD-nonphotosensitive) と呼ばれる。

2 疫学

欧米での頻度は 1.2 人/100 万人で、これまで TTD は欧米のみにもみられる疾患と思われていたが、2014 年に本邦第 1 例と思われる TTD (TTD-A) が確認され、新規変異が同定された^{2,3)}。現在まで本邦では TTD-A 2 例、XPD 遺伝子変異のある TTD 2 例の報告がある。世界的には XPD 遺伝子変異による TTD が 90% 以上を占め、XPB 遺伝子変異を持つ TTD は 2 例、TTD-A は本邦例を除いて 4 例の報告があるのみである。

3 発症機序

光線過敏合併型 TTD (photosensitive TTD) は遺伝的に、①転写因子の一部を構成するための TTD A (*GTF2H5*) 遺伝子に変異が同定されるもの (TTD-A)、②XP-B 群を発症させる XPB 遺伝子に変異を持つタイプ、そして③XP-D 群を発症させる XPD 遺伝子に変異を持つタイプの 3 種類

が知られる。TTD-A の責任遺伝子は基本転写因子 TFIIH の構成蛋白であり、転写と DNA 修復の両者に関わる TFB5 (*GTF2H5*) である。前述したように TTD A 以外に XPB、XPD いずれもが TFIIH を構成する蛋白であることから、TTD において日光過敏以外の臨床症状は転写異常で起きている可能性が推定されている⁴⁾。XP-D 細胞では異常が主としてヘリカーゼ活性障害であるのに対し、TTD 細胞ではヘリカーゼ活性阻害に加え TFIIH の細胞内濃度低下、および集積異常も認められている⁵⁾。

XPD 遺伝子に変異があれば XP 以外に TTD や CS も発症させることから、XPD はヌクレオチド除去修復 (nucleotide excision repair: NER) 以外にも多様な機能を持ち、その異常が XP のみならず CS、TTD を発症させる病因になっている可能性が示唆される⁶⁾。

光線過敏非合併型 TTD 患者は TFIIH のコンポーネントではなく転写のみに関与する TFII E のコンポーネントである *TTDN1* (*C7orf11*)、あるいはまだ機能が不明の *RNF113A* に変異を持つ⁶⁾。

4 臨床

TTD 患者の毛髪は脆弱で短い (図 1A)。米国立衛生研究所 (NIH) による 112 人の TTD 患者の解析では、毛、爪の異常に加え、86% に精神発達遅延、73% に低身長、65% に魚鱗癬 (図 1B) を認め、40% の症例では光線過敏症を合併する。半数の症例で眼症状 (若年性白内障、斜視、眼振など) がみられ、貧血、呼吸器、消化器、泌尿器系の細菌感染や中耳炎の罹患も多い。少数ながら骨異常、歯牙異常、心奇形、肝腫瘍もみられる。早産、低体重、ロジオン児など出生時異常が 55% にみられる⁷⁾。



図1 TTD 患者の臨床像

A: 毛髪異常, B: 魚鱗癬様皮膚

(Moriwaki S et al: Trichothiodystrophy group A: A first Japanese patient with a novel homozygous nonsense mutation in the *GTF2H5* gene. J Dermatol 41: 705-708, 2014 より引用)



図2 TTD 患者の毛髪

A: 偏光顕微鏡所見, B: 走査型電子顕微鏡所見

(Moriwaki S et al: Trichothiodystrophy group A: A first Japanese patient with a novel homozygous nonsense mutation in the *GTF2H5* gene. J Dermatol 41: 705-708, 2014 より引用)

5 検査と診断

毛髪は硫黄含有量が低下しており、偏光顕微鏡で観察すると黄色と黒の縞模様パターン (tiger tail banding) がみられ (図 2A)。走査型電子顕微鏡では trichorrhexis nodosa (trichoschisis) が確認できる (図 2B)⁸⁾。光線過敏合併型 TTD の場合、DNA 修復試験を実施すれば患者細胞は紫外線に極めて高感受性 (コロニー形成能を指標とした紫外線高感受性試験による)、紫外線照射後の不定期

DNA 合成能は低下を認める。また TTD A、XPB、XPD 遺伝子のいずれかに病的変異が同定される。

6 鑑別疾患

Netherton 症候群などの魚鱗癬症候群、先天性乏毛縮毛症がある。

7 治療

なし。魚鱗癬に対する外用療法、眼症状や貧血への対応など対症療法のみが行われる。光線過敏症が

明らかであれば紫外線防御を徹底する。

8 合併症, 予後

毛髪症状のみの軽症例から10歳代で重篤な感染症に罹患して死亡する例などさまざまである⁷⁾。XPD 遺伝子の変異のあるTTD患者(42歳)で頸部に有棘細胞がんを生じた症例が最近本邦から報告された⁹⁾。したがって、光線過敏合併型TTDでは加齢とともに露光部皮膚腫瘍が出現する可能性に留意する必要がある¹⁰⁾。

文献

- 1) Iin PH et al : Trichothiodystrophy : Update on the sulfur-deficient brittle hair syndromes. *J Am Acad Dermatol* 44 : 891-920, 2001
- 2) Kleijer WJ et al : Incidence of DNA repair deficiency disorders in western Europe : Xeroderma pigmentosum, Cockayne syndrome and trichothiodystrophy. *DNA Repair (Amst)* 7 : 744-750, 2008
- 3) Moriwaki S et al : Trichothiodystrophy group A : A first

Japanese patient with a novel homozygous nonsense mutation in the *GTF2H5* gene. *J Dermatol* 41 : 705-708, 2014

- 4) Hashimoto S, Egly JM : Trichothiodystrophy view from the molecular basis of DNA repair/transcription factor TFIIH. *Hum Mol Genet* 18 : 224-230, 2009
- 5) Nakabayashi K et al : Identification of C7orf11 (TTDNI) gene mutations and genetic heterogeneity in nonphotosensitive trichothiodystrophy. *Am J Hum Genet* 76 : 510-516, 2005
- 6) Kraemer KH et al : Xeroderma pigmentosum, trichothiodystrophy and Cockayne syndrome : a complex genotype-phenotype relationship. *Neuroscience* 145 : 1388-1396, 2007
- 7) Faghri S et al : Trichothiodystrophy : A systematic review of 112 published cases characterises a wide spectrum of clinical manifestations. *J Med Genet* 45 : 609-621, 2008
- 8) Iin PH et al : Trichothiodystrophy : Update on the sulfur-deficient brittle hair syndromes. *J Am Acad Dermatol* 44 : 891-920, 2001
- 9) Takeichi T et al : Trichothiodystrophy, complementation group A complicated with squamous cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 32 : e75-e77, 2018
- 10) Dahbi-Skali H et al : PIBIDS syndrome (trichothiodystrophy type F) and skin cancer : An exceptional association. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 20 : 157-158, 2004

11 種痘様水疱症

1 定義

古典型種痘様水疱症は、1862年、フランスの皮膚科医 Bazin によって小児の光線過敏症として初めて記載された。幼小児の顔部、耳介、手背などの日光曝露部に、臍窩を伴うヘルペス型小水疱を形成

し、やがて痂皮となり、浅い瘢痕を残して治癒する疾患である(図1A)。日光曝露によって繰り返し同症を繰り返すが、成人までには自然治癒するとされてきた。夏季痒疹 (summer prurigo)/hydroa aestivale と同義と考えられる。その後、重症型の種痘様水疱症類似の皮疹と顔面腫脹、壊死性病変を

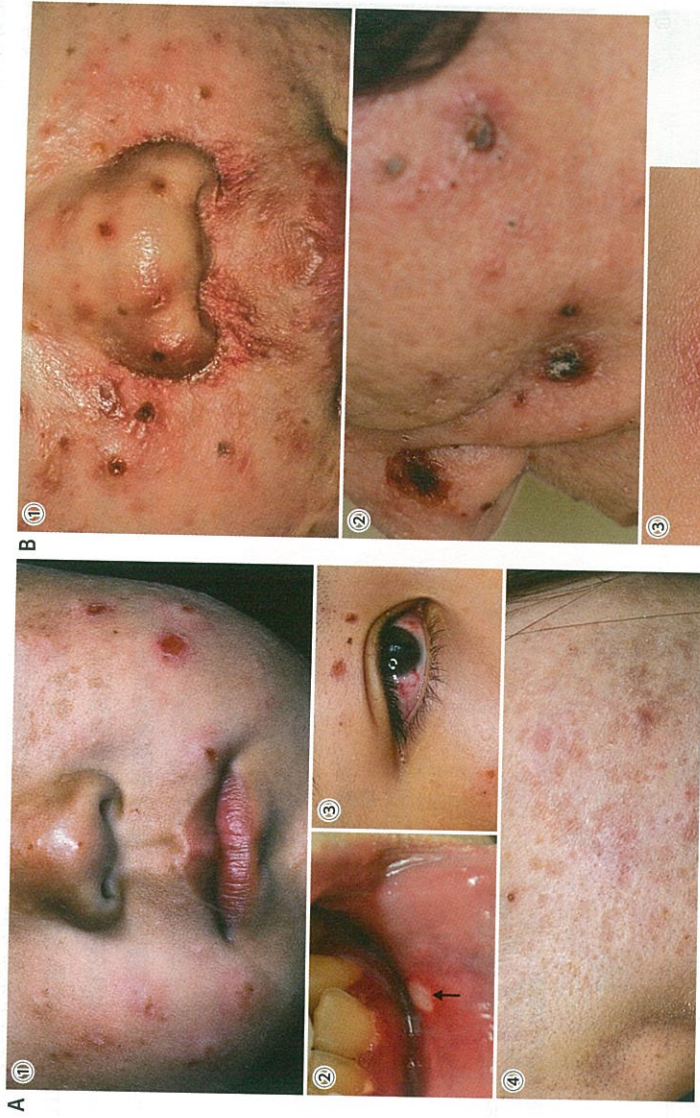


図1 古典型種痘様水疱症と全身型種痘様水疱症 (種痘様水疱症様リンパ増殖異常症)

A : 古典型。日光曝露部に中心臍窩を伴うヘルペス型丘疹と水疱 (①), 口唇や歯肉に粘膜疹 (矢印) を伴うことがある (②), 結膜充血をしばしば伴う (③)。年長者では種痘様皮膚疹と浅い陥凹性瘢痕だけのことがある (④)。
B : 全身型。顔面・眼瞼腫脹とヘルペス型水疱を伴う (①)。成人・高齢者発症も認められる (②)。しばしば蚊刺過敏症を伴う (③)。