

色素性乾皮症患者の皮膚がん診療に関する研究

研究分担者 中野英司 神戸大学医学部附属病院皮膚科助教

研究要旨

色素性乾皮症（xeroderma pigmentosum: XP）は光線過敏症状を呈する常染色体潜性遺伝性疾患であり、紫外線によるDNA損傷の修復が遺伝的に障害されることによって発症する。XP患者は適切に遮光しなければ露光部に皮膚がんを発症することは知られている一方で、XP患者の皮膚がん治療に関するエビデンスは乏しい。そこで、実臨床においてしばしば問題になるXP患者の皮膚がん診療について検討した。

A. 研究目的

色素性乾皮症（Xeroderma Pigmentosum: XP）は皮膚や眼等の光線過敏症状と神経症状を主症状とする常染色体潜性遺伝性疾患である。原因遺伝子が同定されており、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エーション型の8つの相補性群に分類される。XPは比較的まれな疾患だが、日本では2.2万人に1人と世界の中では頻度が高く、光線過敏症状、神経症状ともに重症のA群が最も多い。

XP患者の皮膚がんは、適切に遮光しなければ若年から発生し多発することが知られているが、治療についてはエビデンスが無く方針に難渋することがしばしば経験される。そこで、XP患者における皮膚がんの発生、治療、経過について収集し、適切な皮膚がん治療について検討した。

B. 研究方法

神戸大学医学部附属病院皮膚科に2019年10月から2021年9月の期間に通院したXP患者を抽出し、カルテから皮膚がん発生の有無、診断方法、手術やその他の治療について収集、解析した。

（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「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」という研究課題で、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、対象期間に通院中であった59名のXP患者を同定した。

男性25人、女性34人、年齢は1～84歳（中央値38歳）であった。相補性群はA群24人（40.7%）、バリエーション型20人（33.9%）、D群9人（15.3%）とこれまでの全国調査における頻度と同等であった。皮膚がんの既往があったのは27人（45.7%）であった。

2年間の期間で皮膚がんを発症したのは23人で、全例が皮膚がんの既往があった。発症した皮膚がんは日光角化症が16人、基底細胞癌が10人、有棘細胞癌が2人、悪性黒色腫が2人であった。相補性群別ではA群が4人（相補性群内の16.7%）、D群が3人（同33.3%）、バリエーション型が14人（同70%）であり、A群では基底細胞癌が多く（4人中4人発症）、バリエーション型では日光角化症が多いもの様々ながん種が見られた（14人中日光角化症11人、基底細胞癌4人、有棘細胞癌2人、悪性黒色腫2人）。

日光角化症は生検が行われたのは2人のみで多くは臨床診断され、生検が行われた2人に関しても診断と治療を兼ねた切除生検であった。他の14人は液体窒素凍結療法9人、5-FU軟膏外用3人、

イミキモド外用7人（重複、併用を含む）であった。

基底細胞癌は10人中7人が生検で診断され、残りの3人は診断と治療を兼ねた切除生検であった。手術加療が6人、5-FU軟膏外用1人、イミキモド外用1人（重複、併用を含む）であった。

有棘細胞癌は2人とも生検で診断され、1人は手術、1人は液体窒素冷凍凝固+5-FU軟膏外用で治療された。

悪性黒色腫は診断と治療を兼ねて切除生検された1人と、肺転移を切除されて診断された1人の2人であった。後者の患者についてはその後ニボルマブの投与が開始された。

D. 考察

日本皮膚科学会からのXP診療ガイドライン(森脇真一ら 日皮会誌 125, 2013-2022, 2015)ではXP患者の皮膚がんについて早期発見、早期切除が原則とされているものの具体的な治療方針は示されていない。各皮膚がんのガイドライン(帆足俊彦ら 日皮会誌 131, 1467-1496, 2021; 安齋真一ら 日皮会誌 130, 2501-2533, 2020; 中村泰大ら 日皮会誌 129, 1759-1843, 2019)には背景因子や発症要因として記載はあるものの、取り扱いについては言及されていない。神戸大学医学部附属病院皮膚科ではXPの診療をおこなってきた。XP患者のフォロー中に皮膚がんを生じたり、多発病変を呈したりすることとはしばしば経験されるが、その頻度や治療方針についてはこれまで明らかでなかった。

今回の研究では2年間、59人の患者のうち23人に皮膚がんを生じた。23人全員が皮膚がんの既往があることから、一度皮膚がんを生じた患者のフォローアップが重要であることが示唆された。またXP患者における皮膚がんは多発病変が見られることや、治療後も周囲に新たにできる可能性が高いこと等、非XP患者とは対応が異なる部分がある。当科での対応としては、日光角化症の多くは臨床的に診断し、単発の場合や組織学的に評価が必要な場合に切除生検、多発、広範な病変の場合は手術以外の方法をとることが多い。その場合は液体窒素冷凍凝固や外用薬の組み合わせ、併用などを行っている。基底細胞癌は臨床的に診断し、病変が小さい間に切除生検や縮小マージンでの切除を行う。表在性病変の場合は非手術治療も選択される。有棘細胞癌は日光角化症から進行するケースが多いが、急激に増大、進行するケースもあり注意を要する。基本的には手術が選択されるが、今回の研究では手術を希望されず非手術療法で経過を見ている症例もあった。悪性黒色腫も臨床的に疑われ切除生検で診断確定された症例と、XPとしてフォロー中に他院で肺の結節影を指摘さ

れて転移と診断された症例であった。

基本的には早期発見、早期治療の方針で疑わしい病変を治療しているものの、受診間隔の数か月間に生じて増大している有棘細胞癌の症例や、転移病変で気づかれた悪性黒色腫の症例があり、患者への周知方法などの課題も分かった。

E. 結論

XP患者の皮膚がん診療についてはエビデンスが不足している。基本的には早期発見、早期治療が原則であるものの、中には進行が早い患者が存在する。XP患者の皮膚がんを診療する医療者だけでなく、患者との情報共有、周知方法などを検討する必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

色素性乾皮症 疫学調査と症例から学ぶ
Derma 315号 57-63 2021

色素性乾皮症 皮膚疾患最新の治療2021-2022
124 2021

2. 学会発表

なし

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