

# 色素性乾皮症

もりわきしんいち  
森脇真一  
大阪医科大学医学部 皮膚科学

- 色素性乾皮症の臨床像は、異常なサンバーンを呈する場合と、サンバーン様反応を呈さず露光部皮膚の色素異常と皮膚がん発症で来院するという2つのパターンに分けられる。
- 色素性乾皮症を疑った場合は、すみやかに専門施設へ検査依頼をする。
- 色素性乾皮症の早期確定診断は、合併症の予防、早期対応につながるが、患者・家族のQOL低下防止や予後に寄与するものである。

## POINT

## ガイドラインの現況

色素性乾皮症 (XP) は小児慢性特定疾病であり、指定難病 (159) でもある。診断の手引き、診断基準、重症度分類や意見書作成については、小児慢性特定疾病情報センター ([https://www.shouman.jp/disease/details/14\\_05\\_010/](https://www.shouman.jp/disease/details/14_05_010/))、難病情報センター (<https://www.nanbyou.or.jp/entry/112>) から情報提供を得ることができる。疾患の病態、診断のフローチャート、診断基準、重症度分類、患者対応に関しては、厚生労働省 研究班 (錦織千佳子班長) にて2015年に策定した「色素性乾皮症の診療ガイドライン」にて詳細に記載されている。

**【本稿のバックグラウンド】** 色素性乾皮症 (XP) は神経皮膚症候群に含まれる疾患であり、XP-A 群など本邦典型例では複数科が連携して診療を行う必要がある。XP 診療ガイドラインは2015年に皮膚科、小児神経科、小児神経科、耳鼻咽喉科、リハビリテーション科のエキスパートにより策定し、日本皮膚科学会雑誌に、The Journal of Dermatology にて公開された。

## どういう疾患・病態か

色素性乾皮症 (xeroderma pigmentosum: XP) は紫外線性DNA損傷の遺伝的修復欠損で発症する重篤な高発がん性光線過敏症である。XPには遺伝的に異なるA~G

群、バリエーション型 (V) 計8つの病型が存在するが、わが国では皮膚症候群、神経症候群、最も重症型であるXPA群 (XP-A) が55%と最も多く、次いで皮膚症候群のみを呈するXPバリエーション型 (XP-V) が25%を占める。わが国の小児典型例では日光曝露後

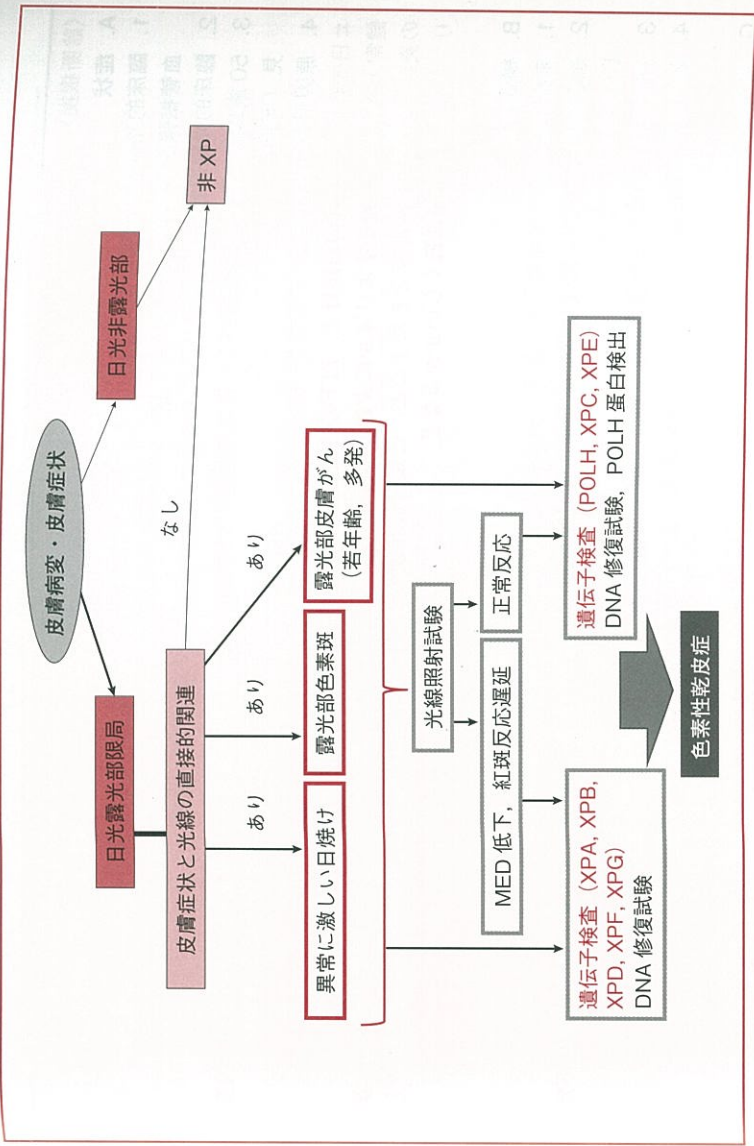


図1 XP診断のフローチャート (森脇真一, 菊田典生, 林 雅晴 他: 色素性乾皮症の診療ガイドライン, 日皮会誌 125: 2013-2022, 2015より引用して改変)

に激しいサンバーン様症状を繰り返し返したあと (サンバーン増強型XP), 徐々に雀斑様 (小色素斑)が増加し, 嚴重な紫外線防御を怠れば若年時から露光部に皮膚がんが多発する。わが国の症例では60%に生命予後に関連する神経学的異常 (精神運動発達障害, 難聴などを合併するが, サンバーン様症状を呈さない色素異常型XPでは, 通常は神経学的異常を伴うことはなく, 皮膚がん発症が予防できれば予後は比較的良好である。XPのわが国における頻度は2万人に1人と比較的稀ではあるが, 光線過敏症が疑われた場合には鑑別すべき重要な疾患群である。常染色体性 (劣性) 形式で遺伝し, 患者の両親は無症候の遺伝的保因者である。

## 確定診断の流れと患者評価

日に当たると異常に赤くなり, その反応が数日間持続する, 不均一な雀斑様皮膚が徐々に増えてきた, その色素異常が顔面のみならず項部, 手背, 前腕外側にも広がり進行性である, 若年齢 (50歳以下) にもかかわらず顔面など露光部に皮膚がんが多発するという所見があればXPを疑う。現在XP検査は保険収載されているが, 検査会社の外注はできないため, XP確定診断目的では専門施設への精査依頼を検討する。専門施設において実施されるXP検査は以下である。

## ■ 紫外線感受性試験

検査は患者生検皮膚由来培養線維芽細胞を用いて *in vitro* で実施する。XP細胞は

表 1 XP の診断基準

- (診断根拠)**
- A. 症状**
1. 臨床的光線過敏の慢性期の症状 (年齢に比して著明な露光部に限局した特徴的な色素斑: 皮膚萎縮, 毛細血管拡張などを伴うこともある)
  2. 臨床的光線過敏の急性期症状 (日光曝露後の高度の日焼け) **#**
  3. 50歳以前に露光部の皮膚がん (基底細胞癌, 有棘細胞癌, 悪性黒色腫など), 皮膚外症状の出現, 検査所見 (下記)
  4. 原因不明の進行性脳・神経障害 (難聴・歩行障害など)
- # 日光曝露後の高度の日焼けで, 以下の特徴を持つ**  
 健康人が日焼けを起こすより遥かに少量の紫外線量で日焼けを起こし, 健康人では見られないような, 高度の炎症性浮腫, 水疱形成をきたすこと, 日焼けの発現のピークが遅れ, 日光曝露後4日くらいがピークとなり, 消退するのに10日くらいかかるなど
- B. 検査所見**
1. 末梢神経障害 (深部腱反射の低下, 末梢神経伝導速度では感覚優位の軸索障害)
  2. 患者細胞での DNA 修復試験での異常所見 (紫外線致死感受性試験で高感受性, 紫外線照射後の不定期 DNA 合成能の低下)
  3. 患者細胞での紫外線感受性増強, または, カフェイン存在下での感受性増強
  4. 聴力障害 (聴性脳幹反応での I-II 波の異常, オーディオグラムでの聴力レベルの低下)
- C. 鑑別診断**  
 以下の疾患を鑑別する。  
 ポルフィリン症, 遺伝性対側性色素異常症
- D. 遺伝学的検査**  
 XPA, XPB, XPC, XPD, XPE, XPF, XPG, XPV 遺伝子の変異

**(診断のカテゴリ) Definite, Probable を対象とする**

- Definite XP
- (1) A の症状を認める, または家族内発症から疑い, 遺伝子検査で XP 関連遺伝子に病的変異が同定された場合
  - (2) A の症状の 1, 2, 3 のいずれかがあり, B-2 を満たし, 遺伝的相補性試験により既知の XP 遺伝子導入により修復能が回復するが, 遺伝子検査で XP 関連遺伝子の病的変異が未確定あるいは遺伝子検査未実施の場合
- Probable XP
- (1) A 症状の 4 のみがあり, B-2 を満たし, 遺伝的相補性試験により既知の XP 遺伝子導入により修復能が回復するが, 遺伝子検査で XP 関連遺伝子の病的変異が未確定あるいは遺伝子検査未実施の場合
  - (2) A 症状の 1, 2, 3 全てを満たす場合
- Possible XP
- (1) A 症状の 4 のみがあり, B-2 を満たし, 遺伝的相補性試験により既知の XP 遺伝子導入により修復能が回復しない, もしくは遺伝的相補性試験未実施の場合
  - (2) A 症状の 1, 2 全てを満たす場合
  - (3) A 症状の 1, 2 いずれかを満たすが, 同様の症状を呈する疾患が否定される場合
  - (4) A 症状の 1, 2, 3, 4 いずれかを満たし, 同病が XP と診断されている場合

(森脇真一, 菊田典生, 林 雅晴 他: 色素性乾皮症の診療ガイドライン, 日皮会誌 125: 2013-2022, 2015 より引用して改変)

表 2 XP 重症度の評価と分類

**XP 重症度評価のための指標**

皮膚症状 (D) スコア  
 サンバーンの増強: 0. なし, 3. あり  
 雀卵斑様皮疹: 0. なし, 1. 軽度 (鼻梁部から頬部のみ), 2. 中等度 (顔面全体に拡大), 3. 重度 (顔面の広い範囲に加えて頸, 肩にも拡大)  
 皮膚がん: 0. なし, 3. あり (単発), 5. あり (多発)  
 皮膚外症状 (N) スコア  
 聴力: 0. 正常, 1. 低下 (補聴器なし), 3. 低下 (補聴器必要)  
 移動: 0. 障害なし, 2. 歩行障害, 3. 車いす, 4. ねたきり  
 知的機能: 0. 正常, 2. 障害あり, 3. 日常生活困難  
 嚥下・呼吸機能: 0. 正常, 3. 時にむせる, 4. 嚥下困難・呼吸困難, 5. 気管切開・胃瘻

**XP 重症度スコア**

D1 スコア 0~2: early cutaneous XP  
 D2 スコア 3~5: pre-severe cutaneous XP  
 D3 スコア 6~: severe cutaneous XP

N(0): no neurological symptoms  
 N1 スコア 1: early neurological XP  
 N2 スコア 2~4: progressing neurological XP  
 N3 スコア 5~: advanced neurological XP

**XP 重症度分類 ステージ 2 以上が医療助成対象**

ステージ 1: D1+N(-)  
 ステージ 2: D2+N(-) D1+N1  
 ステージ 3: D3+N(-) D1+N2 D2+N1  
 ステージ 4: any D+N3 D3+any N

(森脇真一, 菊田典生, 林 雅晴 他: 色素性乾皮症の診療ガイドライン, 日皮会誌 125: 2013-2022, 2015 より引用して改変)

XP-E, XP-V を除いて紫外線高感受性である。XP-V 細胞では紫外線感受性は正常であるがカフェイン添加により感受性が高まる。

**2 XP 相補性試験**

同様, 患者細胞を用いて, 紫外線照射ルシフェラーゼ発現ベクターの宿主細胞回復能を指標に相補性群の同定を行う。以前は不定期 DNA 合成能 UDS を測定していたが, 近年非 RI の検査が普及して実施する機会が減少している。

**3 遺伝学的検査**

わが国で過半数を占める XPA 患者では, XPA 遺伝子の IVS3-IG>C 変異がホモで 99%, ヘテロで 9% に検出される (創始者効果)。IVS3-IG>C 変異の有無は, 少量の血液を材料に AluNI を用いた制限酵素多型解析から簡易・迅速に確認できる。創始者変異未同定の XPA, XPV など XPA 以外の確定診断は通常の direct sequence でなされる。臨床所見や検査結果を踏まえて XP の確定診断, 重症度評価を行う。

かに診断可能施設に紹介する。

### 専門医からのワンポイントアドバイス

早期確定診断は、患者・家族のQOL低下を防ぐために重要である。患者フォローにおいては、生涯紫外線からの直接曝露を避ける必要があることを理解させる。患者・家族にとって、長期にわたる屋外活動の制限やサンスクリーンの使用は大変なストレスであることとをわきままえ、よき理解者になるよう心がける。合併症（皮膚がん、神経症状、難聴など）の出現に留意して、皮膚科を中心に、小

### 文献

- 1) 森脇真一, 菊田典生, 林 雅晴 他: 色素性乾皮症の診療ガイドライン. 日皮会誌 125: 2013-2022, 2015
- 2) Moriwaki S, Kanda F, Hayashi M et al: Xeroderma pigmentosum clinical guideline. J Dermatol 44: 1087-1096, 2017
- 3) 森脇真一: 光線過敏症 “今日の治療指針 第8版” 永井良三 編, 医学書院, pp1567-1569, 2020
- 4) 森脇真一: 色素性乾皮症 “今日の小児治療指針 第17版” 水口 雅 他編, 医学書院, pp820-821, 2020

児科, 耳鼻咽喉科, 神経内科, 整形外科, リハビリテーション科, 眼科などがチームを組んで患者対応に当たる。

### サンバーン様皮膚疹が生じた場合

局所の冷却, 対症療法を行う。

処方

- ①ロコイド®軟膏  
顔面皮膚疹に対して1日2回
- ②アンテベート®軟膏  
顔面以外の皮膚疹に対して1日2回

### 皮膚悪性腫瘍が発生した場合

可能な限り腫瘍切除術施行をする。多発して切除が困難な場合には、適宜外用療法を実施する。

処方

- ①ベセルナ®クリーム 1日1回 (週3回) (日光角化症のみ保険適用)
- ②5-FU軟膏 1日1~2回

### 遮光指導

XP患者では生涯、UVB (+UVA) からの曝露, 回避を厳重に行う必要がある。そのため, 物理的遮光に加え化学的遮光 (サンスクリーン使用) が適切に行えるよう指導する。重症例では不要な屋外活動を制限し, 外出の際はUV防護服の着用を指示する。サンスクリーンは, 紫外線吸収剤フリーのほうがり低刺激で長期使用に適している。SPFは40以上, PAは++以上以上が推奨される。

### 専門医に紹介するタイミング

異常なサンバーン反応が主訴の場合, 露光部のみに雀卵斑様の小色素が進行している場合, 光線過敏症があつて原因不明の神経変性疾患を伴う場合, 50歳以下で露光部に皮膚がんが多発する場合にはXPを疑い, すみや

### 治療の一般方針と実際(患者に対する対応と生活指導)

XPは単一遺伝子疾患であるため, 根本的な治療法はなく, 患者対応は生活指導と対症療法が中心となる。

#### 1 紫外線対策

XP患者では生涯にわたり嚴重な紫外線防護を行う必要がある。DNA損傷を生じさせるUVB~UVA 2領域からの光線の直接曝露を完全に避けさせる。サンスクリーンの使用, 紫外線防護服・長袖の衣服, 眼鏡の着用は有用である。これらを患者のみならず家族や関係する教員などにも理解させる。

#### 2 皮膚悪性腫瘍の早期発見と治療

XPでは健常人と比べて数千倍リスクが高いとされる露光部皮膚がん(日光角化症, 基底細胞癌, 扁平上皮癌など)を早期に見出して切除する。抗腫瘍外用薬も有効であるが, 光線力学療法は禁忌である。

#### 3 神経症状への対応

酸化的DNA損傷が関与すると推測されているが, まだ病態は不明であり根本的な治療法はない。診断直後から脳の刺激や水泳などの全身運動を勧め, 足変形が進行してくればマッサージ, リハビリで対応する。車椅子使用, 補聴器装着, 気管切開, 胃瘻造設のタイミングは, 各専門科と相談して決定する。

### 処方例

XPは遺伝性疾患であるため根治的治療は困難である。患者ケアは患児の親や担当教員の協力のもと, 嚴重な遮光, 対症療法, 合併症対策が中心となる。