

### 指定難病最前線

Volume 140

## コケイン症候群

大阪医科薬科大学医学部 皮膚科学教室

森 脇 真

#### コケイン症候群とは

コケイン症候群 (Cockayne syndrome ; CS) は紫外線性DNA損傷に対して稼働するヌクレオチド除去修復 (nucleotide excision repair ; NER), その中で特に転写共益修復 (transcription coupled NER ; TC-NER) が正常に機能しないことにより発症する。常染色体潜性形式で遺伝し, 早老様形質を伴う極めて稀 (本邦では3/100万人) な光線過敏症である<sup>1)</sup>。1936年に英国の小児科医 Cockayne<sup>2)</sup>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。臨床的には特異な老人様顔貌, 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<sup>3)-5)</sup>。2015年1月に小児慢性特定疾病として, 同年7月には国の指定難病 (192) として新たに認定された<sup>6)</sup>。

本疾患の責任遺伝子はTC-NERに関わる CSA (ERCC8), CSB (ERCC6), そしてCS類縁疾患である色素性乾皮症 (xeroderma pigmentosum ; XP) B群, D群, G群の原因となるXPB, XPD, XPD, XPGの5つである<sup>1)</sup>。

#### CSの臨床像と診断基準

CSは臨床的に古典型 (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。古典型 (I型) はCSの典型例で全CS患者の90%を占める。生後数カ月から光線過敏症状, 2歳以降に発育・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。一方, 重症型 (II型) はCSで最も稀な病型であるが, 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。遅発型 (III型) は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稀な病型である。III型ではI型にみられる様々なCS症状の時間軸を数倍引き延ばした時期 (年齢) に出現する。XP合併型 (XP/CS complex) はCSの稀な臨床型であり, XPB, XPD, XPGいずれかの遺伝子変異で発症する。I, II, III型CSに比べてサンバーン症状が強くみられ, 露光部の色素異常, 高発がんなどXP様の症状に加えて, 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。

筆者は厚生労働省研究班 (皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究班, 研究代表者 ; 橋本隆 大阪公立大学特任教授) にて本邦報告例, 自験例40例を再検討し, 下記のようにCS症状を, 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」, 比較的高頻度にみられ, 年齢とともに出現, 進行

# 保険薬事典 バックナンバー CD-ROM (1~23巻)

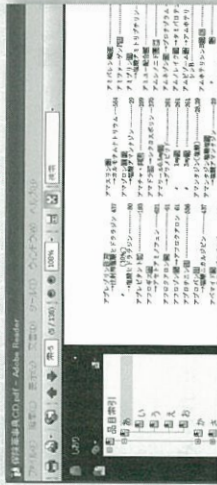
幻の昭和38年版 (初版本) から  
平成27年8月版まで完全デジタル化

原則として薬価改定ごとに  
数冊分まとめてこの1枚に！パソコンで見れちゃいます！

- ▶ 小さく軽く, PDF化！
- ▶ 古いページも見やすい！劣化しない！
- ▶ 簡易検索可能！
- ▶ 22巻からは, 保険薬事典Plus+バージョン！



PDFの機能で, 簡易検索が可能！



- 1~23巻セット ¥345,000 (税別)
- 各巻 ¥15,000 (税別)

当CD-ROMは, 小社直販にて販売しております。  
(収録内容は小社ホームページでご確認ください)  
※当CD-ROMはWindows専用です※CD-ROMにはコピーガードを施しています

## 22巻からは『保険薬事典Plus+』を バックナンバーCD-ROMに収録！

最新版  
23巻  
発売中！

### ● 保険薬事典Plus+とは？

半世紀にわたり受け継がれてきた保険薬事典のコンセプトを継承しつつ, 新たな情報として追加された「適応」, 「用法」は, 同一成分内において適用, 用法が違う商品, 剤形が分かりやすく表記されています。

### ● 2色刷りで各項目の見分け易さがアップ！

保険薬事典では, 書体やロゴの形を変えることで分けて表記していた収録区分, 先発・後発の違いを色分けすることで, さらに見やすくなりました。

### 最新23巻収録内容

【保険薬事典Plus+】  
平成26年4・8月版  
平成27年4・8月版

## 医薬情報販売所

— D I Y a k u —

購入はこちらから → <http://www.diyaku.jp/>

株式会社 医薬情報研究所 〒101-0064 東京都千代田区神田猿樂町1-5-15 猿樂町SSビル3階  
web : <http://www.iyaku.info/> お問い合わせ : [support@iyaku.info](mailto:support@iyaku.info)

するがCSに対する特異性は低い「その他の徴候」, として「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)に分類した。

1. 主徴候

- (1) 著明な成長障害
  - ・ 2歳で身長, 体重, 頭囲が5パーセンタイル以下
  - ・ 2歳以降はさらにパーセンタイル値が減少する
- ・ I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

(2) 精神運動発達遅延

- ・ 言葉や歩行の発達が極めて遅いなどで気づかれる

(3) 早老様の特徴的な顔貌

- ・ 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
- ・ 2歳前後で傾向が始まる, III型ではみられない場合あり

(4) 日光過敏症状

- ・ 臨床像はサンバーン様の紅斑, 浮腫, 水疱形成
- ・ 既往歴含む, 思春期以降は軽減傾向あり

2. 副徴候

- ・ 乳児期には稀で幼児期以降に始まることが多い
- ・ (5), (6)は典型例では2歳前後までには確認できる
- ・ (7)は年長になって出現することが多い

(5) 大脳基底核石灰化, (6) 感音性難聴, (7) 網膜色素変性症

3. その他の徴候 (年齢とともに出現, 進行するが, CSに対する特異性は低い)  
(8) 白内障 (II型では生下時から), (9) 足関節拘縮 (II型では生下時から), (10) 視神経萎縮 (II型では生下時から), (11) 脊椎後弯, (12) 歯菌, (13) 手足の冷感, (14) 性腺機能低下, (15) 睡眠障害

障害, (6) 肝機能障害, (7) 耐糖能異常

4. 予後に影響する合併症

(8) 腎機能障害 (CS患者死亡原因のトップである), (9) 呼吸器感染, (20) 外傷, (21) 心血管障害

またCSの確定診断が患者の臨床所見のみからでは困難な場合には, 下記の分子遺伝学的解析を適宜実施することが必要である。

- ① 紫外線感受性試験 (CSでは高感受性)
- ② 紫外線照射後のUDS (Post-UV unscheduled DNA synthesis) (CSではXP/CSを除き正常)
- ③ 紫外線照射後のRRS (Post-UV recovery of RNA synthesis) (CSでは低下)
- ④ 相補性群試験 (CSでは相補あり) などのDNA修復テスト
- ⑤ 遺伝子解析

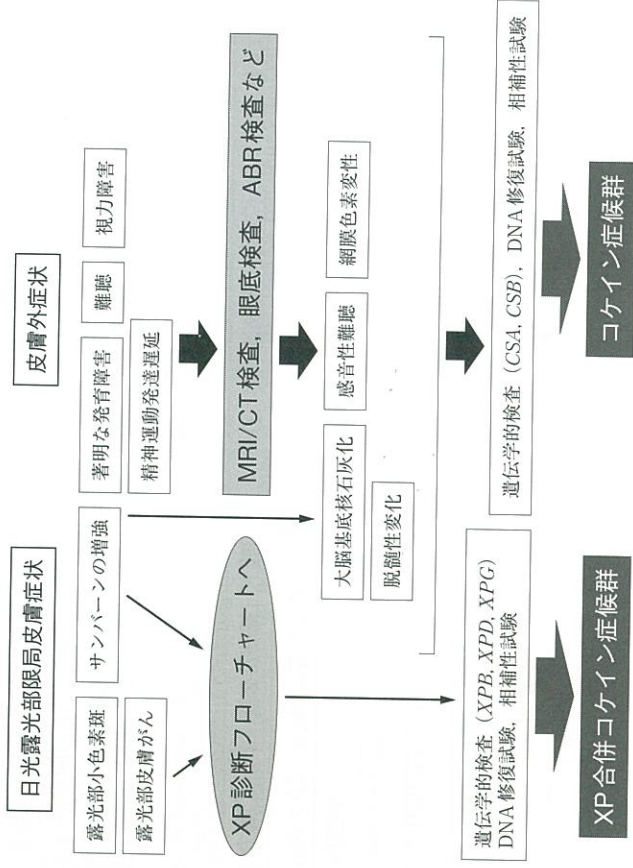
2021年7月より公益財団法人かずさDNA研究所 かつさ遺伝子検査室にて, ERCC8 (CSA), ERCC6 (CSB), ERCC3 (XPB/CS), ERCC2 (XPD/CS), ERCC5 (XPG/CS) の5つすべてのCS関連遺伝子に関して非保険であるが外注検査が可能となっている。

以上からCS診断フローチャート (図), CS診断基準 (表1), そしてCS重症度分類 (表2) を2015年に策定 (<http://www.nanbyou.or.jp>), 2021年にCS診断フローチャートを一部改訂した (図)。

コケイン症候群患者への対応:

現状と今後の展望

CSは重篤, 予後不良な単一遺伝子疾患であり, 現在根治的あるいは有効な治療はない。したがって患者対応の基本は紫外線からの完全防御と合併症の早期発見, 対症療法である。前者では高SPF値 (30以上), 高PAグレード (Ⅲ以上) サンスクリーンの使用 (化学的遮光), 可能な限りの長袖, 長ズボン, 帽子の着用 (物理的遮光) を勧める。難聴に対する



図中のXP診断フローチャートは日皮会誌 2013: 125: 2013-2022を参照。

図 CS診断フローチャート

表1 CSの診断基準

(1)~(4)のうち2項目以上の主徴候があれば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: DNA修復試験での異常所見 (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) および主徴候(1)~(4)のうち2項目以上あればCSと確定診断

a. DNA修復試験での異常所見 (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) および主徴候(1)~(4)すべてあればCSと確定診断  
c. DNA修復試験未実施: 1) に加え2) もしくは3) があればCSと確定診断  
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・画像など各種データ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)~(4)のCS主徴候は本文参照。  
DNA修復試験: 紫外線感受性試験, 宿主細胞回復を指標にしたDNA修復能測定, CS相補性試験など。

補聴器, 視力障害に対する眼鏡は必須である。 部皮膚がんの発症にも注意する。  
栄養障害, 感染, 腎障害などに対しては対症 加速する早老様症状, 発育不全, 栄養障害, 療法を実施する。このように, CSの確定診断 合併する神経学的異常に対しては, いまだそ 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。近年, CSの主要な兆候で 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。XP/CSでは露光 ある早老様症状の進行駆動に参与する機序と

表2 CS重症度分類

□ grade 1 (重症度スコア総計0~2) □ grade 2 (重症度スコア総計3~5) □ grade 3 (重症度スコア総計6以上)	
上記評価のためのスコアシート (合計点数: _____)	
日光過敏	□正常 (0) □あり (1)
視力	□正常 (0) □低下 (眼鏡不要: 1) □低下 (眼鏡必要: 2) □失明 (6)
聴力	□正常 (0) □低下 (補聴器不要: 1) □低下 (補聴器必要: 2) □聴力なし (6)
知的機能	□正常 (0) □障害あり (日常生活可能: 2) □日常生活困難 (6)
移動	□障害なし (0) □歩行障害 (車いす不要: 1) □車いす (3)
食事	□経口摂取可能 (0) □経口摂取不可能 (6)
腎障害	□なし (0) □あり (6)

CS重症度	CS重症度スコアの総計	stage of CS
grade 1 (pre-severe)	0~2	early CS
grade 2 (severe)	3~5	progressing CS
grade 3 (very severe)	6以上	advanced CS

grade 2以上を重症CSと判断する。

して、CSA, CSB欠損があればDNA損傷の蓄積に加えてミトコンドリア機能不全が細胞内で生じていることが判明し、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (NAD<sup>+</sup>) がCSに有用である可能性が示唆されている<sup>7-9)</sup>。また細胞、マウス、線虫レベルでの研究であるがNAD<sup>+</sup>シグナルを活性化する創薬の発見、臨床応用が期待される。さらにCS患者由来、CSの表現型が確認されたiPS細胞を用いた治療法の網羅的探索も始まっている<sup>10,11)</sup>。

CS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、患者家族、ボランティア主導で1996年から活動を行っているCS患者家族会の存在意義は非常に大きい (日本コケイン症候群ネットワーク: <http://www.jpccsnet.com>)。

## 文献

- 1) Moriwaki S. Human DNA repair disorders in dermatology: A historical perspective, current concepts and new insight. *J Dermatol Sci.* 2016; **81**: 77-84.
- 2) Cockayne EA. Dwarfism with retinal atrophy and deafness. *Arch Dis Child.* 1936; **11**: 1-8.
- 3) Nance MA, Berry SA. Cockayne syndrome: review of 140 cases. *Am J Med Genet.* 1992; **42**: 68-84.
- 4) 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 and Nerve.* 2019; **71**: 390-393.
- 5) Kubota M, Ohta S, Ando A, et al. Nationwide survey of Cockayne syndrome in Japan: Incidence, clinical course and prognosis. *Pediatr Int.* 2015; **57**: 339-347.
- 6) 森脇真一. 押さえておきたい新しい指定難病コケイン症候群 (疾病番号192). *MB Derma.*

2017; **257**: 83-89.

- 7) Bohr VA. Worldwide studies on Cockayne syndrome are needed. *Neurol India.* 2021; **69**: 367-368.
- 8) Okur MN, Fang EF, Fiverson EM, et al. Cockayne syndrome proteins CSA and CSB maintain mitochondrial homeostasis through NAD<sup>+</sup> signaling. *Aging Cell.* 2020; **19**: e13268.
- 9) Scheibye-Knudsen M, Mitchell SJ, Fang EF, et al. A High-Fat Diet and NAD<sup>+</sup> Activate Sirt1 to Rescue Premature Aging in Cockayne Syndrome. *Cell Metab.* 2014; **20**: 840-855.
- 10) Wang S, Min Z, Ji Q, et al. Rescue of premature aging defects in Cockayne syndrome stem cells by CRISPR/Cas9-mediated gene correction. *Protein Cell.* 2020; **11**: 1-22.
- 11) Martins S, Hachene I, Teichweyde N, et al. Generation of an induced pluripotent stem cell line (IUF1001) from a Cockayne syndrome patient carrying a mutation in the *ERCC6* gene. *Stem Cell Res.* 2021; **55**: 102456.