

色素性乾皮症診療ガイドライン

色素性乾皮症診療ガイドライン改定委員会

森脇真一¹ 苅田典生² 林 雅晴³ 山下大介⁴
酒井良忠⁵ 錦織千佳子⁶

ガイドライン作成の背景

色素性乾皮症 (xeroderma pigmentosum : XP) は日光露光部に皮膚がんを高頻度に発症する遺伝性光線過敏症である。本症は19世紀末オーストリアの皮膚科医 M Kaposi らにより色素異常を伴う重篤な光線過敏性疾患としてはじめて記載された¹⁾²⁾。1968年には米国の放射線生物学者 JE Cleaver により、XP が DNA 修復過程の遺伝的異常で発症する最初のヒト遺伝病として報告され、XP 細胞には紫外線により生じた DNA 損傷の修復能に異常があることが判明した³⁾。本邦 XP 患者においては半数以上 (全世界の患者では 30%) に原因不明、進行性、難治性の神経症状を併発し予後不良となる。従って本疾患は光線過敏、色素異常、皮膚がんなどの皮膚症状を呈するのみではない「神経と皮膚の難病」であるとして、平成 19 年 3 月、厚生労働省の「難治性疾患克服研究事業対象疾患」の中の神経皮膚症候群のひとつに新たに加えられた。

神経皮膚症候群の中には神経線維腫症 1 型、神経線維腫症 2 型、結節性硬化症、XP の 4 疾患が含まれているが、その臨床像はかなり異なり、それぞれ独立して診療ガイドラインが策定されてきた⁴⁾。前三疾患は母斑症の要素が強い疾患群であるのに対して、XP は極めて重篤な光線過敏症のひとつであり、完全な紫外線防御を怠れば容易に皮膚がんが多発するので、生涯厳重な遮光が必要であり、さらに原因不明の神経変性を合併する機会が多いため、患者とその家族の QOL は著明に低下する。また、本邦 XP では光線過敏が重篤な小児例、顔面の色素異常が進行し皮膚がんが多発し

て来院する成人例 (20~40 歳代) が多く、日常の臨床の場で XP は常に鑑別すべき疾患として重要となっている。

XP 診療ガイドラインは、日本皮膚科学会からすでに承認された皮膚疾患遺伝子診断ガイドラインの中にも記載されているが⁵⁾、XP の項目は少なく包括的かつ簡易なものでしかない。このような経緯から、今回、神経皮膚症候群や遺伝性皮膚疾患に属するすべての疾患の診療ガイドラインの中の 1 項目ではなく、XP 独自の診療ガイドラインの必要性が高いと考え、新たに XP 診療ガイドラインを策定するに至った。

ガイドラインの位置づけ

本委員会は厚生労働省 (難治性疾患克服研究事業) 「神経皮膚症候群に関する診療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」班の班員、研究協力者および日本皮膚科学会より委嘱された委員らにより構成され、2014 年 6 月から委員会および書面審議を行い、本ガイドラインを作成した。本ガイドラインは現時点における我が国の色素性乾皮症の基本的、標準的診療の目安を示すものである。

免責条項

本ガイドラインは報告書作成の時点で入手可能なデータをもとに、ガイドライン作成委員の意見を集約的にまとめたものであるが、今後の研究の結果によっては本報告書中の結論または勧告の変更を余儀なくされる可能性がある。また特定の患者および特定の状況によっては本ガイドラインから逸脱がすることも容認され、むしろ逸脱が望ましいことさえある。従って治療を施した医師は、本ガイドラインを遵守したというだけでは過失責任を免れることはできないし、本ガイドラインからの逸脱を必ずしも過失と見なすこともできない。

- 1) 大阪医科大学皮膚科
- 2) 神戸大学大学院医学研究科神経内科学分野
- 3) 東京都医学総合研究所脳発達・神経再生研究分野
- 4) 神戸大学大学院医学研究科耳鼻咽喉科頭頸部外科学分野
- 5) 神戸大学大学院医学研究科リハビリテーション機能回復学分野
- 6) 神戸大学大学院医学研究科皮膚科学分野 (色素性乾皮症診療ガイドライン改定委員会委員長)

表 1 XP の原因遺伝子とその臨床および細胞学的特徴

相補性群	原因遺伝子	臨床症状			細胞学的特性	
		皮膚症状		神経症状	UDS (%)	紫外線致死感受性 (D ₀) (J/m ²)
		光線過敏	皮膚癌 (BCC 初発平均年齢)			
A	XPA 9q34.1 (31kD)	+++	9.7	++	<5	0.4
B	XPB/ERCC3 2q21 (89kD)	++	+	--~++	3~7	
C	XPC 3q25 (106kD)	++*	14.0	-	10~20	1.0
D	XPB/ERCC2 19q13.2 (87kD)	++	38.0	--~++	20~50	0.77
E	DDB2 11q12-p11.2 (48kD)	+*	38.3	-	40~60	2.2~2.4
F	XPF 16p13.13 (126kD)	+	43.7	--~+	10~20	1.7~2.2
G	ERCC5 13q33 (133kD)	++	32	--~++	<5	0.6
V	POLH 6p21.1-6p12 (83kD)	+*	41.5	-	75~100	2.4~4.5

UDS : unscheduled DNA Synthesis 不定期 DNA 合成能
D₀ : 37% 細胞生存率を与える紫外線線量
* : サンバーンは生じない

定義・概念

色素性乾皮症 (xeroderma pigmentosum ; XP) は常染色体劣性形式で遺伝する遺伝性光線過敏性疾患である。患者皮膚は紫外線性 DNA 損傷能修復の先天性欠損のため紫外線にきわめて弱く、適切な遮光を怠れば重篤な光線過敏症状、雀卵斑様の色素異常の進行、若年齢にもかかわらず高頻度に皮膚癌が出現し多発傾向を示す。また XP は本邦では過半数の症例で原因不明の進行性脳・神経変性症状を伴い、この重症度が患者予後に影響する。

XP は遺伝的に異なる A~G 群 (遺伝的相補性群)、バリエーション (V) 型の 8 つに分類されるが、それぞれ原因遺伝子が判明している。各病型で臨床的特徴が異なり (表 1)、さらに同じ原因遺伝子の異常でもその遺伝子変異と表現型との間に関連性が指摘されている⁶⁾⁷⁾。本邦では神経症状を伴う重篤な XP の A 群 (XP-A) が過半数を占め、皮膚症状のみの XP バリエーション型 (XP-V) がこれに次ぐ。

疫学

XP の本邦での頻度は 2.2 万人に 1 人と稀であるが、100 万人に 1 人の頻度である欧米と比較するときわめて稀な疾患とは言い難い。本邦では皮膚症状、神経症状ともに最重症型である XP-A が 55% を占め、皮膚症状のみの V 型が 25% でこれに次ぐ。その他、XP-D が 8%、XP-F が 7%、XP-C が 4% であり、XP-E は稀、

XP-B の報告例はまだない。また本邦 XP-A では創始者変異があり、患者の 80% に XPA 遺伝子 IVS3-1G>C のホモ接合体変異がみられる。XP-A 保因者頻度は日本人 100 人に 1 人である⁸⁾。欧米症例と異なり、本邦 XP-D 患者では神経症状を示さない症例が多くみられる⁹⁾。

病因・病態

紫外線によって生じた DNA 損傷 (シクロブタン型ピリミジンダイマー、6-4 光産物) の修復システム (ヌクレオチド除去修復 nucleotide excision repair ; NER、損傷乗り越え複製 translesion synthesis ; TLS) が遺伝的な異常により正確に作動しないために発症する。これらの責任遺伝子は XPA, XPB (ERCC3), XPC, XPD (ERCC2), XPE (DDB2), XPF (ERCC4), XPG (ERCC5), XPV (POLH) であり、TLS システムにおいて正確な損傷乗り越え DNA ポリメラーゼ pol η を発現する XPV タンパクを除いてすべて NER 関連 (損傷認識、損傷 DNA 開裂、その安定化、エンドヌクレアーゼ、損傷修復) の因子である。これらの遺伝子のいずれかに病的な変異が生じれば XP を発症する。

症状

XP は臨床的には皮膚症状のみの皮膚型 XP (XP cutaneous disease)、皮膚症状に神経症状を伴う神経型 XP (XP neurological disease)、皮膚症状にコケイン症候群を合併するコケイン症候群合併型 (XP/CS

表2 XPの病型分類と本邦での発症頻度

・皮膚型 (XP cutaneous disease) : 45%
XP-V, XP-D, XP-E, XP-F, XP-C, XP-G
・神経症状合併型 (XP neurological disease) : 55%
XP-A, XP-D, XP-G, XP-F (例外的)
XP-B : 世界的に稀, 本邦では報告例なし
・コケイン症候群合併型 (XP/CS complex) : きわめて稀 (3例)
XP-B/CS, XP-D/CS, XP-G/CS : 世界的に稀

complex) に分類される (表2)。45%は皮膚型XPであり、90%のXP-D, XP-E, XP-F, XP-C, 75%のXP-G, XP-Vが含まれ、55%は神経型XPでありXP-A, XP-DならびにXP-Gの一部が含まれる。コケイン症候群合併型 (XP/CS complex) は本邦では3例 (XP-Dの変異によるXP/CS合併型2例, XPGの変異によるXP/CSの合併型1例) のみで極めて稀である。従来皮膚型であると考えられていたXP-Fは近年神経症状を呈する患者の報告例が散見されるため、神経型XPに属している可能性がある。

皮膚症状からみたXPの臨床分類

サンバーン増強型 (XP-A, XP-B, XP-D, XP-F, XP-G) : 短時間の日光曝露で露光部皮膚 (顔面, 項部, 耳介, 手背, 上下肢など) に一致して激しい異常な日焼け反応が生じる。この日焼け反応は通常の日焼けとは違い、強い発赤, 腫脹, 水疱, びらんを伴うことが多く、曝露3~4日後まで増悪し、1週間以上持続する。このような激しい日焼け様反応を繰り返したあと露光部皮膚に雀卵斑様の小色素斑が出現し、日焼け様反応を繰り返す度に小色素斑が増えてくる。小色素斑は通常の雀卵斑に比べて大小あり色調も不均一であり、顔面以外の項部, 手背, 上胸部まで出現するようになる¹⁰⁾。露光部皮膚は乾燥しやすく、若年齢で顔面などに皮膚悪性腫瘍 (日光角化症, 基底細胞癌, 悪性黒色腫, 有棘細胞癌など) が多発してくる。厳密な遮光を怠れば、通常より30~50年も若い年齢で皮膚悪性腫瘍が発生し、その頻度は健常世代の1,000倍以上であるとされる。

色素異常型 (XP-C, XP-E, XP-V) : 皮膚型XP

異常なサンバーンを生じることなく、雀卵斑様の色素異常が徐々に進行する。この色素斑は大小様々、色調も不均一、境界不明瞭、進行性で、顔面を含む露光部皮膚に年齢不相応の光老化皮膚を呈する。若年齢で

露光部に皮膚悪性腫瘍が多発する¹¹⁾。

XPの神経症状

本邦ではXP-Aのほぼ100%、XP-Dの約10%に進行性の中枢性および末梢性の神経変性が出現する。最重症型であるXP-A群患児の場合、平均的な発達は、3.5カ月で定頸、6カ月で寝返り、7カ月で座位、12カ月でつかまり立ち、15カ月で歩行可能となり、健常児よりやや遅れがみられるもののほぼ年齢相応の機能は獲得できている。運動機能は6歳頃がピークであり、12歳頃に歩行困難が出現し、15歳頃に起立不能となる¹²⁾。小学校入学ころから尖足拘縮, 内反, 凹足変形などの足変形などがみられ¹³⁾、足変形や装具使用のため胼胝腫, 皮膚潰瘍, 接触皮膚炎, 足白癬を併発する場合もある。聴覚機能に関しては、学童期前半で難聴出現, 学童期後半で補聴器装用が必要となり、15歳ころに聴覚機能はほぼ消失する。言語機能に関しては、言語のピークを5~6歳時で迎え、小学生期に難聴は進行するが、一旦獲得した言語は保持される。しかし、知的障害の進行と聴力の低下に伴い、発語が困難となり、15歳ころに言語機能は消失する。年長児では振戦, ミオクローヌスもみられる。四肢の腱反射は徐々に消失し、神経伝導検査では、感覚優位の軸索障害が進行する。頭部のCT, MRIでは大脳, 脳幹, 小脳の全てが萎縮し、脳室の拡大がみられる。むせや嚥下困難は中学校入学前後から生じ、声帯麻痺や喉頭ジストニアのために20歳頃に気管切開となる場合がある¹⁴⁾¹⁵⁾。その後は誤嚥, 感染症, 外傷などにより30歳前後で死亡するケースが多い。稀ではあるが、XP-Aで光線過敏症状がさほどひどくなく、神経症状が中年以降に発現する例も報告されている¹⁶⁾。欧米ではXP-Dは高頻度に神経症状がみられるが、日本人XP-Dでは神経症状は見られない事が多く、あっても軽度で、通常の就労も可能である。XP-Fは稀に神経症状を伴う症例が存在する。

XPの眼症状

XP患者では紫外線の曝露を受ける眼組織へも障害がおよぶ。そのため結膜や角膜の乾燥, 結膜炎, 角膜炎, 眼瞼外反, 角膜潰瘍, 涙液分泌の低下など前眼部病変が出現する。網膜にはUVBはほとんど到達しないため紫外線の直接曝露による病的変化は起きないが、XP神経症状としての視神経異常は起こり得る。

米国のXP患者87例の眼症状のまとめでは、結膜炎

(51%) や角膜血管新生 (パンスス) (44%), 角膜の乾燥 (38%), 角膜瘢痕 (26%), 眼瞼外販 (25%), 眼瞼炎 (23%), 結膜色素沈着 (20%), 白内障 (14%), 視野障害 (13%), 視神経障害 (5%), 悪性腫瘍 (10%) となっている^{17)~19)}.

XP 診断のための各種検査

XP 診断のためのフローチャートを図 1 に示した。

光線照射試験

サンバーン増強型 (XP-A, XP-B, XP-D, XP-F, XP-G) : MED 低下, 紅斑反応の遅延

サンバーンを生じない色素異常型 (XP-C, XP-E, XP-V) : MED 正常, 紅斑反応の遅延なし

培養線維芽細胞を用いた DNA 修復試験

①紫外線照射後の不定期 DNA 合成能 (unscheduled DNA synthesis ; UDS) 測定

XP-V を除いて正常細胞の 50% 以下に低下する。XP-V では UDS は 70% 以上である¹⁰⁾。

②紫外線致死感受性試験 (コロニー形成法)

XP-V 以外の XP 細胞は紫外線に高感受性である。XP-V 細胞の紫外線感受性は軽度高感受性もしくは正常レベルであるが, カフェイン添加により紫外線感受性が増強する。

③遺伝性相補性試験

プラスミドあるいはウイルスベクターをレポーター遺伝子として, 各種 XP 遺伝子導入後の DNA 修復能の変化から XP 相補性群を決定する¹⁸⁾。

④ XP の原因遺伝子の遺伝子産物のウエスタンブロットによる解析

NER 欠損型は遺伝性相補性試験で診断可能な例が多いが, NER には障害がない XP-V では, 原因遺伝子産物 POLH タンパクの検出の有無をみることで診断に有用である²⁰⁾。

末梢血あるいは患者由来培養細胞を用いた遺伝子解析

本邦で過半数を占める XP-A の遺伝子解析では, XPA 遺伝子のイントロン 3, 3' 側のスプライシング受容部位の G から C へのホモ変異 (IVS3-1G>C) が 78%, ヘテロ接合体が 16%, エクソン 6 のナンセンス変異 (R228X) のホモ変異が 2%, ヘテロ変異が 9% に検出される¹⁰⁾。これら遺伝子異常 (IVS3-1G>C,

R228X) は日本人患者における XPA 遺伝子の創始者変異と考えられ, PCR 制限酵素断片長多型 (AlwNI, HphI) により容易に同定できる。この強い創始者効果から, 本邦 XP-A 患者はほとんどの症例で簡易・迅速に遺伝子変異の同定が可能であり, XP の遺伝医療にも利用されている。この方法では診断不可能な XP-A, 他群 XP については DNA の直接シーケンス法により変異同定を試みる。XP-V においても日本人で高頻度に見られる変異が 4 種類知られており, 患者の 9 割近くはそれらの変異のいずれかである。直接塩基配列決定においてはそれらの変異から調べると効率が良い²⁰⁾²¹⁾。本邦では XP-A, XP-V で約 8 割を占めるため, これらの遺伝子検査が臨床の場では重要である。

XP 診断基準と重症度分類

新規に策定した診療に至るフローチャート (図 1) と XP 確定診断のためのガイドラインを表 3 に示した。また各種パラメーターを指標にした XP 重症度分類を表 4 に示した。XP 診断確定後は紫外線防御を厳重に行い, 皮膚科, 眼科で定期的にチェックする。XP 診断確定後, 表 3 の中の「4」がみられれば, あるいは「4」がなくても XP 神経症状関連の遺伝子変異が同定されれば, 皮膚科医, 眼科医に加え, 小児神経科, 神経内科, 耳鼻咽喉科, 整形外科の医師, リハビリ専門スタッフとチームを組んで, 神経型 XP 患者として厳重にフォローする (図 2)。

XP の鑑別疾患

雀卵斑

重篤な光線過敏症状はないが, XP 軽症型との鑑別には各種 DNA 修復試験により XP を否定することでなされる。皮疹は顔面に限局し, 項部, 手背, 上胸部には広がらない。

遺伝性対側性色素異常症

しばしば軽度の光線過敏症状と顔面と手背の雀卵斑様皮疹がみとめられることから, XP との鑑別が必要な例があるが, 手背だけでなく足背にも色素異常があり, 色素沈着と脱色素斑の混在する点が XP との鑑別点である²²⁾。家族歴の聴取 (常染色体優性遺伝) により鑑別が可能である。又, 手背と足背だけでなく, 前腕, 下腿の伸側には皮疹がなくても肘蓋, 膝蓋に色素斑がみられることも多く, 露光部に限局した XP の色

図 1 XP 診断フローチャート

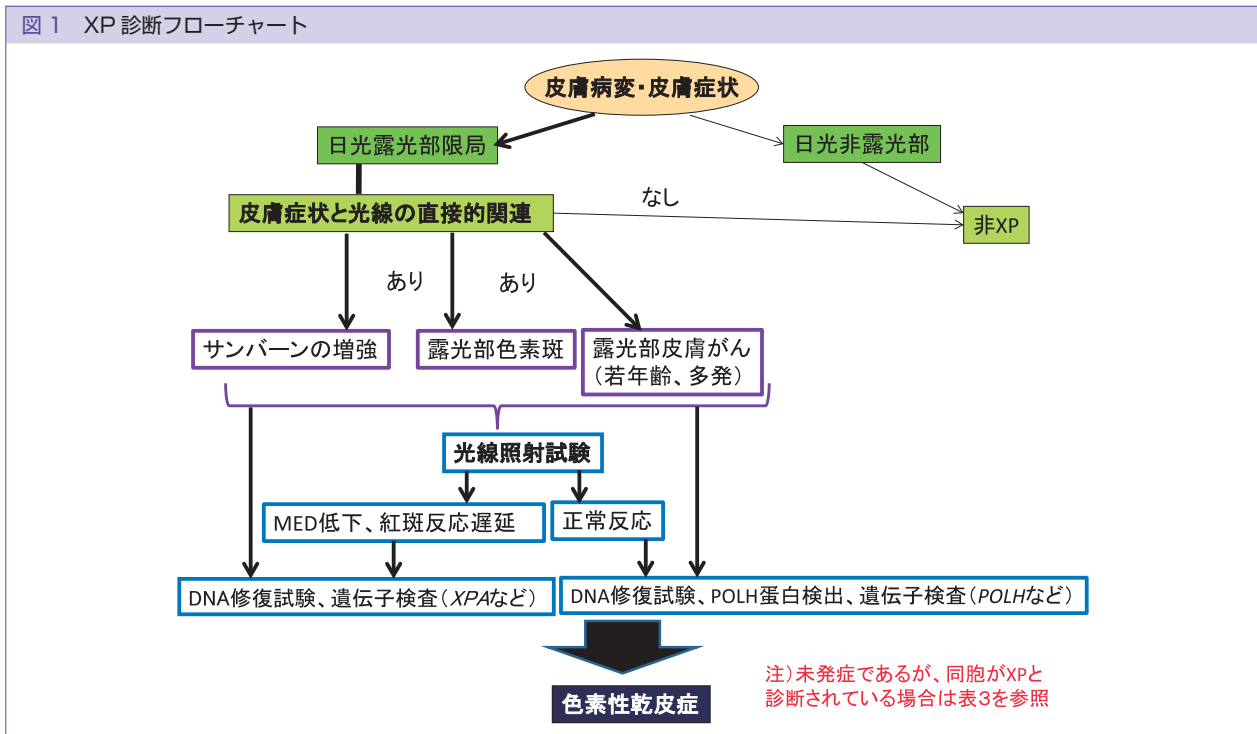


表 3 XP の新診断基準 (確定診断のためのガイドライン)

Definite, Probable を対象とする。

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) (注)
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, 検査所見
4. 原因不明の進行性脳・神経障害 (難聴・歩行障害など)

注) 日光曝露後の高度の日焼けで, 以下の様な特徴を持つ

健康人が日焼けを起こすより遥かに少量の紫外線線量で日焼けを起こし, 健康人では見られない様な, 高度の炎症性浮腫, 水疱形成を来す事, 日焼けの発現のピークが遅れ, 日光曝露後 4 日目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致死高感受性, 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

1. XPA, XPB, XPC, XPD, XPE, XPF, XPG, XPV 遺伝子の変異

<診断のカテゴリー>

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 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解析未実施の場合

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解析未実施の場合
- (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 の全てを満たす場合
- (3) A 症状の 1, 2 のいずれかのみを満たすが, 同様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 のいずれかを満たし, 同胞が XP と診断されている場合

表4 XP重症度の評価と分類

<重症度分類>
 ステージ2以上を医療助成
 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, 2. あり (単発), 3. 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, 2. 時にむせる, 3. 嚥下困難・呼吸困難, 4. 気管切開・胃瘻

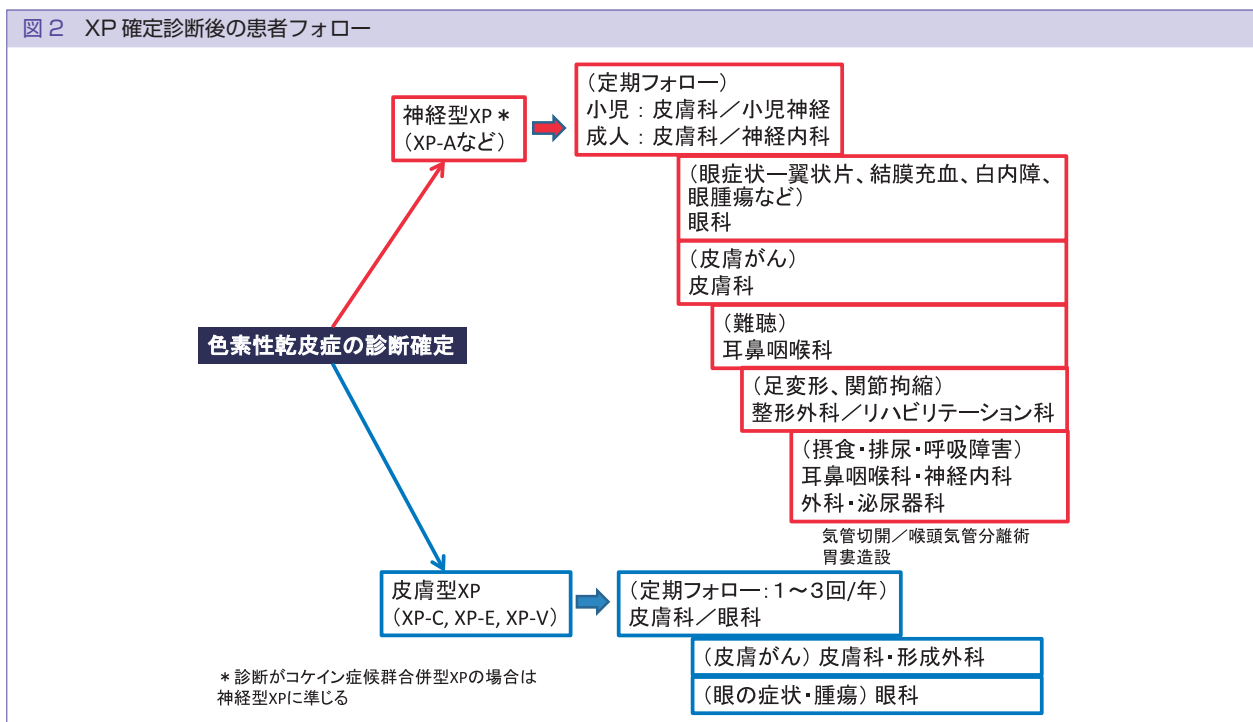
皮膚症状重症度
 D1 Dスコア0～2：early cutaneous XP
 D2 Dスコア3～5：pre-severe cutaneous XP
 D3 Dスコア6～：severe cutaneous XP

皮膚外症状重症度
 N (0)：no neurological symptoms
 N1 Nスコア0：early neurological XP
 N2 Nスコア1～4：progressing neurological XP
 N3 Nスコア5～：advanced neurological XP

XP重症度分類
 ステージ1：D1+N (0)
 ステージ2：D2+N (0) D1+N1
 ステージ3：D3+N (0) D1+N2 D2+N1
 ステージ4：any D+N3, D3+any N

※なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

図2 XP確定診断後の患者フォロー



素斑とは異なる。最終診断は本症の遺伝子（ADARI）解析で可能である。

骨髄性プロトポルフィリン症

ヘム生合成過程の酵素のひとつであるフェロケラターゼの機能欠損により発症する常染色体優性遺伝性疾患。日光露光部位に浮腫・紅斑・水疱などの強い急性反応が生じたあと小癬痕を残す。赤血球遊離プロトポルフィリンが高値、あるいは蛍光顕微鏡下で赤血球内に赤色蛍光が観察される。本症の責任遺伝子である FECH 遺伝子の解析で確定診断可能である。色素斑は目立たない。

伝染性膿痂疹、ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群

皮膚の出現は光線と無関係であり、抗生物質の全身投与が奏功する。

治療・患者ケア

本疾患は遺伝性疾患であるため根治は望めない。患者ケアの基本は紫外線からの完全防御と合併症に対する対症療法である。患者の予後は、いかに早期に XP を確定診断して遮光を開始するか、厳密な遮光が徹底できるか、露光部皮膚がんを早期に発見し治療できるか、さらに、神経学的異常の症状の制御、進行抑制のためにいかに適切に対応できるかにかかっている（図 2）。

紫外線防御

XP 患者は日光露光部皮膚の色素異常の進行、皮膚がん発症の予防のため、生涯にわたり厳重な紫外線、特に UVB から UVA2 領域までの完全防御が必須である。具体的には、

①外出時には高 SPF 値、高 PA グレードのサンスクリーン剤を外用し、長袖、長ズボン、帽子、紫外線防護服、UV カット眼鏡を着用する

②屋内では窓ガラスに UV カットフィルムを貼付し、窓の開放時は遮光カーテンを使用する

③患者が就学児の場合は学校の窓にも UV カットフィルムをはり、屋外活動や通学の際にも紫外線の直接曝露に注意する

などがポイントである。完全な紫外線防御が実現できれば雀卵斑様の色素異常の進行は止まり、将来の皮膚悪性腫瘍の発生も予防できる。

皮膚がん対策

3～6 カ月ごとに皮膚科受診させ、問診、皮膚所見（サンバーンの出現の有無、色素異常の進行の有無）などから遮光がうまくできているかどうかを判断する。さらに露光部皮膚を慎重にチェックし皮膚悪性腫瘍の早期発見、早期対応につとめる。

皮膚がんの治療

XP 患者に発生した皮膚がんは早期発見、早期切除が原則であるが、全身状態、腫瘍の数などから根治手術が不可能の場合には、皮膚がん抑制効果を期待して、欧米では原核生物の DNA 修復酵素 (bacteriophage T4 endonuclease V) をリボソームに入れたローション剤や 13 cis retinoic acid 内服薬が XP 患者に使用されその有用性が報告されている。イミキモドが日光角化症、基底細胞癌に、インターフェロン α がメラノーマに対して有用であったという報告もみられる^{23)~26)}。

XP 患者においては全身麻酔からの覚醒が遅れるとの報告もあるので、全身麻酔が必要となる以前の早期治療が望ましい。

眼症状対策

眼の遮光対策指導、白内障予防、眼内腫瘍の早期発見などを目的として、3～6 カ月ごとに眼科医が XP 患者の眼症状をチェックすることは有用である。

神経症状など皮膚外症状対策

XP の神経変性については未だその発症機序が不明であるためエビデンスのある有用な治療法はないが、神経変性に伴う、運動障害、知的障害に対処するため、リハビリテーションを行う。神経症状を伴う多くの症例で患児の発達は、定型発達よりも遅れる傾向があり、発達のピークが学童期以前の 5～6 歳頃であることから、早期の療育により発達のピークをより高いところに持っていくのが望ましい。乳幼児期からの脳の刺激、全身運動、マッサージ、親子水泳を励行する。音楽を聞く、絵本を見る、物を書かせるなど五感を刺激し他人とのコミュニケーションを積極的にとらせて多くの体験をさせることも重要である。聴力障害は就学頃に生じる場合が多いが、症状が出現してからではなく、定期的に聴力評価を行い早めの補聴器装用により、音楽やテレビを楽しんだり会話が円滑に進む環境を作る事により、獲得した言語の保持と患者の QOL を高め

る。学童期に入ると、徐々に筋力低下や関節拘縮が目立つようになってくるので、運動障害の進行の遅延や拘縮の抑制を目的として定期的にリハビリテーション科を受診させる。特に下肢を中心としたストレッチの励行、斜面台を用いた足関節背屈訓練を指導する。足関節が内反尖足位になりやすいため、必要に応じて足底板や短下肢装具の作成を考慮し、歩行可能な期間の延長を目指す。この時期は学校生活での活動量が重要になってくるので、支援学校の教師とも連携をとり、日々の学校生活での活動状況を確認し、個々の症例に応じた運動指導メニューを提案する。発語が減少してくるので、言語療法を追加する場合もある。15歳を過ぎると歩行が困難となり、車いすや坐位保持装置の適応となる。関節拘縮や変形も進んでくるので適切な車いす、坐位保持装置の作成、変形矯正用の装具の処方とリハビリテーションを行い、できるだけ患者のADLの維持、介護者の負担を減少させるように努める。上肢や下肢の筋緊張が強くなり、介護困難になるようであれば、ボツリヌス毒素治療を行うこともある²⁷⁾。以前、腓移行術などの整形外科の手術が行われたこともあるが、入院期間中に活動性が低下するため、神経症状が悪化し、回復するのに長期間要する、あるいはもとのレベルに回復しないケースもあることから、最近では整形外科的な手術はほとんど実施されていない。

10歳代の後半から嚥下障害や呼吸障害が進行する。むせがみられるようになり、誤嚥性肺炎が生じやすくなる。また、喉頭ジストニアによる突発的な呼吸困難が起こることもあり、救急対応が必要となることもある。呼吸障害の頻度が増えれば喉頭気管管分離術あるいは気管切開が必要となる。経口摂取不足による低栄養の改善のために胃瘻が造設される場合が多い。神経症状が進行すると尿閉や排尿困難による膀胱炎が頻発することもあり、泌尿器科での対応が必要なケースもある。発声ができなくなり、また進行する運動機能障害により患者本人の意思伝達が困難になっても、言語理解は保たれていることが多いので、補聴器を含めて残存する聴覚や、視覚を用いた積極的なコミュニケーションをとり、患者のQOL向上に努めていくべきである。

XPの神経症状の原因が酸化ストレスが原因であるとの報告も有るが²⁸⁾、抗酸化剤が有効かどうかは今後の検討課題である。また、XPの呼吸障害の原因とされる喉頭ジストニアに対して少量のlevodopaが有効であったとの報告もある²⁹⁾。

以上のことは患児の両親のみならず患児を担当する教員にも理解させる。XPの症状に対しては皮膚科だけでなく、小児科、神経内科、耳鼻咽喉科、リハビリテーション科、眼科がチームを組んで対応することが望ましい。

遺伝相談・生活相談

XPは遺伝性疾患であるため、すべてのXP群が遺伝相談、遺伝カウンセリングの適応となる。遺伝子解析は創始者効果の強いXP-Aに対してはPCR-RFLP法にて簡易、迅速に行われている。他群XPに対する遺伝子解析は全エクソンのシーケンスが必要であるが、XP遺伝子変異と臨床の重症度が関連する可能性が指摘され始めているため、確定診断目的のみならず、確定診断後の予後の推定という意味でも有用性は高い。

保因者診断、出生前診断は本邦では最重症型で簡易・迅速診断が可能なXP-A群に限られ、その施行にあたっては検査施行施設における倫理委員会での厳重な審査やクライアントに対する十分なインフォームドコンセントが必要となる。

XP-Aが多い本邦ではXP患者の予後は不良できわめて悪い。皮膚症状・神経症状が出現し、進行するだけでなく、厳しい遮光や外出の制限が有る事は患者および家族のQOLを著しく損なう。しかも治療法がないこと、遺伝する可能性がある（遺伝子が次の世代に伝わる）などを考慮すればXP患者・家族の経済的、肉体的、精神的負担はかなりのものである。これらに伴う患者・家族のQOL低下に対しては看護師、遺伝カウンセラー、臨床心理士などによる精神的ケアも必要になる。また患者家族会を通じた情報交換など、患者家族同士の交流も有益な場合が多い。

予後

XP-Aの典型例では、むせや、嚥下困難が15歳前後から生じ、声帯麻痺や、喉頭ジストニアのために20歳頃に気管切開となる場合がある。その後は誤嚥下、感染症、外傷などにより30歳前後で死亡するケースが多い。XP/CSでは腎障害を合併するため生命予後は約5年である。近年、XP診断が早期に行われるようになったため、皮膚悪性腫瘍での死亡例はほとんどない。従って、皮膚型XPでは早期診断が正しくなされ、適切な遮光が実施されていれば予後は良好である。

結語

XPは紫外線性DNA損傷の修復異常で発症する重篤な遺伝性光線過敏症である。臨床的には日光曝露のたびに繰り返す光線過敏症状、雀卵斑様の色素異常などの光老化皮膚の進行、さらには嚴重な紫外線防御を怠ると高率に日光露光部皮膚に悪性腫瘍が出現する。本邦では過半数の症例で精神運動発達遅滞などの中枢・末梢神経系の異常を合併し、その進行度や重症度が患者予後に大きく影響する。XPの診断は各種DNA修復試験、遺伝子解析を駆使してなされるが、できるだけ若い年齢での確定診断と専門スタッフによる遮光指導、患者ケア、皮膚悪性腫瘍の早期発見、早期切除が患者、家族のQOL向上に大きく寄与する。

今回策定したXP診療ガイドラインが日常診療の場において役立つことを期待する。

文献

- 1) Hebra F, Kaposi M: On diseases of the skin, including the exanthemata, *New Synposium Soc*, 1874; 61: 252-258.
- 2) Kaposi M: Xeroderma pigmentosum, *Ann Dermatol Venereol*, 1883; 4: 29-38.
- 3) Cleaver JE: Defective repair replication of DNA in xeroderma pigmentosum, *Nature*, 1968; 218: 652-656.
- 4) 錦織千佳子: 1. 色素性乾皮症の診療ガイドライン作成に向けた患者調査の解析, 2. 色素性乾皮症A群細胞における遊走異常と神経症状発症との関連について, 厚生労働科学研究補助金(難治性疾患克服研究事業)神経皮膚症候群に関する調査研究 平成23年度 総括・分担研究報告書, 2012; 119-123.
- 5) 澤村大輔, 池田志孝, 鈴木民夫, 錦織千佳子, 武藤正彦, 清水 宏: 皮膚疾患遺伝子診断ガイドライン作成委員会: 皮膚疾患遺伝子診断ガイドライン(第1版), 日皮会誌, 2012; 122: 561-573.
- 6) Nishigori C, Moriwaki S, Takebe H, Tanaka T, Imamura S: Gene alterations and clinical characteristics of xeroderma pigmentosum group A patients in Japan, *Arch Dermatol*, 1994; 130: 191-197.
- 7) 三牧孝至, 田中亀代次, 永井 章, 美濃 眞: A群色素性乾皮症の神経症状と分子遺伝学的研究, *日本臨床*, 1993; 51: 2488-2493.
- 8) Hirai Y, Kodama Y, Moriwaki S, et al: Heterozygous individuals bearing a non-functional allele at XPA gene exist in nearly 1% of Japanese populations, *Mutat Res*, 2006; 601: 171-178.
- 9) Nakano E, Ono R, Masaki T, et al: Differences in clinical phenotype among patients with XP complementation group D: 3D structure and ATP-docking of XPD *in silico*, *J Invest Dermatol*, 2014; 134: 1775-1778.
- 10) 錦織千佳子: DNA障害による皮膚障害, 玉置邦彦: 最新皮膚科学大系, 16, 東京, 中山書店: 2003; 301-313.
- 11) Ono R, Masaki T, Takeuchi S, et al: Three school-age cases of xeroderma pigmentosum variant type, *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2013; 29: 132-139.
- 12) 林 雅晴: 色素性乾皮症(XP)の治療~およびリハビリテーション, 在宅ケア~, 難病と在宅ケア, 2008; 14: 58-61.
- 13) 廣島和夫, 井上 悟: 色素性乾皮症の運動器症状とその対応—QOL維持をめざして, *医学のあゆみ*, 2009; 228: 147-153.
- 14) Kanda T, Oda M, Yonezawa M, et al: Peripheral neuropathy in xeroderma pigmentosum, *Brain*, 1990; 113: 1025-1044.
- 15) Ueda T, Kanda F, Aoyama N, Fujii M, Nishigori C, Toda T: Neuroimaging features of xeroderma pigmentosum group A, *Brain Behav*, 2012; 2: 1-5.
- 16) Takahashi Y, Endo Y, Sugiyama Y, et al: XPA gene mutations resulting in subtle truncation of protein in xeroderma pigmentosum group A patients with mild skin symptoms, *J Invest Dermatol*, 2010; 130: 2481-2488.
- 17) Moriwaki S, Kraemer KH: Xeroderma pigmentosum—bridging a gap between laboratory and clinic, *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2001; 17: 47-54.
- 18) 森脇真一: 色素性乾皮症 皮膚科セミナーリウム, 日皮会誌, 2010; 120: 1861-1867.
- 19) Brooks BP, Thompson AH, Bishop RJ, et al: Ocular manifestations of xeroderma pigmentosum: long term follow-up highlights the role of DNA repair in protection from sun damage, *Ophthalmology*, 2013; 120: 1324-1336.
- 20) Tanioka M, Masaki T, Ono R, et al: Molecular analysis of DNA polymerase eta gene in Japanese patients diagnosed as xeroderma pigmentosum variant type, *J Invest Dermatol*, 2007; 127: 1745-1751.
- 21) Masaki T, Ono R, Tanioka M, et al: Four types of possible founder mutations are responsible for 87% of Japanese patients with Xeroderma pigmentosum variant type, *J Dermatol Sci*, 2008; 52: 144-148.
- 22) 錦織千佳子: 色素性乾皮症, 玉置邦彦: 最新皮膚科学大系, 19, 東京, 中山書店: 2002; 223-228.
- 23) Yarosh D, Klein J, O'Connor A, Hawk J, Rafal E, Wolf P: Effect of topically applied T4 endonuclease V in liposomes on skin cancer in xeroderma pigmentosum: a randomised study. Xeroderma Pigmentosum Study Group, *Lancet*, 2001; 357: 926-929.
- 24) Kraemer KH, DiGiovanna JJ, Moshell AN, Tarone RE, Peck GL: Prevention of skin cancer in xeroderma pigmentosum with the use of oral isotretinoin, *N Engl J Med*, 1998; 318: 1633-1637.
- 25) Nagore E, Sevilla A, Sanmartin O, et al: Excellent response of basal cell carcinoma and pigmentary changes in xeroderma pigmentosum to imiquimod 5% cream, *Br J Dermatol*, 2003; 149: 858-861.
- 26) Turner ML, Moshell AN, Corbett DW, et al: Clearing of melanoma in situ with intralesional interferon alfa in a patient with xeroderma pigmentosum, *Arch Dermatol*, 1994; 130: 1491-1494.

- 27) 磯崎弘司, 野本 彰, 葛山智宏ほか: 色素性乾皮症児の運動・言語・聴力機能の加齢変化, 理学療法: 進歩と展望, 2002; 16: 42-45.
- 28) Hayashi M: Roles of oxidative stress in xeroderma pigmentosum, *Adv Exp Med Biol*, 2008; 637: 120-127.
- 29) Miyata R, Sasaki T, Hayashi M, Araki S, Shimohira M, Kohyama J: Low-dose levodopa is effective for laryngeal dystonia in xeroderma pigmentosum group A, *Brain Dev*, 2010; 32: 685-687.