

ラジオNIKKEI ■放送 毎週木曜日 21:00~21:15

マルホ皮膚科セミナー

2016年2月4日放送

「第39回日本小児皮膚科学会①

シンポジウム4-4 色素性乾皮症の診療ガイドライン 2015」

大阪医科大学 皮膚科
教授 森脇 真一

色素性乾皮症 (XP) の病態

本日は2015年度に新たに策定いたしました色素性乾皮症の診療ガイドラインについてお話しさせていただきます。

色素性乾皮症はラテン語では xeroderma pigmentosum とわれよくその頭文字をとって XP と略しますが、XP は常染色体劣性遺伝形式で遺伝する重篤な光線過敏症です。この病気は太陽紫外線により生じた DNA 損傷の修復の先天性な異常で発症することが明らかになっています。XP は稀な疾患ではありますが、本邦では1/4万と海外に比べて頻度が比較的高く、日常の診療では遭遇する可能性の高い疾患です。

XP は遺伝的に異なる XPA 群 (XP-A) ~XPG 群 (XP-G)、XP バリエント型 (XP-V) の計8つのグループに分類されますが、すべての患者さんは露光部皮膚に悪性腫瘍が出現するリスクが健常人の数千倍ときわめて高く、さらに半数の症例では原因不明の神経学的異常が出現し進行していきます。この神経症状の進行の速さや重症度が XP 患者さんの予後に強く影響してきます。

XP の患者層は光線過敏が重篤な小児例、そして顔面にソバカスのような色素異常が進行し皮膚がんが多発して来院する成人例のふたつに大きく分けられます。本邦での頻度は前者の代表であり、皮膚症状、神経症状がともに重篤になる XP-A 群が55%、後者の代表であり、皮膚症状のみを呈する XP-V 型が25%を占めます。どのタイプであってもできるだけ早期(低年齢)での確定診断が、患者さんの予後、患者さんのご家族の QOL 向上という観点から重要になってきます。

ガイドライン策定の経緯

このように小児の重症例が多いXPは、きわめて重篤な小児疾患のひとつでもありますので、以前から小児慢性特定疾病のひとつでありましたが、ちょうど1年前の平成27年2月、新たな難病制度のもとで国の指定難病にも加えられることが決定しました。すなわち小児のXP患者さんだけでなく、小児から成人に移行したXP患者さん、成人で診断されたXP患者さんに対しても国が支援しようという難病制度が、同年7月から始まりました。

XPは临床上重要な疾患であるにもかかわらず、これまで実際的で有用な診療ガイドラインというものが存在していませんでした。またXP患者さんには皮膚科医だけではなく、小児科医、内科医が初診医として最初に対応する場合も多く、また診断後の経過中は耳鼻咽喉科、眼科、整形外科、リハビリテーション科、外科、歯科など多くの科での診療も必要となるため、全科横断的なXP診療ガイドラインの策定が急務でありました。また厚生労働行政上、前述しました国の難病指定を受けるために、エビデンスに基づくXPの適切な診断基準、重症度分類も策定を急ぐ必要がありました。

そこで今回、多くのXP患者の診療を行ってきた経験のある医師がチームを組んで、一般医にも、XP診療に関わるすべての科の専門医にも有用で実用的なXP診療ガイドラインの策定が行われました。私もこのメンバーに入っておりました関係で、本日はメンバーを代表して、同ガイドラインをご紹介します。

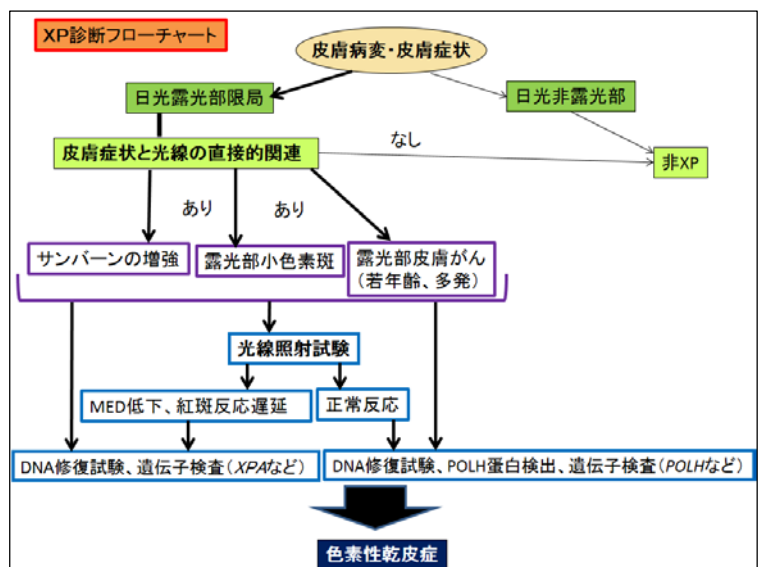
色素性乾皮症の診療ガイドライン(2015)

色素性乾皮症診療ガイドライン改定委員会
森脇真一(大阪医科大学皮膚科)
苅田典生(神戸大学神経内科)
林 雅晴(東京都医学総合研究所 脳発達・神経再生研究分野)
山下大介(神戸大学耳鼻咽喉科頭頸部外科)
酒井良忠(神戸大学リハビリテーション科)
錦織千佳子(神戸大学皮膚科)・委員長

XP診断フローチャート

まずこのガイドラインでは、本邦XP患者の疫学的背景を重視して皮膚症状を大きく「サンバーン増強型」と「色素異常型」に分類して記載し、各々、確定診断に至るフローチャートを作成しました。

サンバーン増強型というのは紫外線暴露後に異常な日焼け反応が出現し数日間続くという症状です。色素増強型はソバカスに似た色素斑が露光部皮膚に徐々に増えてくるという症状です。また小児科、神経内科、耳鼻咽喉科、リハビリテーション科など他科の専門医



と討論を加えて XP の臨床的事項、検査項目を明瞭に記載しました。さらにこれらを踏まえて全診療科の医師が使用できるような XP の診断基準と重症度分類を作成し、最後にこれらすべてを包括した、日常診療に役立つ新規の XP 診療ガイドライン 2015 を策定しました。

この色素性乾皮症の診療ガイドラインは

- ・疫学
- ・病因・病態
- ・症状
- ・診断のための各種検査方法
- ・診断基準と重症度分類
- ・鑑別疾患
- ・治療・患者ケア

の順に記載しておりますが、これらの中で、厚生労働省指定の難病認定を受けるために最も重要で時間をかけた項目が「診断基準」と「重症度分類」の策定でありました。

色素性乾皮症の診療ガイドライン(2015)

- ・疫学
- ・病因・病態
- ・症状
- 皮膚症状
 - ・サンバーン増強型(XP-A, -B, -D, -F, -G)
 - ・色素異常型(XP-C, -E, -V)
- 神経症状
- 眼症状
- ・診断のための各種検査
- ・診断基準と重症度分類
- ・鑑別疾患
- ・治療・患者ケア
 - 紫外線防御
 - 皮膚がん対策・治療
 - 眼症状対策
 - 神経症状対策
 - 遺伝相談・生活相談

XP の診断基準

まず XP 新規の診断基準ですが、症状、検査、遺伝子解析の 3 項目から、XP と確定して良いか (definite XP)、XP である可能性が極めて高いか (probable XP)、まだ XP 疑いの段階か (possible XP) の基準を示しました。難病行政という観点からは前二者 (definite XP と probable XP) を XP と認定しようというコメントも追記しています。

基本的には XP に関連する遺伝子検査で病的な変異が同定されれば XP の診断は確定しますし、各種臨床症状がそろい遺伝的相補性試験で XP 群が確定していれば遺伝子解析未実施でも診断確定になります。また激しいサンバーン、異常な色素

XPの診断基準(2015)

<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事もある)
- 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.非高齢者における露光部の皮膚がん(基底細胞癌、有棘細胞癌、悪性黒色腫など)多発
- 4.原因不明の進行性脳・神経障害(難聴・歩行障害など)

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

XP A, XP B, XP C, XP D, XP E, XP F, XP G, XP V遺伝子の変異

<診断のカテゴリー: definite, probableをXP患者とする>

遺伝子検査でXP関連遺伝子に病的変異が同定される: definite XP
 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
 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場合

- (i) A症状の-1, -2, -3のいずれかがある: definite XP
- (ii) A-4のみ: probable XP

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

- (iii) A-1, 2, 3のいずれかが有れば: probable XP
- (iv) A-4のみ: undeniable XP

B-2が未実施の場合

- (v) A-1+2+3: probable XP
- (vi) A-1+2: undeniable XP
- (vii) A-1のみであるが、XP以外の色素異常症が否定される: XP suspected
- (viii) A-2のみであるが、XP以外の同様症状を呈する疾患が否定される: XP suspected
- (ix) A-1, 2, 3, 4, のいずれかの症状があり、同病がXPと診断されている: possible XP

異常、若年での皮膚癌の出現など典型的な XP 症状がすべてそろえば細胞や遺伝子の検査を行わなくても臨床所見のみで XP として良いということにもなっています。

XP の重症度分類

次いで XP の重症度分類ですが、XP 重症度評価のための指標として皮膚症状と、皮膚外症状としての神経症状をスコア化し、重症度を I から IV にステージ分類しました。

皮膚症状はサンバーン、ソバカス様の色素異常、皮膚癌の3つの項目からなっています。皮膚外症状は聴力、移動、知的機能、嚥下・呼吸機能の4項目からなります。この分類ではソバカスが顔面全体にあれば神経症状がなくてもステージIIですし、皮膚症状が軽微でも少しでも神経症状が出現すればステージIIとなります。

この原案を「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」という厚生労働省の研究班内でチェックを受け、何度もブラッシュアップして同研究班の班長である錦織千佳子神戸大学皮膚科教授の最終校閲のあと、日本皮膚科学会、厚生労働省へ提出し、承認され公開されました。

XP重症度の評価と分類

XP重症度評価のための指標

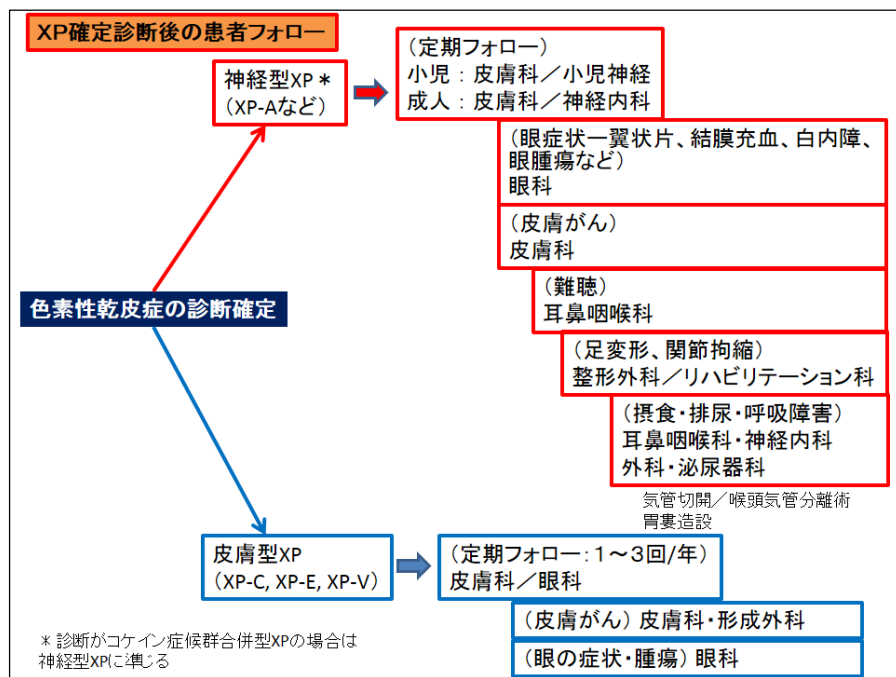
皮膚症状(D)
 サンバーンの増強: 0. なし, 3. あり
 雀卵斑様皮疹: 0. なし, 1. 軽度(鼻梁部から頬部のみ), 2. 中等度(顔面全体に拡大), 3. 重度(顔面の広い範囲に加えて頸、肩にも拡大)
 皮膚癌: 0. なし, 3. あり(単発), 5. あり(多発)

皮膚外症状(N)
 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0~1: early cutaneous XP
 D2 スコア2~5: pre-severe cutaneous XP
 D3 スコア6~: severe cutaneous XP

N(-): 皮膚型XPと確定している場合
 N1 スコア0~1: 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



* 診断がコケイン症候群合併型XPの場合は神経型XPに準じる

おわりに

今回策定した XP 診療ガイドラインにより、多くの臨床医が XP という疾患を認知し、病態を理解し、実臨床の場で鑑別疾患に挙げることができれば、XP の早期診断がさらにいっそう可能になります。また XP 難病認定の際に提出される調査表を分析すればこれまで詳細には把握できていなかった XP 患者の臨床症状や重症度、XP の重症度別の患者数が把握でき、厚生労働行政にとっても有用な情報をもたらすことができます。個々の XP 患者に対しての患者家族の QOL を高めるためのきめ細かで適切なテーラーメイド対応を早期から行うための資料としても有用になるとおもわれます。

今後は、次世代シーケンサーなど遺伝子解析技術がさらに進んで、検査の迅速化、低コスト化することが予測されます。従って今回の XP 診療ガイドラインもその時々の変化に応じて適宜改訂していく予定です。

本日はご清聴ありがとうございました。