

## 159 色素性乾皮症

### ○ 概要

#### 1. 概要

色素性乾皮症は、日光過敏症状を呈し、露出部皮膚の乾燥、色素沈着を呈し、皮膚癌を高率に発生する遺伝疾患である。A～G 群、V(バリエーション)型の8つのサブグループに分けられ、タイプにより様々な神経症状を来すこともある全身疾患である。

#### 2. 原因

現在 A～G 群、V 型の全ての原因遺伝子が判明している。A～G 群の遺伝子は、紫外線によって生じた DNA 損傷を修復する過程に必要な蛋白を作り、V 型の遺伝子は損傷乗り越え複製に必要な蛋白を作る。色素性乾皮症では、これらの遺伝子の欠損により、傷をもった遺伝子が増えてしまうことにより、発癌に至ると考えられている。しかし、強い日焼け症状の出現、多形皮膚萎縮についての発症機序は不明である。また合併する神経症状の出現の理由も不明である。

表 1 色素性乾皮症の原因遺伝子とその臨床ならびに細胞学的特性

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 <sub>0</sub> ) (J/m <sup>2</sup> )
		光線過敏	皮膚癌 (BCC 初発平均年齢)			
A	<i>XPA</i> 9q34.1 (31kD)	+++	9.7	++	< 5	0.4
B	<i>XPB/ERCC3</i> 2q21 (89kD)	++	+	- ~ ++	3~7	
C	<i>XPC</i> 3q25 (106kD)	++	14.0	-	10~20	1.0
D	<i>XPD/ERCC2</i> 19q13.2 (87kD)	++	38.0	- ~ ++	20~50	0.77
E	<i>DDB2</i> 11q12-p11.2 (48kD)	+	38.3	-	40~60	2.2~2.4
F	<i>XPF</i> 16p13.13 (126kD)	+	43.7	- ~ +	10~20	1.7~2.2
G	<i>ERCC5</i> 13q33 (133kD)	+	32	+	< 5	0.6
V	<i>POLH</i> 6p21.1-6p12 (83kD)	+	41.5	-	75~100	2.4~4.5

UDS: unscheduled DNA Synthesis 不定期 DNA 合成能

#### 3. 症状

各群によって症状は異なる。本邦で最も多い A 群では、乳児期より高度の日光過敏性があり、成長に伴い露光部皮膚の乾燥、雀卵斑様色素斑が目立ち、早い例では10歳頃から皮膚癌の発生がみられる。神経症状は、3歳頃から出現し、20歳ごろには高度の歩行障害、誤嚥等が頻発する。聴力障害も5-6歳ころから現れる。いずれのタイプも放置すると小児期から青年期に皮膚がんを発症する。

#### 4. 治療法

根本的治療法はいまだ確立されておらず、皮膚科、小児科・神経内科、眼科、耳鼻科、整形外科、歯科、泌尿器科など多診療科の医師がチームを組んで、遮光指導、皮膚がんチェック、補聴器装用、リハビリ指導などの患者ケアにあたる。家庭、学校を含め日常生活空間で窓ガラスに紫外線カットフィルムを貼る。外出時には、帽子、衣類、サンスクリーン剤による厳重な遮光を行なう。個々の皮膚がんはステージ、発症部位、個数等に応じて外科的切除、抗がん剤の外用などを選択する。

#### 5. 予後

生命予後を決めるのは神経症状であるが、遮光が適切に行なわれなければ全患者が若年で皮膚がんを発症するため、生涯にわたる遮光を余儀なくされ、QOL は著しく低下する。診断が遅かった症例では、顔面の皮膚がんの断続的な外科的切除を強いられ、整容面でも QOL は著しく低下する。

#### ○ 要件の判定に必要な事項

##### 1. 患者数

約 300～600 人

##### 2. 発病の機構

不明(遺伝子異常による。)

##### 3. 効果的な治療方法

未確立(対症療法のみで、根本的な治療法は未確立である。)

##### 4. 長期の療養必要(症状は進行性で、生涯治療継続が必要。)

##### 5. 診断基準

あり(研究班作成/日本皮膚科学会に承認を申請中。)

##### 6. 重症度分類

研究班作成の重症度分類でステージ2以上を対象とする。

#### ○ 情報提供元

「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」

研究代表者 神戸大学大学院医学研究科内科系講座皮膚科学分野 教授 錦織千佳子

## <診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

### 色素性乾皮症の診断基準

#### 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ともなう事もある)小児期から露光部(顔面・手背・頸部・耳介)に限局して広範囲に30個以上の色調が不均一で大小不同の茶褐色か黒褐色の色素斑が生じる)。
2. 臨床的光線過敏の急性期症状(注)→サンバーン様皮疹(健常人が日焼けしない量の紫外線により水疱形成を伴う高度の浮腫性紅斑を生じ、炎症のピークが3-4日後となる。)
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)が多発する。
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

健常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、健常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、末梢神経伝導検査での異常)
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

ポルフィリン症、遺伝性対側性色素異常症など、ゴルリン症候群などを鑑別する。

#### 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、の全てを満たす場合

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、同朋が XP と診断されている場合

## <重症度分類>

ステージ2以上を対象とする。

### XP 重症度評価のための指標

#### 皮膚症状(D)スコア

異常なサンバーン: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(顔面の広い範囲に拡大)、  
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、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、1. 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

### 皮膚症状重症度スコア

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

### ※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. 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。