

192 コケイン症候群

○ 概要

1. 概要

コケイン症候群(Cockayne syndrome: CS)は紫外線性 DNA 損傷の修復システム、特にヌクレオチド除去修復における転写共益修復(転写領域の DNA 損傷の優先的な修復)ができないことにより発症する常染色体潜性遺伝(劣性遺伝)性の早老症である。1936 年にイギリスの小児科医 Cockayne により「視神経の萎縮と難聴を伴い発育が著明に低下した症例」として最初に報告された。日光過敏症、特異な老人様顔貌、皮下脂肪の萎縮、低身長、著明な栄養障害、視力障害、難聴なども伴う稀な疾患で、常染色体潜性遺伝(劣性遺伝)形式で遺伝する。CS の本邦での発症頻度は 2.7/100 万人である。

2. 原因

CS の責任遺伝子はヌクレオチド除去修復系に関わる *CSA*(5q12.1)、*CSB*(10q11.23)、色素性乾皮症(xeroderma pigmentosum: XP)B・D・G 群の原因である *XPB*(2q14.3)、*XPD*(19q13.32)、*XPG*(13q33.1)の5つである。本邦 CS 患者の責任遺伝子は 55%が *CSA*、30%が *CSB* であり、XP 遺伝子関連は 15%である。これらの遺伝子異常により何故 CS に老人様顔貌、発育不全、栄養障害、眼症状などの多彩な臨床症状が起きるのかは未だに不明である。

3. 症状

光線過敏症、特有の早老様顔貌(小頭、目のくぼみ、皮下脂肪萎縮)、著明な発育・発達遅延、網膜色素変性、感音性難聴など多彩な症状を呈する。各種症状は乳児期に出現し年齢とともに進行する。CT では脳幹(特に基底核)の石灰化、MRI では脱髄性変化がみられる。CS は臨床的に I 型(古典型)、II 型(先天性、生下時から著明な発育障害あり)、III 型(遅発型、成人発症)の3型に分類される。その他、色素性乾皮症(xeroderma pigmentosum: XP)との合併型(XP/CS)もある。本邦でみられるCSはほとんどが I 型症例である。典型例(古典型)では著明な発育不全、重篤な栄養障害がみられ、思春期までに完全に失明し聴力を失う。関節の拘縮、筋緊張は年齢とともに徐々に進行する。患児は 10 歳を超えれば歩行困難で車椅子生活となり、思春期には経口摂取が困難となり経鼻栄養や胃瘻が必要になる。う歯も好発する。転倒による外傷に加え 15 歳前後からは腎障害、肝機能障害、心血管イベント、高血糖、呼吸器系・尿路系感染症の合併に留意する。

4. 治療法

CS は単一遺伝子疾患であるため根治的治療法はない。CS は紫外線からの遮光、補聴器や眼鏡の使用に加え、栄養障害、感染、腎障害、肝障害、糖尿病などに対する対症療法が行われている。関節の拘縮、筋緊張に対してはリハビリが有用である。

5. 予後

CS 患者は経過中重篤な栄養障害、感染症や腎障害を合併しやすく、予後は III 型を除いて極めて不良

である。I型CSは15～20歳、II型CS、XP合併型は5歳までに死亡することが多い。極めて稀なIII型CSでは60歳生存例もある。患者予後は腎障害、心血管イベント、呼吸器系・尿路系感染の進行度、重症度による。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(令和元年度医療受給者証保持者数)
100人未満
2. 発病の機構
不明(遺伝子異常によるとされている。)
3. 効果的な治療方法
未確立(対症療法のみである。)
4. 長期の療養
必要(10歳を超えれば歩行困難で車椅子生活となり、徐々に聴力、視力を失い、経口摂取も困難となる。)
5. 診断基準
あり(研究班作成の診断基準あり。)
6. 重症度分類
CS重症度分類を用いてGrade2以上を対象とする。

○ 情報提供元

「皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究」

研究代表者 久留米大学皮膚細胞生物学研究所教授 橋本隆

<診断基準>

確定診断例を対象とする。

コケイン症候群の診断基準

①CSの各種症状

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) 精神運動発達遅滞

- ・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^{*1}

- ・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。

副徴候^{*2}（乳児期には稀で幼児期以降に始まることが多い。）

(5) 大脳基底核石灰化、(6) 感音性難聴、(7) 網膜色素変性症

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) 齲歯、(13) 手足の冷感
- (14) 性腺機能低下、(15) 睡眠障害、(16) 肝機能障害、(17) 耐糖能異常

予後に影響する合併症

- (18) 腎機能障害、(19) 呼吸器感染、(20) 外傷、(21) 心血管障害

<診断のカテゴリー>

前述の症状の中で(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*³が同定される:CS と確定診断(Definite)

B. 遺伝子検査で CS 関連遺伝子の病的変異*³が未確定あるいは遺伝子解析未実施の場合

a. 症状(1)～(4)のうち2項目以上あり、DNA 修復試験*⁴での異常所見(修復能の低下があり、その低下は既知の CS 関連遺伝子*³導入で相補あり)を認めれば CS と確定診断する(Definite)。

b. 主徴候(1)～(4)を全てみだし、DNA 修復試験での異常所見(修復能の低下があり、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)を認めれば CS と確定診断する(Definite)。

c. DNA 修復試験未実施の場合

以下の1)に加え、2)又は3)があれば DNA 修復試験が未実施であっても CS と確定診断できる(Definite)。

1)主徴候(1)～(4)全て、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(色素性乾皮症、ポルフィリン症など)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 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 副徴候に関して、(5)～(6)は典型例では2歳前後までには確認できるが、(7)は年長になって出現することが多い。

* 3 CS 関連遺伝子とは *CSA*(5q12.1)、*CSB*(10q11.23)、*XPB*(2q14.3)、*XPD*(19q13.32)、*XPG*(13q33.1)

* 4 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、相補性試験、紫外線照射後 RNA 合成試験など

<重症度分類>

CS 重症度分類を用いて Grade2以上を対象とする。

CS の進行の速さは前述の疾患概要に示した臨床型分類に一致する。すなわち、III 型は思春期以降発症で進行も緩徐であり、I 型は CS の典型型で2歳頃から CS 症状を示し始め、学童期以降は重症化する。II 型は出生時から様々な症状を呈し、XP 合併型も出生後の症状の進行が速く合併症も早期に出現するため、予後は極めて不良である。以下の重症度分類は全ての CS 病型に適応できる。

CS 重症度評価のためのスコアシート

各種所見					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(車椅子不要):2	車椅子: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
総計					

CS 重症度分類

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 以上を重症とする。

※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あって、直近6か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ものについては、医療費助成の対象とする。