

厚生省特定疾患

皮膚・結合組織疾患調査研究班
神経皮膚症候群分科会

平成10年度 研究報告書

分科会会長 大塚藤男

厚生省特定疾患

皮膚・結合組織疾患調査研究班
神経皮膚症候群分科会

平成10年度 研究報告書

分科会会長 大塚 藤 男

目 次

分科会名簿

総括研究報告 [3年間のまとめ]

皮膚結合組織疾患調査研究班 神経皮膚症候群分科会 分科会会長 大塚藤男…………… 1

総括研究報告 [平成10年度]

皮膚結合組織疾患調査研究班 神経皮膚症候群分科会 分科会会長 大塚藤男…………… 4

研究報告

NF1の定点モニタリング1998

縣 俊彦・浅尾啓子・豊島裕子・清水英佑・稲葉 裕・高木廣文
柳 修平・大塚藤男・橋本修二・大野良之…………… 7

Capture-Recapture法による神経線維腫症1 (NF1) 受療患者数推計

縣 俊彦・浅尾啓子・豊島裕子・清水英佑・高木廣文・稲葉 裕
橋本修二・東海林文夫・柳 修平・大塚藤男…………… 11

NF1患者の治療に関する意識調査

大塚藤男・市川栄子・今門純久・川内康弘・土田哲也・今持 朗・新村真人…………… 16

分節型神経線維腫症 (NFV) ならびに限局性カフェ・オ・レ斑の病態に関する研究

—限局性カフェ・オ・レ斑の母親より生じたレックリングハウゼン病の2家族例について—

新村真人・谷戸克己・澤田俊一・太田有史…………… 18

神経線維腫における血管増生因子の発現

大塚藤男・川内康弘・市川栄子・今門純久…………… 23

レックリングハウゼン病のカフェ・オ・レ斑に対する活性型ビタミンD₃の効果：活性型ビタミンD₃軟膏の

カフェ・オ・レ斑に対する外用効果と培養ヒトメラノサイトに対する活性型ビタミンD₃の増殖抑制効果

中山樹一郎・渡邊亜紀・松村文子・古賀哲也…………… 26

ロキシスロマイシンのNF1神経線維腫由来培養細胞の増殖に及ぼす影響の検討

今門純久・市川栄子・河島智子・川内康弘・大塚藤男…………… 30

神経線維腫における各種サイトカインの発現について

島田眞路・斎藤 敦・北村玲子…………… 35

整形外科領域における神経線維腫症の治療上の問題点

会田育男・落合直之…………… 39

NF-1における手術治療法の留意点の検討

緒方克己・西田隆昭・中山文子・宮国 均・立山 直・井上勝平…………… 43

phenotypeに大きな隔たりの認められたneurofibromatosis 1の母子例	
土田哲也・倉持 朗・池田重雄	47
ダウン症候群と神経線維腫症 1 を合併した女兒に生じた壊疽性膿皮症	
土田哲也・倉持 朗・池田重雄	50
神経線維腫症 2 型 (NF2) 遺伝子の機能と病態の関連	
佐谷秀行・荒木令江・中尾光善・徳王 宏	54
NF2に伴う聴神経鞘腫の再発に関する検討	
吉田 純・大塚吾郎・斎藤 清	58
結節性硬化症の長期予後——生活実態調査とQOLの視点から——	
大野耕策・矢倉紀子	60
日本人結節性硬化症患者におけるTSC1, TSC2遺伝子異常の解析	
樋野興夫・小野次朗・金田真理・吉川邦彦	62
山陰地方を中心とした結節性硬化症の遺伝子変異と臨床症状	
大野耕策・張 海弟・難波栄二	65
結節性硬化症の病態生理の研究	
水口 雅	68
結節性硬化症の死因——日本病理剖検輯報を用いた解析——	
大塚藤男・石井良征・梅林芳弘・藍沢茂雄	70
TSC2遺伝子mutant腫瘍細胞に発現している新規遺伝子の単離・同定	
樋野興夫・真嶋州一・梶野一徳	72
結節性硬化症において特異的に減少する蛋白p40の機能解析 2	
吉川邦彦・金田真理・金田安史	74
Tumor necrosis factor α の抗腫瘍効果と転写因子nuclear factor kappa Bの発現との関連	
吉田 純・大塚吾郎・長屋 敬・斎藤 清・妹尾久雄	79
結節性硬化症の重症度分類について	
大野耕策・水口 雅・金田真理・大塚藤男	82
臨床的重症度分類	86
刊行物一覧表	88
第 1 回総会プログラム	91
第 2 回総会プログラム	93

神経皮膚症候群分科会

区 分	氏 名	所 属	職 名
分 科 会 長	大 塚 藤 男	筑波大学臨床医学系皮膚科	教 授
分 科 会 員	大 野 耕 策	鳥取大学医学部神経生物学	教 授
	新 村 眞 人	東京慈恵会医科大学皮膚科	教 授
	樋 野 興 夫	癌研究所実験病理	部 長
	吉 川 邦 彦	大阪大学医学部皮膚科	教 授
	吉 田 純	名古屋大学医学部脳神経外科	教 授
研 究 協 力 者	会 田 育 男	筑波大学臨床医学系整形外科	講 師
	縣 俊 彦	東京慈恵会医科大学環境保健医学	講 師
	今 門 純 久	筑波大学臨床医学系皮膚科	助 教 授
	緒 方 克 己	宮崎医科大学皮膚科	講 師
	島 田 眞 路	山梨医科大学皮膚科	教 授
	土 田 哲 也	埼玉医科大学皮膚科	教 授
	中 山 樹 一 郎	福岡大学医学部皮膚科	教 授
	水 口 雅	自治医科大学小児科	助 教 授
(難病特別研究員)	佐 谷 秀 行	熊本大学医学部腫瘍医学	教 授
(事務局) 経理事務連絡 担当責任者	大 塚 藤 男	筑波大学臨床医学系皮膚科 〒305-8575 茨城県つくば市天王台1-1-1 TEL (0298) 53-3128 FAX (0298) 53-3217	教 授

總括研究報告

皮膚結合組織疾患調査研究班 神経皮膚症候群分科会

分科会会長 大塚 藤 男
(筑波大学臨床医学系皮膚科)

【研究目標】

神経線維腫症1 (NF1)、神経線維腫症2型 (NF2)、結節性硬化症 (TS) の3疾患を対象に“遺伝子と患者QOLについての研究”を推進する。

【研究成果】

1. 疫学、臨床統計

1997-98年にNF1の定点モニタリング調査をおこなった。両年ともほぼ同様の回収率が得られ、患者の詳細情報報告可能施設は80%に達しており、今後の情報蓄積を期待できる。1994-95年におこなわれた全国疫学調査（1年間に受診した患者）をもとにNF1の有病率を推定した。人口10万対3.9~4.4と低値であった。NF1の受療患者数を全国疫学調査/全国患者会調査のデータをもとにcapture-recapture法を用いて推計した。推計値は7,100-13,800/10,900-15,200人であった。鳥根、鳥取両県の調査でTSの有病率は人口10万対4人、出生率は人口10万あたり5.4で、孤発例が多かった。突然変異率は 2.3×10^{-5} /genes/generationと計算された。米子市周辺のTS有病率は人口10万対10人であった。補足率が高いためと推測された。日本病理剖検輯報より神経線維腫症の死因は悪性末梢神経鞘腫瘍、心・血管系の破裂、出血、脳腫瘍の順で、平均死亡年齢は 40.8 ± 17.5 才であった。一方、TSは若年死亡が多く、脳腫瘍、肺炎、心横紋筋腫の順であった。NF1に合併する悪性末梢神経鞘腫瘍を臨床的に解析すると、同腫瘍は深部の太い神経から生ずることが多く、皮下、縦隔、腹腔、後腹膜腔などに腫瘤を形成する。圧痛や放散痛があり、血行性転移による死亡例が多い。平均死亡年齢は36.8歳であった。NF1とTS各々について臨床症状の相互関連性を解析し、その症候をクラスター分類した。

1994-95年におこなわれた全国疫学調査二次調査のNF1患者1,600名について解析すると、性、年齢、カフェオレ斑、全身の皮膚神経線維腫と知能低下が患者QOLの規定因子であることが判明した。TS 58例にアンケート調査をしたところ40%が普通学校で義務教育を受け、高校進学者は12.5%、就職者は25%であった。半数以上は外出困難など日常生活が制限され、特に年長者では日常・社会生活に大きい問題があると分かった。日常生活動作の観点からTS患者のQOLが規定可能であることを示し、臨床症状との関連性を検討した。

(まとめ：NF1の定点モニタリングが開始され、軌道に乗りつつある。全国調査からNF1のQOLの規定因子が明らかになった。NF1とTSの死亡原因の詳細が明らかにされた。TS患者のQOLの現状が検討された。)

2. 診断と症例

NF1とNF2の臨床重症度分類案を作製した。NF1,2が治療対象疾患になり、対象患者選定に使用されつつある。次いでTSの臨床重症度分類案を作製した。

片側腹部に限局性にカフェオレ斑を持つ患者からNF1の患児が生まれた2家系が報告され、母親のgonosomal mosaicismが推測された。表現型に大きな隔たりのあるNF1母子例、即ち皮膚神経線維腫が多発し、瀰漫性神経線維腫や悪性末梢神経鞘腫瘍が出現した母親と皮下に結節型神経線維腫が多発した子が報告され、遺伝子の伝達、発現の問題が提起された。爪下線維腫のみでTSの他の症候を欠く症例が報告され、Gomezの診断基準の問題点が提起された。

(まとめ：臨床重症度分類案を作製した。遺伝学的意味付けの面で興味深い臨床症状に特徴ある症例、家系が報告された。)

3. 病因、病態生理

[NF1について]

NF1の60エクソン全てについてPCRプライマーを作製して exon-by-exon PCR-SSCP法ならびに size-shift法による遺伝子変異の解析法を確立し、本邦 NF1患者を解析し、50%に疾患責任変異を検出した。Mutagenetically-separated PCR法とFISH法により NF1の34例中2例にNF1遺伝子の全欠損を見いだした。この2例は悪性末梢神経鞘腫瘍を併発するなど重症例と思われた。NF1の皮膚神経線維腫の一部にsomatic mutation (2nd hit)を確認した。悪性末梢神経鞘腫瘍を生じた non-NF1 5例のNF1遺伝子を検索したところ、全例にNF1 locus近傍のallelic imbalanceを、1例に明らかな NF1 inactivationを認めた。NF1神経線維腫ではstem cell factor (SCF) が強く発現することを示し、神経線維腫への肥満細胞浸潤機序の一部が明らかにした。神経線維腫では免疫組織学的に、またメッセージレベルでも VEGF (vascular endothelial growth factor), basic FGFが強く発現しており、同培養細胞の上清中にも高濃度のVEGFを検出した。神経線維腫の血管増生にVEGFと basic FGF、特にVEGFの関与が強く示唆された。同線維腫はfynやJAK1などを発現し、神経組織類似のチロシンキナーゼ発現パターンを示した。色素性NF1神経線維腫内にメラニン含有細胞以外にメラニンを産生する細胞の存在が示唆された。NF1患者のカフェオレ斑にビタミンD3軟膏を外用するとメラニン顆粒の染色性が低下した。培養メラノサイト、ケラチノサイトに活性化型ビタミンD3を添加するといずれもその増殖が抑制され、カフェオレ斑に対するビタミンD3の効果はメラノサイト、ケラチノサイトの増殖抑制効果を介している可能性が指摘された。神経線維腫の治療薬剤探索の目的で、NF1の培養神経線維腫細胞にビタミンD3やロキシシロマイシンを添加培養すると前者では増殖の非特異的抑制、後者では特異的抑制がみられた。ロキシシロマイシンが神経線維腫の増殖抑制に有効である可能性を指摘できた。ヒトグリオーマ細胞のTNF- α (tumor necrosis factor α) 抵抗株はTNF- α 添加でNF- κ B (nuclear factor kappa B) が活性化したが、感受性株では活性化しなかった。また抵抗性株にdominant negative NF- κ B cDNAを導入するとTNF- α の効腫瘍効果が表れた。活性化型NF- κ Bを抑制することによりTNF- α の抗腫瘍効果を高める可能性を示した。

(まとめ：本邦NF1患者の遺伝子変異が解析されている。遺伝子全欠損を含む種々の変異が見いだされている。変異と臨床症状の関連性は必ずしもはっきりしないが、遺伝子全欠損例に重症例が多い可能性が伺われた。遺伝子診断も技術的には可能となっているが、その倫理面や診断精度の向上などの検討課題がある。神経線維腫やカフェオレ斑の治療を目指して各種薬剤を用いて基礎的、臨床的研究を病態と関連させつつおこなった。)

[NF2について]

NF2の責任遺伝子産物merlinはERM (エズリン、ラディキシン、モエシン) 蛋白ファミリーなど細胞膜裏打ち蛋白と高い相同性を有するが、merlinは細胞膜直下および細胞質内に局在して細胞の付着・突起形成と増殖抑制に作用すること、細胞内でpoly (ADPribose) polymerase (PARP)、Ku85、Ku70と結合すること、カルパインが活性化してmerlinの過剰分解を起こすことを明らかにした。Merlinの細胞付着性と細胞増殖に果たす役割、DNA修復の制御を介して腫瘍発生に関与する可能性、遺伝子変異のない神経鞘腫や髄膜腫におけるその減少機序を明らかにできた。NF2の50%に髄膜腫を合併するが、NF2の髄膜腫ではestrogen receptorとprogesterone receptorが高率に発現しており、腫瘍発生に寄与している可能性が示唆された。NF2の聴神経鞘腫の自然経過中および術後の腫瘍増大に関する因子をNF2の25例を用いて臨床的に検討した。自然経過中の増大予見因子は見いだせなかったが、若年発症例は治療後の増大傾向が高いことが分かった。

(まとめ：NF2の責任遺伝子産物merlinの機能を明らかにし、特にDNA修復の制御に関与していることを明らかにした。聴神経腫瘍や髄膜腫の発症機序、発生因子などを検討、その一部を明らかにした。)

[TSについて]

日本人TS患者31例についてTsc1とTsc2遺伝子の変異を検索した。Tsc1ではframe shift 3例(発症に意義ある変異3例)、

nonsense mutation 2例 (2例)、missense mutation 5例 (1例)、silent mutation 4例 (0例) で、50%に家族癩があり、83%が蛋白のtruncationを起こすと予想された。Tsc2では 家族歴がなく、frameshift 3例 (発症に意義ある変異3例)、missense mutation 5例 (4例)、silent mutation 2例 (0例) で、蛋白のtruncationを起こすと予想される例は29%であった。山陰地方の39例のTS患者の遺伝子変異を解析した。Tsc1遺伝子変異を7例に、Tsc2遺伝子変異を13例に見いだした。Tsc1に変異を有する例はTsc2例より家族例が多く、重度知的障害例が少ない可能性がうかがわれた。TSの原因遺伝子の遺伝子産物であるhamartinとtuberinは正常およびTS組織で類似の発現分布を示したので、両者の共存が示唆された。さらにTSの脳、腎、心の過誤腫では両蛋白が同時に消失ないし減弱し、その共同作用を示唆する所見を得た。TSにおいて特異的に減少する蛋白p40は核膜とクロマチンDNAに結合し、その減少は細胞のアポトーシスを起こすので細胞のviabilityと相関することが判明した。TS由来培養細胞はp40減少細胞と同様にS期末で細胞周期を停止し、アポトーシスを起こすので、両細胞の機能は共通することを確認した。遺伝性腎癌ラット (Eker rat) の原因遺伝子はTsc2のrat homologueであるが、このラットを用いてTsc2が腫瘍抑制効果を持つことを示した。結合配列cEtsのTsc2遺伝子発現の正の制御とEker rat腎癌の初期段階への関与を示唆した。Eker rat腎癌細胞に特異的に発現する遺伝子 (ERC gene) の発現制御に複数のminimal core promoter領域、エンハンサー領域、サイレンサー領域が複雑に関与すること、同遺伝子が細胞接着、血管新生、脳の分化などの機能を有することを明らかにした。Eker rat腎癌の培養細胞から悪性度や増殖能に関与するA-1遺伝子を単離した。腎癌マーカーになる可能性を考えた。(まとめ：本邦でのTS患者の遺伝子変異を検索している。本邦患者の特徴や臨床症状との関連が明らかになりつつある。遺伝子産物の細胞内機能と発癌や腫瘍形成における役割が明らかにされつつある。)

4. 治療

多発性皮膚神経線維腫の外科的切除術を受けたNF1患者にアンケート調査をおこなったところ、概ね外科治療に満足していること、整容的問題に悩んでいること、内服薬など非外科的治療法開発への要望が強いことが明らかになった。NF1のカフェオレ斑に活性型ビタミンD3軟膏を4週間外用すると塗布部位に軽度ではあるが、明らかに黒褐色調が減少し、色素斑治療の新たな方法が示唆された。NF1の巨大びまん性神経線維腫の外科的治療経験が報告され、その手技上のポイントが示された。NF1に併発する悪性末梢神経鞘腫瘍のは患者の年齢と腫瘍の根治的外科的切除の可否が予後を左右する因子であることを明らかにした。NF1の多彩な脊柱変形、多発性神経原性腫瘍、悪性腫瘍など整形外科的治療にあたっての留意点が示された。NF2の聴神経腫瘍に対する外科的手術とγナイフによる治療成績が発表され、小さな腫瘍にはγナイフで再発なく治療できる可能性が、また大きな腫瘍も外科的に全切除ができれば再発を抑えられることが示された。外科的全切除例では術後聴力障害が必発で、手術時期の選択が検討課題として残った。TSの顔面の血管線維腫にビタミンD3軟膏療法が試行され、発生初期には軽度の腫瘍増殖の抑制効果がみられた。

(まとめ：NF1、NF2、TSともに対症療法しかないが、それぞれについて従来の治療法の改良に努め、またその成績をまとめた。またビタミンD3の試用など新たな治療法の開発を目指した臨床トライアルが行われつつある。)

皮膚結合組織疾患調査研究班 神経皮膚症候群分科会

分科会会長 大塚 藤 男
(筑波大学臨床医学系皮膚科)

【平成10年度における研究目標】

神経線維腫症1 (NF1)、神経線維腫症2型 (NF2)、結節性硬化症 (TS) の3疾患を対象に“遺伝子と患者QOLについての研究”を推進している。本年度は最終年度であり、本邦における遺伝子変異の実体を明らかにし、遺伝子産物機能を解明すること、神経線維腫の治療効果の評価法を確立すること、患者QOLの把握や遺伝子変異の解析をとおして診断や治療法の統合化や新規治療法の開発をはかることを目標とした。

【研究成果】

1. 疫学、臨床統計

1997年に引き続き本年度もNF1の定点モニタリング調査がおこなわれた。97年とほぼ同様の回収率が得られ、患者の詳細情報報告可能施設は80%であった(縣)。NF1の受療患者数を全国疫学調査/全国患者会調査のデータをもとにcapture-recapture法を用いて推計した。推計値は7,100-13,800/10,900-15,200人であった(縣)。皮膚の限局性神経線維腫の外科的切除術を受けたNF1患者に郵送アンケート調査をおこなったところ、18例から回答があり、概ね外科治療に満足していること、整容の問題に悩んでいること、内服薬など非外科的治療法開発への要望が強いことが明らかになった(大塚)。TSC58例にアンケート調査をしたところ40%が普通学校で義務教育を受け、高校進学者は12.5%、就職者は25%であった。半数以上が外出困難など日常生活が制限され、特に年長者では日常・社会生活の問題が大きいことを明らかにした(大野)。山陰地方の39例のTsc遺伝子変異を解析した。Tsc1遺伝子変異を7例に、Tsc2遺伝子変異を13例に見いだした。Tsc1に変異を有する例はTsc2変異例より重度知的障害例が少ないことが明らかになった(大野)。日本剖検輯報を解析するとTSは若年死亡が多く、脳腫瘍、肺炎、心横紋筋腫が死因となることが判明した(大塚)。

2. 診断と症例

片側腹部に限局性にカフェオレ斑を持つ患者からNF1の患児が生まれた2家系が報告され、母親のgonosomic mosaicismが推測され、遺伝子検索が開始された(新村)。NF1母子で色素斑に差はないが、母親は皮膚神経線維腫が多発し、瀰漫性神経線維腫や悪性末梢神経鞘腫瘍が出現したが、子は皮下に結節型神経線維腫が多発した。表現型に大きな隔たりのあるNF1母子例が報告され、遺伝子の伝達、発現の問題が提起された(土田)。ダウン症候群に合併したNF1や大腸癌を生じたNF1が報告された。後者ではNF1の大腸癌は高分化ないし中分化型が多いことが判明した(土田)。

NF1とNF2の臨床重症度分類は昨年度作製したので、本年度はTSの臨床重症度分類案を作製した(大野、大塚)。

3. 病因、病態生理

[NF1について]

NF1の色素性神経線維腫のメラニン含有細胞の由来を超微形態、免疫組織化学の面から検討したところメラニン含有細胞以外にメラニン産生能を持つ細胞の腫瘍内存在が分かった(新村)。皮膚神経線維腫は血管の豊富な腫瘍であ

るが、免疫組織学的に、またメッセージレベルでも同組織にVEGF (vascular endothelial growth factor), basic FGFが強く発現しており、同培養細胞の上清中にも高濃度のVEGFを検出した。神経線維腫の血管増生にVEGFと basic FGF、特にVEGFの関与が強く示唆された。VEGF発現調節による治療の可能性も考えられる (大塚)。神経線維腫由来培養細胞に発現する各種サイトカインを検討すると、増殖に関与するTGF β 1やbasic FGF、肥満細胞の遊走に関与するc-kitやstem cell factor (SCF) が上昇していたが、炎症性サイトカイン (TNF- α やIL-1 α) の上昇はなかった (島田)。NF1患者のカフェオレ斑をヌードマウスに移植し、22-oxacalcitriolを2週間外用すると、表皮基底細胞のBrdU取込み率は非外用時の80%以上低下した。NF1患者のカフェオレ斑にtacalcitol軟膏を4週間外用すると、メラノサイト、ケラチノサイトのメラニン顆粒のFontana-Masson染色性が低下した。培養メラノサイト、ケラチノサイトに活性型ビタミンD3を添加するといずれもその増殖が抑制された。カフェオレ斑に対するビタミンD3の効果はメラノサイト、ケラチノサイトの増殖抑制効果を介している可能性が指摘された (中山)。神経線維腫の治療薬剤探索の目的で、NF1の培養神経線維腫細胞にロキシシロマイシンを10 μ g添加8日間培養すると増殖を6-9%抑制、TGF β による増殖亢進もロキシシロマイシンを10 μ g添加で13%程度の抑制効果をみた (今門)。ヒトグリオーマ細胞のTNF- α (tumor necrosis factor α) 抵抗株は同サイトカイン添加でNF- κ B (nuclear factor kappa B) が活性化したが、感受性株では活性化しなかった。またTNF- α 抵抗性株にdominant negative NF- κ B cDNAを導入するとTNF- α の効腫瘍効果が表れた。活性化型NF- κ Bを抑制することによりTNF- α のグリオーマ細胞への抗腫瘍効果を高める可能性が示された (吉田)。

[NF2について]

NF2の責任遺伝子産物merlinは少なくとも5種類の細胞内蛋白と会合し、その一つはpoly (ADPribose) polymerase (PARP) であることをすでに同定しているが、今年度merlinのN末端でKu85, Ku70と結合することを見いだした。変異したmerlinはPARP, Ku85, Ku70と結合できないので、この複合体形成がNF2の機能、DNA修復や細胞周期、細胞死に働いていることが明らかになった (佐谷)。また変異のない腫瘍ではカルパインが活性化してmerlinの過剰分解が起こっていることを明らかにした (佐谷)。NF2の聴神経鞘腫の自然経過中および術後の腫瘍増大に関する因子をNF2の25例を用いて検討した。自然経過中の増大予見因子は見いだせなかったが、若年発症例は治療後の増大傾向が高いことが分かった (吉田)。

[TSについて]

TSの原因遺伝子の遺伝子産物であるhamartinと tuberinは正常およびTS組織で類似の発現分布を示し、両者の共存が示唆された。TS 13例 (9剖検例と4手術例) の脳、腎、心の過誤腫ではhamartinとtuberinの両蛋白が同時に消失ないし減弱していた。Tsc1とTsc2とが共同作用する可能性を示唆する所見と考えた (水口)。TSにおいて特異的に減少する蛋白p40 (報告すみ) は核膜とクロマチンDNAに結合し、細胞のviabilityと相関することをすでに見いだしているが、p40減少細胞とTS由来培養細胞はともにS期末で細胞周期を停止し、apoptosisを起こすことを示して両細胞が同様の機能を有することを確認した (吉川)。遺伝性腎癌ラット (Eker rat) の原因遺伝子はTsc2のrat homologueであるが、その腎癌細胞に特異的に発現する遺伝子 (ERC gene) はその発現制御に複数のminimal core promoter領域、エンハンサー領域、サイレンサー領域が複雑に関与すること、細胞接着、血管新生、脳の分化などの機能を有することを示した (樋野)。Eker rat腎癌の培養細胞から悪性度や増殖能に関与するA-1遺伝子を単離した。腎発癌マーカーになる可能性を考えた (樋野)。結合配列cEtsはTsc2遺伝子発現の正の制御とEker rat腎発癌の初期段階への関与が示唆された (樋野)。

日本人TS患者31例についてTsc1とTsc2遺伝子の変異を検索した。Tsc1ではframeshift 3例 (発症に意義ある変異3例)、nonsense mutation 2例 (2例)、missense mutation 5例 (1例)、silent mutation 4例 (0例) で、50%に家族歴があり、83%が蛋白のtruncationを起こすと予想された。Tsc2では家族歴がなく、frameshift 3例 (発症に意義ある変異3例)、missense mutation 5例 (4例)、silent mutation 2例 (0例) で、蛋白のtruncationを起こすと予想される例は29%であった。本邦でのTS患者の遺伝子変異の特徴が明らかになりつつある (樋野)。

4. 治療

NF1のカフェオレ斑にtacalcitol（活性型ビタミンD3）軟膏を4週間外用すると塗布部位に軽度ではあるが、明らかな黒褐色色調の減少がみられた。色素斑治療の可能性が示唆された（中山）。NF1の巨大びまん性神経線維腫の外科的治療経験が報告され、その手技上のポイントが示された（緒方）。NF1に併発する悪性末梢神経鞘腫瘍では患者の年齢と腫瘍の根治的外科的切除の可否が予後を左右する因子であることを明らかにした（緒方）。NF1の多彩な脊柱変形、多発性神経原性腫瘍、悪性腫瘍など整形外科的治療にあたっての留意点が示された（会田）。NF2の聴神経腫瘍に対する外科的手術とγナイフによる治療成績が発表され、小さな腫瘍はγナイフで再発なく治療できる可能性が、また大きな腫瘍も外科的に全切除ができれば再発を抑えられることが示された。大きい腫瘍の全摘出術後には聴力障害が必発するので手術時期の選択などが検討課題となった（吉田）。

【神経皮膚症候群に関する国内外の研究状況の概要】

1997年8月にTsc1遺伝子が欧米の共同研究者により単離、同定されて以来、Tsc2遺伝子との関係や分子疫学的調査が進んでいる。本研究班でも本邦TS患者の遺伝子変異の特徴や臨床症状との関連性などについて検討を加えつつある。Tsc1遺伝子産物hamartinやTsc2遺伝子産物tuberinの機能に関する研究が盛んであるが、NF1遺伝子産物neurofibrominやNF2遺伝子産物merlinの機能に関しても本研究班で積極的にその解明に携わっている。Merlinがpoly（ADP-ribose）polymeraseなどを介してDNA修復の制御に働いている可能性を指摘した。診断や治療に関する大きな進展はないが、本研究班は各種病変の外科的治療の工夫、新しい治療の試みがなされ、将来への希望をつないでいる。また、本年TSの臨床重症度分類案を作製した。

研 究 報 告

NF1の定点モニタリング1998

研究協力者 縣 俊彦, 浅尾啓子, 豊島裕子, 清水英佑
 (慈恵医大環境保健医学)
 稲葉 裕 (順天堂衛生学)
 高木廣文 (統計数理研究所)
 柳 修平 (川崎医療福祉大学)
 大塚藤男 (筑波大皮膚科)
 橋本修二 (東大健康科学)
 大野良之 (名大予防医学)

【目 的】

NF1の定点モニタリング¹⁾³⁾が全国疫学調査⁴⁾¹⁵⁾の代替となるかを検討する。

即ち、①全国疫学調査に準じた精度を維持できるか、②費用、労力、時間等をどの程度軽減できるか、③モニター施設に定期的継続的患者情報システムの必要性をどの程度認識してもらっているかを検討する。

具体的には1997年モニタリングでは、NF1の患者数、患者の疫学的・臨床的・予後情報の推移を検討したが、1998年モニタリングでは、NF1の患者数の推移、およびモニター施設の協力意向、体制について検討する事を目的とする。

【方 法】

1997年と同一の72モニター施設を対象として実施した(1994の調査では8600の施設)。この方式で、全国疫学調査の半数程度患者の把握が可能のはずである。

1998年6月に、調査協力依頼状、診断基準、調査票、協力意向調査票を郵送し、モニタリング調査を実施した。調査内容は患者数調査とした。1994年と1997年との比較を行い、患者数の推移を検討した。モニター施設の協力意向についても検討した。

【結果・考察】

1. 回収率：1998年の回収率は76% (55/72) であり、1997年の67% (48/72)、94年調査の58%に比べれば回収率は高くなっていた。患者数のみと言う事が影響しているのであろう。また、協力意向に関しては57% (41/72) であった。
 2. 把握患者：1997年の回収施設を基準にすると、1994年：514人、1997年：380人 (74%) で、性比は0.82であった。また、1998年の回収施設を基準にすると、1994年：722人、1998年：544人 (75%) であった。また、1997-98年の2年連続回収施設を基準にすると、1997-98年：419人、1998年：544人 (75%) であった。
- 1994、1997、1998報告患者数大部分は3年とも比較的同程度の患者数であった。

報告数の増減大の施設

	1994	1997	1998
A施設	13	54	58
B施設	76	26	33

施設別患者数の推移では、ある施設で1994年の13名が54名、58名に増加した。この施設では、97年には皮膚科以外の報告が多く含まれるためと思われる。98年の報告は前年同様皮膚科以外の報告が多いか、前年の値を参考にしたためと思われる。

別の施設では1994年の76名が26名、33名に減少した。この施設では1-5月の報告患者は94、97年でほぼ同数であるが、6月以降の患者が97年は激減している。つまり、1-5月の患者を中心に報告し、6月以降はかなり省略した可能性が高い。98年でも同様な数の報告があるのは、97年と同様の方式で報告したのか、前年と類似数を報告した可能性が考えられる。

1997、1998報告患者数大部分は2年とも同程度の患者だが細かく見るとやや変化が見られる。いくつかの診療科の例を示す。なお、94年は1次調査：患者概数調査、2次調査：患者個人情報詳細調査である（表3）。

また、協力意向調査（今後の実行可能性）（表4）は報告可能 37 90%、状況により 3 不可能 1と多くの施設が今後も協力する意向を表明した。

協力可能施設の中で報告可能期間別患者の施設数を見ると（表5）、過去1年間の患者が報告可能施設は32、過去1ヶ月の患者が報告可能施設は0、現在受診中の患者が報告可能施設は5であった。

患者詳細情報、即ち、疫学的事項、臨床症状に関する事項などの報告が可能かどうかについては（表6）、継続報告可能33（80%）、状況による6、できない2となっており、多くの施設で、疫学的事項、臨床症状に関する事項などの患者詳細情報報告可能としているため、研究者にとっては好ましい結果となった。

継続報告できない理由としては、手間がかかる、忙しいなどがあげられているが、意義がわからないという理由はなく、このようなモニタリング、研究班の活動を否定するものではなかった。

医療施設側の研究班に希望する情報（複数回答、表7）としては、予後、症状進展73%、臨床症状の実体68%、治療状況の実体68%、患者数の動向61%であった。

表1 回収状況

対象施設	72	回収率
回収	1997Monitoring	47 65.3%
	1998Monitoring	55 76.4%
	協力意向	41 56.9%

表2 報告患者数

	施設数	94	97	98
1997	47	514 (1.0)	380 (0.74)
1998	55	722 (1.0)	544 (0.75)
97-98連続	38	419 (1.0)	322 (0.77)	312 (0.74)

表3 診療科別報告患者数

診療科名	94年		97年	98年
	1次	2次		
眼科学	11	11	17	18
形成外科	9	9	2	5
形成外科	9	10	3	2
形成外科	5	5	5	4
形成外科	1	20	2	2
形成外科	6	6	6	4
形成外科	5	5	3	6
形成外科	15	15	15	14
形成外科	5	5	4	12
小児科	3	6	5	5
整形外科	14	9	6	14
整形外科	12	12	18	18
脳神経外科学	6	6	5	3
皮膚科	6	7	7	6
皮膚科	8	8	6	7
皮膚科	7	7	2	2
皮膚科	5	5	13	1
皮膚科	6	5	5	4
皮膚科	8	7	1	4
皮膚科	5	5	1	6
皮膚科	5	5	0	2
皮膚科	14	12	4	5
皮膚科	10	8	6	2
皮膚科	5	5	3	6
皮膚科	6	5	1	6

表4 協力意向調査：今後の実行可能性

今後の実行可能性		
報告可能	37	90%
状況により	3	
不可能	1	

表5 協力可能施設の報告可能期間別患者

報告可能期間別患者	
過去1年間の患者	32
過去1ヶ月の患者	0
現在受診中の患者	5

表6 患者詳細情報の報告

報告形態		
継続報告可能	33	80%
状況による	6	
できない	2	

表7 医療施設側の希望情報

希望情報	
予後、症状進展	73%
臨床症状の実体	68%
治療状況の実体	68%
患者数の動向	61%

【結 論】

1. 1998年の回収率は76% (55/72) であった。
 2. 報告患者数は544名であった。
 3. 患者数報告可能施設は90% (37/41) であった。
 4. 患者詳細情報報告可能施設は80% (33/41) であった。
 5. 医療施設側から研究班への提供希望情報は予後=73%、症状=68%、治療=68%、患者数=61%であった。
- 患者数推移の把握はある程度なしえたが、モニター施設の規定、継続実施の可能性・意義についても検討を加える必要がある。

文 献

- 1) 橋本修二、川村 孝、大野良之、縣 俊彦、大塚藤男. 神経線維腫症1の定点モニタリング—研究計画—. 厚生省特定疾患難病の疫学研究班平成8年度研究業績41~3, 1997
- 2) 縣 俊彦、浅尾啓子、清水英佑、大塚藤男、橋本修二、大野良之、高木廣文、稲葉裕. NF1の定点モニタリング. 厚生省特定疾患神経皮膚症候群調査研究班平成9年度研究業績3~7, 1998
- 3) 橋本修二、川村 孝、大野良之、縣 俊彦、大塚藤男. 神経線維腫症1の1997年調査成績—基礎集計結果—. 厚生省特定疾患難病の疫学研究班平成9年度研究業績41~7, 1998
- 4) Sammuelson B., Samuelsson S. Neurofibromatosis in Gothenburg, Sweden. I. Background, study design and epidemiology. Neurofibromatosis: 2(1): 6-22, 1989
- 5) 新村真人. Recklinghausen病、日本臨床: 50: 増刊: 168-175, 1992
- 6) 縣 俊彦、西村理明、高木廣文、稲葉 裕. レックリングハウゼン病と結節性硬化症の疫学研究の現状. 厚生省特定疾患神経皮膚症候群調査研究班平成5年度研究業績5~12, 1994
- 7) 縣 俊彦、西村理明、門倉真人、新村真人、本田まり子、舟崎裕記、大塚藤男、中内洋一、吉田 純、玉腰暁子、川村 孝、大野良之、高木廣文、稲葉 裕. 神経皮膚症候群全国疫学調査・第1次調査—中間報告—. 厚生省特定疾患神経皮膚症候群調査研究班平成6年度研究業績5~9, 1995
- 8) 縣 俊彦、西村理明、門倉真人、新村真人、本田まり子、舟崎裕記、大塚藤男、中内洋一、吉田 純、玉腰暁子、川村 孝、大野良之、高木廣文、稲葉 裕. 神経皮膚症候群の家系内発症に関する研究. 厚生省特定疾患神経皮膚症候群調査研究班平成7年度研究業績5~10, 1996
- 9) 縣 俊彦、西村理明、浅尾啓子、清水英佑、新村真人、大塚藤男、玉腰暁子、川村 孝、大野良之、高木廣文、

- 稲葉 裕. 非回答集団を考慮したNF 1の有病率推計. 厚生省特定疾患神経皮膚症候群調査研究班平成8年度研究業績5~9, 1997
- 10) 縣 俊彦、西村理明、浅尾啓子、清水英佑、新村真人、大塚藤男、玉腰暁子、川村 孝、大野良之、高木廣文、稲葉 裕. NF 1患者のQOLと臨床症状に関する基礎的研究. 厚生省特定疾患神経皮膚症候群調査研究班平成8年度研究業績10~14, 1997
- 11) 縣 俊彦、西村理明、浅尾啓子、新村真人、大塚藤男、高木廣文、稲葉 裕、玉腰暁子、川村 孝、大野良之、柳 修平. linear logistic regression modelにおけるsmoothing効果の検討. 第16回SASユーザー会研究論文集129-136, 1997.
- 12) 縣 俊彦. 神経線維腫症1 (NF 1) の遺伝形式・家族歴に関する研究. 医学と生物学. 135:1:17-21, 1997
- 13) 縣 俊彦. NF 1 (神経線維腫症1、レックリングハウゼン病) 患者の疫学特性とQOLに関する研究. 医学と生物学. 135:3:93-97, 1997
- 14) Muller LC, Cox B., Gardner RJ. Prevalence of von Recklinghausen neurofibromatosis in Dunedin, New Zealand. Neurofibromatosis: 2(5-6): 278-283, 1989
- 15) 縣 俊彦、浅尾啓子、新村真人、大塚藤男、高木廣文、稲葉 裕、大野良之、柳 修平. NF 1の臨床症状の相互関連に関する研究. 第17回SASユーザー会研究論文集71-76, 1998

Capture—Recapture法による神経線維腫症 1 (NF1) 受療患者数推計

研究協力者 縣 俊彦, 浅尾啓子, 豊島裕子, 清水英佑
 (慈恵医大環境保健医学教室)
 高木廣文 (統計数理研究所)
 稲葉 裕 (順天堂大衛生学教室)
 橋本修二 (東京大医学部健康科学)
 大野良之 (名古屋大予防医学教室)
 柳 修平 (川崎医療福祉大学保健看護学科)
 大塚藤男 (筑波大皮膚科)

【目 的】

難病とは、①原因不明、治療法未確立、後遺症の残るおそれが多く、②経過が慢性、経済的問題、介護、家庭の負担、精神的負担の多い疾患と定義されている。

現在厚生省では、難病に対する5本柱の対策を実行しており、その内容は①調査研究の推進、②医療費自己負担の解消、③医療施設の整備、④保健医療福祉の充実・連携、⑤QOL向上への福祉策推進である。最近は特にQOLに対する関心が高く、⑤は中心課題となっている。

神経線維腫症 1 (NF1) とは皮膚神経線維腫、カフェ・オ・レ斑、虹彩小結節、脳脊髄腫瘍、骨変化などを特徴とする常染色体性優性遺伝性疾患で、癌抑制機能があるとされている。NF1は出生3000-4000につき1の発生があり、日本にも4万前後の患者があると推計され、全国疫学調査により、家系内発症や、QOLとの関連などの解明が進んでいる。また、平成10年5月より神経線維腫症は公費負担対象疾患となった。

Capture—Recapture法は生態学、動物学の分野で、野生動物数の推計方法として開発され、最近では、医学分野に応用され各種疾病の患者数推計に利用されている¹⁻²⁶⁾。本報告ではNF1の受療患者数推計をCapture—Recapture法により行い、他の推計法と比較検討する事を目的とする。

【方 法】

Capture—Recapture法による推計の対象資料は、全国疫学調査患者 1580名、全国患者会調査 362名、東京都医療補助調査 393名の3通りの資料である。

全国疫学調査患者に関する調査対象診療科は、1. 神経内科：internal nervous medicine、2. 脳外科：neuro surgery、3. 整形外科：orthopaedic surgery、4. 眼科：ophthalmology、5. 耳鼻科：otorhinolaryngology、6. 小児科：pediatrics、7. 皮膚科：dermatology、8. 形成外科：plastic reconstructive surgery、9. 精神科：psychiatry の9診療科である。

調査項目は貴施設名：Hospital Institution、担当科名：division、所在地：address、患者氏名、性別、生年月日、年齢、患者住所、最も長く住んだ所 など疫学的患者特性項目、および臨床症状など臨床疫学的項目である。患者は神経内科27名 (1.7%)、小児科264名 (16.7%)、整形外科142名 (9.0%)、形成外科210名 (13.3%)、脳神経外科72名 (4.6%)、眼科195名 (12.3%)、耳鼻咽喉科29名 (1.8%)、皮膚科621名 (39.3%)、精神科20名 (1.3%)、合計 1580名 (100.0%)であった。

分析資料は3組を考えた。

1) —①全国調査患者 1580名

- | | | |
|----|------------|-------------|
| | ②全国患者会調査 | 362名 |
| 2) | ①東京都医療補助調査 | 393名 |
| | ②全国調査東京都分 | 241名 |
| 3) | ①全国調査患者 | 1580名 |
| | ②東京都医療補助調査 | 393名の3組である。 |

分析方法としては次のような推計値と分散を考える。

$$\text{推計値 } N = (m+1)(n+1) / (k+1)$$

$$\text{分散 } \text{Var}(N) = (m+1)(n+1)(m-k)(n-k) / ((k+1) / (k+1) / (k+2))$$

N：推計患者数

m：調査1の把握患者数

n：調査2の把握患者数

k：重複する患者数

そして推計値の 95%信頼区間は $N \pm 1.96 * \sqrt{\text{Var}(N)}$

99%信頼区間は $N \pm 2.58 * \sqrt{\text{Var}(N)}$ となる。

【結 果】

- | | | |
|----|-----------|-----------------|
| 1) | 全国調査患者 | 1580名 (有効1523名) |
| | 全国患者会調査 | 362名 |
| | 重複者 | 52名 |
| 2) | 東京都医療補助調査 | 393名 |
| | 全国調査東京都分 | 241名 (有効233名) |
| | 重複者 | 75名 |
| 3) | 全国調査患者 | 1580名 (有効1523名) |
| | 東京都医療補助調査 | 393名 |
| | 重複者 | 75名であった |

よって

- 1) 全国調査患者・全国患者会調査からの推計値
 - 95%信頼区間 $10400 \pm 1.96 * 1300$ (7900, 13000)
 - 99%信頼区間 $10400 \pm 2.58 * 1300$ (7100, 13800)
- 2) 東京都医療補助調査・全国調査東京都分からの推計値
 - 95%信頼区間 $1210 \pm 1.96 * 100$ (1010, 1410)
 - 99%信頼区間 $1210 \pm 2.58 * 100$ (950, 1480)
- 2)' 東京都(全国の9.3%)調査からの全国患者数推計値
 - 95%信頼区間 $13000 \pm 1.96 * 1100$ (10900, 15200)
 - 99%信頼区間 $13000 \pm 2.58 * 1100$ (10200, 15900)
- 3) 全国調査患者・東京都医療補助調査からの全国患者数推計値
 - 95%信頼区間 $7900 \pm 1.96 * 800$ (6400, 9400)
 - 99%信頼区間 $7900 \pm 2.58 * 800$ (5900, 9900)

【考 察】

受療患者数の推計方式は今までもいくつか考案されており、その式に基づく患者数が推計されている^{27), 28)}。

1. 多項超幾何分布による方法。

$$\text{多項超幾何分布による患者推計数 } \alpha = \frac{\sum i \cdot N_i}{N/n}$$

$$\text{分散 } s^2 = \frac{\sum i^2 \cdot N_i/N - (\sum i \cdot N_i/N)^2}{n-1} \cdot n^3 (1/N - 1/n)$$

n = 対象機関数
i = 患者数
N = 回収機関数
Ni = 患者数 i の回収機関数

多項超幾何分布による受療推計患者数

回収していない病院も同様に患者がいると仮定し推定6000±600

回収していない病院も一部再度調査し推定5100±300、有病率は3.9-4.4（人口10万対）となる。この推計値はCapture-Recapture法での受療推計患者数より低い値となった。

2. 回収率による推計

ある規模の全体診療科数を L_i 、

調査対象診療科数を M_i 、

回答数を N_i 、報告患者数を t_i

回収率 R_i は

$$R_i = N_i / M_i \quad (1)$$

規模 i での受診患者数 τ_i の推計値 τ_{ih}

$$\tau_{ih} = t_i / R_i * L_i / M_i = t_i / N_i * L_i \quad (2)$$

全国を受診者数の推計値 τ は

$$\tau = \sum \tau_{ih} = \sum t_i / N_i * L_i \quad (3)$$

回収率による推計

1) 非回収集団も同程度の受療推計患者数

7400±???

2) 非回収集団は回収集団の半数程度の患者数

5800±??? である。

1) の受療推計患者数はCapture-Recapture法での受療推計患者数とほぼ同様の値となるが、2) の受療推計患者数はCapture-Recapture法での受療推計患者数より低い値となった。

【結 論】

Capture-Recapture法でのNF1受療推計患者数は

- | | |
|----------------------------|------------|
| 1) 患者会調査を利用すると | 0.8万—1.3万人 |
| 2) 東京都医療受給調査を利用すると | 1.1万—1.5万人 |
| 3) 東京都医療受給調査をすべて全国調査に応用すると | 0.6万—0.9万人 |