

厚生労働科学研究研究費補助金

特定疾患対策研究事業

神経皮膚症候群に関する研究

平成14年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 中山 樹 一 郎

平成15 (2003) 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告

神経皮膚症候群に関する研究-----	1
中山 樹 一 郎	

II. 分担研究報告

1. 神経線維腫症 1 (NF 1) の 過去20年での臨床疫学研究の総括 縣 俊 彦 -----	5
2. 神経線維腫症 1 型の症例対照研究計画 三 宅 吉 博 -----	13
3. 神経線維腫における血管増生因子の発現 (第II報) 大 塚 藤 男 -----	17
4. 神経線維腫症NF1・NF2原因遺伝子産物 (neurofibromin, merlin) の細胞内機能と病態との関連 佐 谷 秀 行 -----	21
5. NF 1 神経線維腫に対するインターフェロンの抗腫瘍効果の研究 中 山 樹 一 郎 -----	32
6. NF 1 カフェオレ斑に対する活性型ビタミンD3の治療効果の研究 中 山 樹 一 郎-----	36
7. 神経線維腫症 1 のモザイクの研究 新 村 眞 人-----	41
8. Neurofibromatosis 1 の男児にみられたcongenital cutaneous neurofibroma 土 田 哲 也-----	44
9. カフェ・オーレ斑と扁平母斑に対するレーザー治療の当科での治療成績 占 部 和 敬-----	50
10. 神経線維腫症に合併した脊椎及び脊髄病変に関する研究 内 藤 正 俊 -----	52
11. 神経線維腫症に合併した脊椎及び脊髄病変に関する研究 中 村 耕 三 -----	55
12. 神経皮膚症候群に対する分子治療の可能性 吉 田 純 -----	59
13. 結節性硬化症の原因蛋白質ハマルチンと結合する蛋白質群の同定と解析 大 野 耕 策 -----	63

14. 結節性硬化症における細胞周期調節メカニズムの検討	
板見智	66
15. TSC遺伝子機能と予防・治療戦略	
樋野興夫	74
16. 結節性硬化症の脳皮質結節におけるFukutinの発現	
水口雅	77
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	80

總括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）

総括研究報告書

神経皮膚症候群に関する調査研究

主任研究者	中山 樹一郎	福岡大学医学部皮膚科	教授
分担研究者	板見 智	大阪大学大学院医学研究科皮膚科	助教授
	大塚 藤男	筑波大学臨床医学系皮膚科	教授
	大野 耕策	鳥取大学医学部脳神経外科	教授
	佐谷 秀行	熊本大学医学部腫瘍医学	教授
	土田 哲也	埼玉医科大学皮膚科	教授
	中村 耕三	東京大学大学院医学研究科整形外科	教授
	新村 真人	東京慈恵会医科大学皮膚科	教授
	樋野 興夫	癌研究会癌研究所実験病理部	部長
	水口 雅	自治医科大学小児科	教授
	吉田 純	名古屋大学医学部脳神経外科	教授

A. 研究目的

厚生労働行政の課題に難病対策事業、特にその大きな柱として特定疾患対策事業がある。この公募研究の中に神経皮膚症候群に関する調査研究が含まれ、本研究班によりこれまで大きな研究成果が得られてきた。

今回の研究目的は、これまでの神経皮膚症候群の治療指針の作製を含めた研究成果を基礎に、さらに新治療法を開発・確立し、その実際的な臨床応用を目指すことにある。

神経線維腫症の NF1 と NF2、および結節性硬化症はいずれも多臓器にわたる多種の病変をきたす遺伝性の難病であり、その治療は現時点では対症療法のみである。NF1 の神経線維腫や色素斑は整容上大きな問題で、社会生活の制約因子になって

いる。NF2 は進行性の聴神経腫瘍や脳脊髄腫瘍を生じ生命予後も良くない。結節性硬化症もてんかん、顔面の皮疹、各種臓器に生ずる腫瘍など対処すべき症状も多い。これらの症状を有する患者の新しい治療法開発に対する要望は極めて大きく、社会的要請も強い。神経皮膚症候群患者の切実な願いに応え、QOL 向上をはかる上で本研究は大きな意義があると考えられる。

平成 14 年度は、NF1 の神経線維腫に対するインターフェロンなどのサイトカインの増殖阻害効果の検証、新しい色素斑治療法の開発、レーザー治療の応用工夫、NF2 に対する遺伝子治療の基礎的技術の確立、結節性硬化症の原因遺伝子 TSC1 と TSC2 の 2 遺伝子の機能解析と分子標的に基づいた治療法の開発研究を主な研究目標とした。

B. 研究結果

1. 疫学、臨床統計

過去 20 年間の神経線維腫症 1 (NF1) の疫学・臨床統計を総括した。全国調査 (1985, 1994 年) とモニタリング調査 (1997, 2000 年) 計 4 回の結果を比較解析した。

調査時、初診時、診断時年齢の年次低下傾向がみられたのをはじめ、治療、予後、診断、皮膚病変、中枢神経症状でも 4 回の調査結果に有意差が認められ、本疾患の臨床疫学的傾向はこの 20 年でゆっくり変化をしている可能性が示唆された (縣)。

2. 病因、病態生理の解明と治療法開発に向けた基礎研究

[NF1 について]

NF の病態発生予防、治療のための基礎的情報を得るために、NF1 蛋白質細胞内機能の解析をすすめた。NF1^{-/-}マウス胎児線維芽細胞での解析に加え、SiRNA による NF1 蛋白質のノックダウン法を確立し、細胞内シグナル・細胞骨格の変化を生化学・形態学的に解析した。NF1 蛋白質 (neurofibromin) は Ras 活性の制御因子として、増殖因子により誘導される細胞骨格系の変化を調節し、正常な神経細胞の神経突起伸展形成に重要であることが明らかになった (佐谷)。NF1 に生じる神経線維腫において、血管増殖因子 VEGF、bFGF が強く発現している細胞が、S-100 蛋白陽性腫瘍細胞であることを明らかにした。また、神経線維腫由来培養細胞の RT-PCR では、VEGF subtype のうち VEGF121 の発現のみが認められ bFGF と共同して血管新生を行っている可能性が示唆された (大塚)。神経線維腫由来培養細胞にヒト γ IFN 遺伝子を導入すると γ IFN 自己分泌により増殖抑制され、遺伝子治療への応用が期待できる。この機序の解

明のため、血管増殖因子 VEGF、bFGF および HGF の発現を定量的 RT-PCR により解析したが、 γ IFN 遺伝子成長導入による遺伝子発現低下は見られなかった。次に、増殖抑制機序を γ IFN 添加細胞の遺伝子発現変化から解明するために cDNA マイクロアレイ解析を行った。多数の Jak/Stat1 依存性の遺伝子発現亢進がみられ、これらは、マイクロアレイ解析で他の細胞種での γ IFN による発現誘導が確認されている細胞増殖抑制・アポトーシス関連遺伝子を含むものであった。細胞周期調節蛋白では cdc 2 の発現が低下しており IFN 特異的レセプターとその下流の Jak/Stat1 を介した細胞周期の障害が増殖抑制機序の 1 つとして示唆された (中山)。培養ヒトメラノサイトではビタミン D3 による増殖抑制が認められる。その増殖抑制機序を解明するために cDNA マイクロアレイを用いて遺伝子発現変化を解析した。遺伝子発現パターンの分析から、ビタミン D3 による β catenin/LEF-1 を介したシグナル伝達系の抑制が cyclin D1 の発現を抑え、細胞増殖を抑制している可能性が示唆された (中山)。

[NF2 について]

NF2 蛋白質は細胞内結合蛋白質群を介して、細胞膜では細胞接着、細胞核内においては DNA 修復/転写調節因子として、腫瘍抑制シグナルを伝達していることが示唆された (佐谷) リポソームにマーカープラスミド DNA を包埋し、NF2 患者の聴神経腫瘍 (シュワン細胞腫) 由来の初代培養細胞に遺伝子導入したところ、遺伝子発現が観察できた。アデノウイルスベクターとリポソームの複合体や、アデノ随伴ウイルスベクターを包埋した多重膜リポソームなどのハイブリッドベクターの使用で、遺伝子発現効率が飛躍的に向上することから、神経皮膚症候群に対する分子治療の有望な手段と考

えられた (吉田)。

[TS について]

TSC1 遺伝子 hamartin と TSC2 遺伝子 tuberin はそれぞれのアミノ末端領域を介して直接結合し、協調して機能を発揮する。Tuberin の欠失変異体を発現させたトランスジェニック Eker ラットを利用し、生体内における tuberin の腫瘍抑制領域を明らかにした。さらに、hamartin と tuberin がインシュリン・シグナル伝達系において機能を発揮することを報告した。遺伝学的な解析からその作用点は S6 キナーゼの上流であり、かつ Akt キナーゼの下流に位置することが予測された。さらに、TSC シグナル伝達系とその分子標的に基づいた治療の実際を示した (樋野)。TSC1 遺伝子 hamartin と結合する分子を yeast two hybrid 法でスクリーニングし、神経細胞分化と細胞死に関与する NADE (p75NTR associated cell death executor) と細胞周期に関与する MAT1 が結合することを明らかにした。hamartin は細胞周期進行に関与する cyclin-dependent kinase (Cdk) 活性化リン酸化酵素 (CAK) の構成蛋白質である MAT1 に結合し、細胞周期を制御している可能性があり、この機能の異常が過誤腫形成と関係している可能性がある (大野)。Tuberin や hamartin による細胞周期調節分子発現への影響を調べるため、病変部由来培養細胞を、細胞周期調節蛋白に対する抗体で免疫染色した。TS 由来培養細胞では、cdc2 減少により活性型 cyclinB-cdc2 complex が減少するとされるが、その関連因子 CAK (cdc7, cyclinH, MAT1 からなる) の発現に有意差は認められなかった。Cyclin A は TSC1, TSC2 両者で有意に増加しているが、cyclinA を含む G1 cyclin の inhibitor である p27 の免疫染色にて発現増加は認められなかった (板見)。

3. 臨床病態および治療法に関する研究

[NF1 について]

神経線維腫症に脊椎/脊髄病変を合併した 4 例について検討した。dystrophic type の後側弯症に対して装具療法等の保存療法を、脊髄腫瘍の 2 例に手術を施行した。環軸椎亜脱臼症例は椎骨動脈の破裂を伴い緊急開胸手術を施行した。NF1 合併脊髄腫瘍に対しては、術前の神経学的評価、MRI、脊髄造影による責任病巣の限定により、より低侵襲手術で高い患者の満足度が得られた。患者の QOL を重視した適切な時期の必要最低限の手術の施行には、責任病巣の決定が重要と考えられた (内藤)。β IFN の全身および局所投与を NF1 患者 1 例に対して行い、皮膚神経線維腫に対する腫瘍増殖抑制効果を観察した。エタノール局注射療法後の腫瘍再発期間の延長と外科的切除の対象となる比較的大型の腫瘍に対する増殖抑制効果が期待された (中山)。NF1 患者のカフェオレ斑に対して、活性型ビタミン D3 外用を Q スイッチルビーレーザー照射後に試みた。数回のレーザー治療が全く無効であった 2 例の患者においてレーザー治療とビタミン D3 の併用によりビタミン D3 単独より優れた相乗効果が認められた (中山)。孤発例 NF1 男児で生下時より右乳頭に皮膚神経線維腫の存在が確認された。皮膚神経線維腫は思春期前後に生じ、増加・増大するものが最も多いが、増加する年齢により、いくつかのバリエーションがある。通常は出生時より認められることは無いとされ、NF1 患者に生じる神経線維腫としては、通常最も遅発性の皮膚神経線維腫が、生来性に存在したメカニズムは不明であった (土田)。若年者で皮膚の分節に一致した限局性の小褐色斑が見られる患者のなかに中年期以降に神経線維腫が色素斑内に多発する例があるが、これは Riccardi 分類の神経線維腫 V 型と同一

で、NF1 遺伝子の体細胞突然変異によるモザイクと考えられた(新村)。平成 11、12 年の多施設調査の結果を詳細に解析したところ、NF1 の骨関節疾患合併症である先天性下腿偽関節症の治療法として、血管柄付き骨移植法とイリザロフ法による患肢の固定手術の併用が最も治療成績が良好で、この 2 つの治療法のいずれかを適用することによって術後の短縮、骨折、変形等の問題点が大きく改善することが示された。したがって、本症はこれらの治療技術と経験をもった施設で治療されるべきであるという結論に達した。しかし、患児の年齢、偽関節の状態や分類、短縮や変形の状態、手術歴によっては術後に問題を残すこともあり、これらを十分に考慮し周到的な準備の下に治療法・治療計画を立てる必要がある(中村)。

[TS について]

TS の大脳病変形成を分子病理学的に解明するため、神経細胞移動を制御する蛋白 fukutin の皮質結節における発現を、免疫染色により検討した。

正常脳における fukutin 発現は出生後に痕跡的となるのに対し、皮質結節では異常巨細胞の一部に fukutin 免疫反応性が残存していた。異常巨細胞における分化異常、移動障害を示す所見と考えられた(水口)。

D. 研究成果のまとめと結論

NF1, NF2, TS から得られた多くの知見によって分子病態が明らかになりつつあり、神経皮膚症候群の新治療法開発に向けた準備が着実に進行している。遺伝子治療の分子目標を定める段階に達した研究もあり、近年の遺伝子レベルでの治療法の急激な進歩と相まって、実際の臨床試行への前段階といえる状況に達している。

一方、これまでに作製された治療指針に沿った治療の成果が蓄積され、従来の治療法を改良し工夫を重ねることによって、患者の QOL を重視した治療が実現できることが明らかになった。

分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）
分担研究報告書

神経線維腫症 1 (NF 1) の 過去 20 年での臨床疫学研究の総括

研究協力者 縣 俊彦 東京慈恵会医科大学環境保健医学教室助教授

研究要旨

過去 20 年の神経線維腫症 1 (NF1) の臨床疫学研究を総括すべく、今までに行われた NF1 の大規模調査を解析し、結論を導いた。

我々は NF1 について、2 回の全国調査 (1985, 1994) と 2 回のモニタリング調査 (1997, 2000) と患者会調査を実施し、その収集資料を解析した。

全国調査は 1985 年は 200 床以上の全病院 7500、1994 年には全国の NF1 患者受療の多い 9000 診療科をサンプリングし実施した。モニタリング調査は 1994 年全国調査で報告患者数 5 名以上の 72 診療科を対象とした。2 回とも同一施設を対象とした。患者会調査はあせび会の協力を得、実施した。調査項目は疫学情報 (性、年齢、家族歴、診断など) や、臨床情報 (治療状況、予後、皮膚症状、中枢神経症状、整形外科的症状、眼科症状) などのうち、各調査により、選定された複数項目である。これらを SAS により解析した。

全国、モニタリング調査の回収率は 55-68% であった。把握患者は 1985 年の全国調査では 1588 名、1994 年の全国調査では 1584 であった。患者性比は 1985 年が 0.98 (784/804)、1994 年が 0.88 (742/840) であった。また、モニタリング調査の把握患者は 1997 年で 379 名、2000 年で 455 名であった。患者会調査では現会員 359 名、脱会員 98 名であった。1994 年の全国調査は、患者氏名等も把握したが、1985 年調査は氏名に関してはイニシャルのみの把握なので、重複者の検索は充分には行えなかった。2000 年のモニタリング調査での把握患者をみると、357 名は、2000 年のみの単独把握患者で、98 名は 1997 年と 2000 年で重複把握された患者であった。患者会現会員 359 名と 1994 年全国調査での患者 1584 名での重複者は 47 名であった。詳細をみると、調査形式は全国調査とモニタリング調査、患者会調査で異なっているので、断定的結論を導くのは性急であり、今後も検討続行の予定である。

佐野浩斎、西岡真樹子、中村晃士、清水英佑
東京慈恵会医科大学環境保健医学
高木廣文 新潟大学医学部
河 正子 東京大学医学部ターミナルケア学
早川東作 東京農工大保健管理センター
柳 修平 川崎医療福祉大
金城芳秀 沖縄県立看護大学
稲葉 裕、黒沢 美智子
順天堂大学衛生学
大塚藤男 筑波大学臨床医学系皮膚科
新村真人 東京慈恵会医科大学皮膚科

A. 研究目的

厚生（労働）省神経皮膚症候群調査研究班と特定疾患の疫学に関する研究班では、共同で、臨床疫学調査、研究を実施してきた。今回の報告は、神経線維腫症1（neurofibromatosis 1 (NF1)）の過去20年の臨床疫学研究を総括することを目的とする。

B. 研究方法

我々はNF1について、2回の全国調査（1985, 1994）と2回のモニタリング調査（1997, 2000）を実施し、その収集資料を解析した。ほかにも、患者会調査などを実施しているが、臨床疫学情報の類似性、確実性を考慮し、今回は上記4調査の解析を中心とした。

全国調査は1985年は200床以上の全病院7500、1994年には全国のNF1患者受療の多い9000診療科を対象に実施し、モニタリング調査は1994年全国調査で報告患者数5名以上の72診療科を対象とした。

調査項目は疫学情報（性、年齢、家族歴、診断など）や、臨床情報（治療状況、予後、皮膚症状、

中枢神経症状、整形外科的症状、眼科症状）などであった。

これら調査資料をSAS8.2より解析した。

C. 結果

患者会調査以外の各調査の回収率は55-68%であった。

把握患者は1985年の全国調査では1588名、1994年の全国調査では1584であった。患者性比は1985年が0.98(784/804)、1994年が0.88(742/840)であった。

また、モニタリング調査の把握患者は1997年で379名、2000年で455名であった。

1994年の全国調査は、患者氏名等も把握したが、1985年調査は氏名に関してはイニシャルのみの把握なので、重複者の検索は行えなかった。

患者会現会員359名と1994年全国調査での患者1584名での重複者は47名であった。

2000年のモニタリング調査での把握患者をみると、357名は、2000年のみの単独把握患者で、98名は1997年と2000年で重複把握された患者であった。

患者を報告する主な診療科は、皮膚科、整形外科、眼科、形成外科などであった。

我々はこの4つの調査（2つの全国調査、2つのモニタリング調査）を比較検討し、NF1の臨床疫学的傾向についていくつかの知見を得た。

主要な結果は次の表1から表8に示す。

調査時年齢についてみると、4つの調査とも性差はない。上段の2つの全国調査を比較すると、男性は1994年の方が低い傾向が見られるが($p=0.076$)、女性では差は見られない。下段の2つのモニタリング調査を比較すると男女とも特に差は見られない(表1)。

初診時年齢についてみると、1994年の全国調査では男性の方が低い傾向が見られるが($p=0.057$)、他の3つの調査は、いずれも性差はない。上段の2つの全国調査を比較すると、男女とも1994年の方が低い年齢である(男 $p=0.001$ 、女 $p=0.013$)。下段の2つのモニタリング調査を比較すると女性では年齢が低下しているが($p=0.028$)男性では特に差は見られない(表2)。

診断年齢についてみると、1994年の全国調査では男性の方が低い年齢であるが($p=0.017$)、他の3つの調査は、いずれも性差はない。上段の2つの全国調査を比較すると、男性では1994年の方が低い傾向である($p=0.079$)が女性では差が見られない。下段の2つのモニタリング調査を比較すると女性では診断年齢が低下しているが($p=0.001$)男性では特に差は見られない(表3)。

治療状況についてみると、4つの調査をまとめて比較すると、特に1985年全国調査の分布が他の3調査と異なっている($P=0.000$)。上段の2つの全国調査を比較してもその差が歴然としている($p=0.000$)。下段の2つのモニタリング調査を比較してもやはり差が見られている($p=0.016$) (表4)。

予後についてみると、4つの調査をまとめて比較すると、特に1985年全国調査の分布が他の3調査と異なっている($P=0.000$)。上段の2つの全国調査を比較してもその差が歴然としている($p=0.000$)。下段の2つのモニタリング調査を比較すると、数値の小さいところの統合後では、差が見られない(表5)。

診断についてみると、4つの調査をまとめて比較すると、その頻度分布が異なっている($P=0.023$)。上段の2つの全国調査を比較しても差がみられる($p=0.025$)。下段の2つのモニタリング調査を比較すると、割合としてはかなり差があるが、例数が

少ないせいか、統計的には差の見られる傾向にとどまっている($p=0.051$) (表6)。

皮膚病変：カヘル斑の出現状況についてみると、4つの調査をまとめて比較すると、その頻度分布が異なっており、特に1985年全国調査が特異的である($P=0.000$)。上段の2つの全国調査を比較してもその影響か差がみられる($p=0.000$)。下段の2つのモニタリング調査を比較すると、特に11個以上の頻度差が見られる($p=0.008$) (表7)。

中枢神経症状：脳は異常の出現状況についてみると、4つの調査をまとめて比較すると、その頻度分布が異なっている傾向はあるが($p=0.083$)、上段の2つの全国調査を比較してみると差が見られない(Fisherの直接確率 $p=0.941$)。下段の2つのモニタリング調査を比較すると、2000年の方が異常頻度が高い(Fisherの直接確率 $p=0.017$) (表8)。

D. 考察

各年齢の動きを見ると、全国調査(1985, 1994年)では、診断年齢に比べ、初診年齢が、1985年調査で高くなり、その影響を受けてか、調査時年齢も高くなっている。これは、調査対象の違い(200床以上全病院、サンプリングでの9000診療科)と思われる。

同様に、モニタリング調査(1997, 2000年)では、初診時年齢、診断年齢の低下傾向が見られ、女性の場合は特に明確であるが、これは、本疾患が治療対象疾患となったことと関連があるかもしれない。

治療状況、予後、診断、皮膚病変；カヘル斑の出現状況に関しても、全国調査(1985, 1994年)では差が見られたのは調査対象選択方の違いか？

一方、モニタリング調査(1997, 2000年)では、治療状況、皮膚病変；カヘル斑の出現状況にのみ差

が見られたのは、変化はあるとはいえ全国調査よりも均質集団を見ていると考えられるのか。

E. 結語

我々は過去 20 年の間に 2 回の全国調査と、2 回のモニタリング調査を実施し、その内容を解析した。また、他にもいくつかの調査を実施した。

本疾患の臨床疫学的傾向はこの 20 年でゆっくり変化をしている可能性が示唆された。

表 1. 4 調査の調査時年齢の平均と標準偏差.

(上段男 $p=0.076$, 女 $p=0.240$) (下段男 $p=0.332$, 女 $p=1.0$)

年・項目	性	N	平均	S.D.	P
1985	男	783	28.0	19.9	0.877
全国	女	799	27.8	18.6	
1994	男	724	25.4	19.0	0.177
全国	女	821	26.7	19.0	
1997	男	147	26.5	18.5	0.832
モニタ	女	174	26.1	16.8	
2000	男	198	28.5	20.5	0.213
モニタ	女	252	26.1	19.0	

表 2. 4 調査の初診時年齢の平均と標準偏差.

(上段男 $p=0.001$, 女 $p=0.013$) (下段男 $p=0.269$, 女 $p=0.028$)

年・項目	性	N	平均	S.D.	P
1985	男	762	24.6	19.9	0.875
全国	女	769	24.4	18.6	
1994	男	677	20.1	19.1	0.057
全国	女	770	22.0	19.1	
1997	男	140	21.0	19.5	0.874
モニタ	女	156	20.7	16.3	
2000	男	166	18.6	15.9	0.138
モニタ	女	209	16.3	13.9	

表 3. 4 調査の診断年齢の平均と標準偏差.

(上段男 $p=0.079$, 女 $p=0.392$) (下段男 $p=0.139$, 女 $p=0.01$)

年\項目	性	N	平均	S. D.	P
1985	男	648	21.2	18.9	0.905
全国	女	638	21.1	17.8	
1994	男	572	19.3	18.8	0.017
全国	女	648	22.0	19.5	
1997	男	117	20.2	19.8	0.867
モニタ	女	136	20.6	16.8	
2000	男	127	16.6	15.5	0.351
モニタ	女	169	15.0	13.7	

表 4. 4 調査の治療状況

(全体 $p=0.000$) (上段 $p=0.000$) (下段 $p=0.016$)

年		主に入院	主に通院	通院と入院	転院	その他	計
1985	N	113	887	310	38	97	1445
全国	%	7.8	61.4	21.5	2.6	6.7	
1994	N	35	1150	189	24	68	1466
全国	%	2.4	78.4	12.9	1.6	4.6	
1997	N	6	219	54	9	18	306
モニタ	%	2.0	71.6	17.6	2.9	5.9	
2000	N	21	332	50	6	20	429
モニタ	%	4.9	77.4	11.7	1.4	4.7	

表 5. 4 調査の予後 (全体 $p=0.000$) (上段 $p=0.000$) (下段 $p=0.097$, 統合後).

年		改善	不変	徐々に悪化	急速に悪化	死亡	計
1985	N	159	861	200	6	28	1254
全国	%	12.7	68.7	15.9	0.5	2.2	
1994	N	65	856	181	6	15	1123
全国	%	5.8	76.2	16.1	0.5	1.3	
1997	N	13	175	38	1	2	229
モニタ	%	5.7	76.4	16.6	0.4	0.9	
2000	N	14	222	76	3	2	317
モニタ	%	4.4	70.0	24.0	0.9	0.6	

表 6. 4 調査の診断 (全体 $p=0.023$) (上段 $p=0.025$) (下段 $p=0.051$)

年		确实	小児カフェオレ斑のみ	疑い	計
1985	N	1226	221	106	1553
全国	%	78.9	14.2	5.1	
1994	N	1166	252	76	1494
全国	%	78.0	16.9	5.1	
1997	N	246	34	24	304
モニタ	%	80.9	11.2	7.9	
2000	N	324	63	18	406
モニタ	%	80.0	15.6	4.4	

表 7. 4 調査での皮膚病変；カフェオレ斑の出現状況。

(全体 $p=0.000$) (上段 $p=0.000$) (下段 $p=0.008$)

年		0	1-5	6-10	11-	計
1985	N	108	297	408	584	1397
全国	%	7.7	21.3	29.2	41.8	
1994	N	47	120	409	713	1288
全国	%	3.6	9.3	31.8	55.3	
1997	N	6	29	63	136	234
モニタ	%	2.6	12.4	26.9	58.1	
2000	N	10	28	68	261	367
モニタ	%	2.7	7.6	18.5	71.1	

表 8. 4 調査での中枢神経症状；脳波異常の出現状況。

(全体 $p=0.083$) (上段 $f-p=0.941$) (下段 $f-p=0.017$)

年		正常	異常	Total
1985	N	238	131	369
全国	%	64.2	35.8	
1994	N	269	150	419
全国	%	64.2	35.8	
1997	N	40	13	53
モニタ	%	75.5	24.5	
2000	N	65	52	117
モニタ	%	55.6	44.4	

【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ー研究計画ー. 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) Poyhonen M, Kytola S, Leisti J. Epidemiology of neurofibromatosis type 1 (NF1) in northern Finland. *J Med Genet.* 2000 Aug;37(8):632-6.
- 3) Friedman JM. Epidemiology of neurofibromatosis type 1. *Am J Med Genet.* 1999 Mar 26;89(1):1-6.
- 4) 新村真人. Recklinghausen 病、日本臨床:50:増刊:168-175, 1992
- 5) 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
- 6) 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次調査ー中間報告ー. 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
- 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
- 8) 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NF1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
- 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. NF1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
- 10) 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.
- 11) 縣俊彦. 神経線維腫症1(NF1)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
- 12) 縣俊彦. NF1(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
- 13) 新村真人. 神経皮膚症候群、からだの科学:190:210-211, 1996
- 14) 川戸美由紀、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 1997・1998 調査成績」厚生省特定疾患難病の疫学研究班平成10年度研究業績 119-126, 1999
- 15) 縣俊彦、清水英佑、大塚藤男、大野良之、橋本修二、高木廣文、稲葉裕. 「NF1の定点モニタリング重複把握者の特性」厚生省特定疾患神経皮膚症候群調査研究班平成11年度研究業績 2000, 5-9
- 16) 縣俊彦、清水英佑、橋本修二、柳修平、稲葉裕、高木廣文、大塚藤男. 「NF1モニタリング調査の解析」厚生省特定疾患の疫学に関する研究班平成11年度研究業績 149-57, 2000

- 17) 縣俊彦、豊島裕子、清水英佑、高木廣文、早川東作、稲葉裕、柳修平、大塚藤男. NF1 定点モニタリング 1994-2000. 厚生省特定疾患の疫学に関する研究班平成 12 年度研究業績 2001:213-7.
- 18) 縣俊彦、豊島裕子、清水英佑、高木廣文、早川東作、稲葉裕、柳修平、大塚藤男. NF1 定点モニタリングの継続性と問題点. 厚生省特定疾患神経皮膚症候群調査研究班平成 12 年度研究業績. 2001:5-7.
- 19) 縣俊彦、豊島裕子、清水英佑、高木廣文、早川東作、稲葉裕、柳修平、大塚藤男. NF1 モニタリングでの継続把握者の特徴. 厚生労働省特定疾患の疫学に関する研究班平成 13 年度研究業績 2002:213-7.
- 20) 縣俊彦、豊島裕子、清水英佑、高木廣文、稲葉裕、黒沢美智子、柳修平)、西川浩昭、河正子、金城芳秀、新村真人、大塚藤男. あせび会 NF1 患者の特性. 厚生労働省特定疾患神経皮膚症候群の新しい治療法の開発と治療指針作成に関する研究 平成 13 年度研究業績. 2002:9-14.

厚生労働科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）
分担研究報告書

神経線維腫症 1 型の症例対照研究計画

研究協力者 三宅吉博 福岡大学大学医学部公衆衛生学講師

研究要旨

神経線維腫症 1 型は常染色体優性遺伝で浸透率はほぼ 100%である。約半数は new mutation である。new mutation の約 90%は父親由来の染色体で起こる。今回、両親へのなんらかの環境要因暴露が NF 1 遺伝子の new mutation を引き起こすかを検討するため、孤発例の患者を症例群とする症例対照研究を企画した。5歳までにカフェ・オ・レ・スポット 6 カ所以上を認めた家族歴のない患者を症例群、症例群と性、年齢をあわせた急性ウイルス性または細菌性肺炎や風邪症候群の患者を対照群とする。患者群は 100 名、対照群は 200 名とする。妊娠がわかる前について両親の生活習慣や生活環境を調査する。主治医は協力の得られた患者に調査票を手渡す。調査票は患者本人または家族の者が記入し、事務局に郵送する。

横山徹爾 国立保健医療科学院技術評価部
佐々木敏 国立健康栄養研究所栄養所要量
策定企画運営
古村南夫、中山樹一郎 福岡大学医学部皮膚科
田中景子、牛島佳代、守山正樹 福岡大学医学部公衆衛生学
阪本尚正 兵庫医科大学衛生学
岡本和士 愛知県立看護大学公衆衛生学
小橋 元 北海道大学大学院医学研究科予
防医学講座公衆衛生学
鷺尾昌一 札幌医科大学公衆衛生学
稲葉 裕 順天堂大学医学部衛生学

キーワード：神経線維腫症 1 型、症例対照研究

目的

神経線維腫症 1 型は von Recklinghausen 病とも呼ばれ、頻度が高い。常染色体優性遺伝で浸透率はほぼ 100%である。約半数は new mutation である。NF 1 遺伝子は染色体 17 番 (17q11.2) に座位する。その蛋白産物である neurofibromin は ras 癌遺伝子の腫瘍抑制遺伝子の一つと考えられている。new mutation の約 90%は父親由来の染色体で起こる¹⁾。

家族歴のない孤発例を症例群とした米国の症例対照研究では、父親の年齢上昇が有意ではないがリスクを高める傾向にあった²⁾。軟部組織腫瘍の

疫学レビューではダイオキシン等の暴露、インプラントがリスク要因の候補として論じられている³⁾。

今回、両親へのなんらかの環境要因暴露がNF1遺伝子のnew mutationを引き起こすかを検討するため、孤発例の患者を症例群とする症例対照研究を企画した。

研究方法

(研究デザイン) 症例対照研究とする。

(対象者) 5歳までにカフェ・オ・レ・スポット6カ所以上を認めた家族歴のない患者を症例群、症例群と性、年齢をあわせた急性ウイルス性または細菌性肺炎や風邪症候群の患者を対照群とする。患者群は100名、対照群は200名とする。

(調査対象医療機関) 中核となる医療機関として10施設ほどとする。

(調査項目) 妊娠がわかる前について両親の生活習慣や生活環境を調査する。食事調査については短縮版の半定量食事摂取頻度調査票(妥当性の検証されている自記式食事歴法質問票)を用い、喫煙や粉塵の暴露、居住状況、自動車やコンピューターに関わる時間、アレルギー疾患を中心とする既往歴については、本研究用に開発した質問票を用いる。両親の性格調査も実施する。調査はすべて対象者の両親からの自己申告による。

(調査スケジュール) 平成14年12月20日に行われた神経皮膚症候群に関する研究会議において、本研究案の発表を行った。本研究実施の意義があると判断され、実施することが臨床班におい

て確認された。

1. 遺伝子多型に関する調査の必要性についての検討

2. 調査参加候補施設の選定

を平成14年度末までに吟味した上、平成15年度早々にも各医療機関長宛に、調査協力を依頼する。協力各施設において、症例群については主に皮膚科もしくは小児科、対照群については小児科よりリクルートできる体制を整える。調査票の最終版の作成、事務局体制の整備が終了次第調査を実施する。調査期間は約半年を想定する。主治医はその期間に症例群、対照群の患者に調査の協力を依頼し、協力の得られた患者の両親に調査票を手渡す。同時に、主治医は協力者の氏名、連絡先を事務局に送る。調査票は患者の両親が記入し、事務局に郵送する。事務局担当者は内容を吟味し、予め決められた基準にしたがって、記入ミスや記入誤りを電話で問い合わせる。郵送により食事の個人結果を対象者に返却する。その結果に対する患者の両親からの問い合わせにも事務局が対応する。事務局では症例群のデータに従い、性別、年齢を症例群の得られた施設の小児科に連絡し、対照群のリクルートを小児科主治医に依頼する。

(解析・報告) 解析は条件付きロジスティック回帰分析を用い、各要因の補正相対危険を求める。結果は厚生省に報告書を提出するだけでなく、国際学術雑誌に投稿する。その際、著者は解析、論文執筆を担当した各研究者個人およびJapan Neurofibromatosis type 1 Study Groupとし、全ての協力医療機関の施設名、医師名をStudy Groupの一員として、論文のAppendixに列挙する。

文献

1. Rasmussen SA, Friedman JM. NF1 gene and neurofibromatosis 1. *Am J Epidemiol* 2000; 151: 33-40.
2. Bunin GR, Needle M, Riccardi VM. Paternal age and sporadic neurofibromatosis 1: A case-control study and consideration of the methodologic issues. *Genet Epidemiol* 1997; 14: 507-516.
3. Zahm SH, Fraumeni JF Jr. The epidemiology of soft tissue sarcoma. *Semin Oncol* 1997; 24: 504-514.

A study design of a case-control study regarding the risk and preventive factors for sporadic neurofibromatosis type 1

Miyake Yoshihiro (Department of Public Health, Fukuoka University School of Medicine), Yokoyama Tetsuji (Department of Technology Assessment and Biostatistics, National Institute of Public Health), Sasaki Satoshi (Project of Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, National Institute of Health and Nutrition), Furumura Minao, Nakayama Juichiro (Department of Dermatology, Fukuoka University School of Medicine), Tanaka Keiko, Ushijima Kayo, Moriyama Masaki (Department of Public Health, Fukuoka University School of Medicine), Sakamoto Naomasa (Department of Hygiene, Hyogo College of Medicine), Okamoto Kazushi (Department of Public Health, Aichi Prefectural College of Nursing and Health), Kobashi Gen (Department of

Public Health, Hokkaido University Graduate School of Medicine), Washio Masakazu (Department of Public Health, Sapporo Medical University School of Medicine), Inaba Yutaka (Department of Epidemiology, Juntendo University School of Medicine)

Neurofibromatosis 1 (NF1) is an autosomal dominant condition with virtually 100 percent penetrance by adulthood. About 50% of NF1 cases result from new mutations. About 90% of new mutations occur on the paternally derived chromosome. We planned a case-control study of sporadic NF1 without parental history of NF1 to elucidate risk and preventive factors. Cases are patients with 6 café-au-lait spots or more under 6 years. Controls are recruited by contacting the patients who are hospitalized patients diagnosed as having acute viral or bacterial pneumonia and outpatients with common cold. Two controls are selected for each case with individually matching by hospital, gender and age. The questionnaires ascertain environmental factors of parents of the child before pregnancy such as diet, smoking, occupational exposure. Physicians in the collaborating hospitals hand a set of questionnaires to parents of the eligible patients. The parents fill in the two questionnaires and mail them to the data managing center.

Key words: neurofibromatosis type 1, case-control study