

厚生労働科学研究研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

神経皮膚症候群に関する調査研究

平成17年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 中山 樹 一 郎

平成18 (2006) 年3月

## 目 次

### I. 総括研究報告

#### 神経皮膚症候群に関する調査研究

中山 樹 一 郎-----1

### II. 分担研究報告

#### 1. 神経線維腫症1-2004定点モニタリングの性別解析

縣 俊 彦-----7

#### 2. NF1, NF2, TS 全国調査進捗状況

縣 俊 彦-----27

#### 3. 特定疾患治療研究事業における神経線維腫症1型の臨床調査個人票の見直し(改定案)について

中山 樹 一 郎-----36

#### 4. NF1, NF2遺伝子産物の細胞内シグナル解析と新規治療開発の基礎的研究

佐 谷 秀 行-----42

#### 5. Malignant triton tumor細胞へのnerve growth factorの影響

大 塚 藤 男-----57

#### 6. Malignant peripheral nerve sheath tumor におけるstat3の関与

占 部 和 敬-----61

#### 7. メラノサイトにおけるcAMPシグナル/ $\beta$ -catenin活性化経路のneurofibrominによる制御

古 村 南 夫-----63

#### 8. 結節性硬化症の遺伝子変異と臨床症状の関係について

大 野 耕 策-----67

#### 9. Ekerラットの脳・腎病変におけるtuberinの上・下流の信号伝達

水 口 雅-----71

10. TSC gene mutant の発がん研究におけるTranslational researchの実際 樋野 興 夫 -----	74
11. スキャナー付き炭酸ガスレーザー (Uni Pulse COL-1040) を用いた結節性 硬化症の皮疹の治療 片 山 一 朗-----	78
12. Weekly Docetaxel療法にて多発性肺転移が縮小した神経線維腫症1患者に生じ た悪性末梢神経鞘腫瘍 中 川 秀 己-----	88
13. 神経線維腫症1型の色素斑に対するフォトRF照射および活性型ビタミンD3 誘導体軟膏外用による治療効果に関する研究 中 山 樹 一 郎-----	91
14. Pachydermatocele内の出血により上肢切断を余儀なくされたNF1男性例 土 田 哲 也-----	96
15. 当科における脊髄神経性腫瘍の手術成績 内 藤 正 俊-----	103
16. 神経皮膚症候群に伴う先天性脛骨偽関節症の偽関節部骨癒合判定装置の開発 中 村 耕 三 -----	106
17. 悪性髄膜腫の多段階的遺伝子異常 吉 田 純-----	110
III. 研究成果の刊行に関する一覧表-----	116

# 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
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	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
	片山 一 朗	大阪大学大学院医学研究科皮膚科	教授
	佐谷 秀 行	熊本大学大学院医学薬学研究部腫瘍医学	教授
	土田 哲 也	埼玉医科大学皮膚科	教授
	中川 秀 己	東京慈恵会医科大学皮膚科	教授
	中村 耕 三	東京大学大学院医学研究科整形外科	教授
	樋野 興 夫	順天堂大学医学部第二病理教授	教授
	水口 雅	東京大学大学院医学系研究科小児科	助教授
	吉田 純	名古屋大学大学院医学系研究科脳神経外科	教授
	古村 南 夫	島根大学医学部皮膚科	助教授

A. 研究目的

神経皮膚症候群は神経と皮膚にまたがって各種病変を生ずる疾患を総称する。本研究は、神経皮膚症候群であり、かつ母斑症に属する疾患、特に神経線維腫症 1 型(NF1)、2 型(NF2)および結節性硬化症(TS)を対象疾患としている。1990 年代に入ってから NF1、NF2、TS の原因遺伝子が明らかにされ、近年病態解明は飛躍的に進んでいる。しかしながら、NF1、NF2 および TS は多臓器に多種の腫瘍性病変をきたす遺伝性の難病であり、現時点では対症療法のみである。患者ならびに家族の新治療法の開発に対する要望や社会的要請も強い。本研究の目的は、多様な症候を示す各疾患の病態を分子レベルで解明すると共に新治療法の開発を行い、

実際の臨床応用を目指すことにある。この目的を達成するために①分子レベルでの病態把握による将来的な分子治療法の開発（基礎研究）、②治療法の進歩に伴う各疾患への臨床応用（臨床研究）、③大規模疫学調査による患者の実態把握（疫学調査研究）それぞれに目標を設定し、各研究者が基礎情報を共有しつつ、研究をすすめた。

まず、基礎研究では NF1、NF2 の病態を解明するため病態プロテオミクス手法により関連するシグナル分子や翻訳後修飾反応を解明し、腫瘍形成の引き金となるシグナルの修復/補足による治療の基礎的情報を得ることとした。また RNA 干渉による NF1、NF2 ノックダウンで細胞表現型の変化（遺伝子の機能変化）から関連遺伝子を網羅的に同定し、

原因遺伝子の関連蛋白や転写因子の下流を詳細に解析して症候とシグナリングとの関連を検討した。TS では、TSC 遺伝子の高精度の変異同定をもとにした出生前診断や腫瘍発症抑制のための予防的治療法の開発、遺伝子変異検索や関連蛋白の相互作用解明による重症化因子の同定を行い、効果的治療開発を目指すこととした。

臨床研究では NF1 の先天性脛骨偽関節症に対する骨癒合程度を計測する手法の確立、NF1 の色素斑に対する治療法の開発、NF1 に生じる悪性末梢神経鞘腫瘍への有効な治療法の開発、NF2 の脊髄神経性腫瘍の治療、TS の皮膚病変の治療など現時点で比較的早期に臨床応用可能な治療法の開発を目標として新たな治療法の研究を行うこととした。疫学調査研究では患者 QOL の実態を把握するためには疫学班との協力が不可欠であるため、一致協力して全国規模の疫学調査 (NF1、NF2、TS) を行うこととした。また 2004 年に施行した NF1 の定点モニタリングの性別解析も同時に行った。

## B. 研究方法

### <基礎研究>

NF1 の原因遺伝子産物 neurofibromin は RAS-GAP 相同領域を有し、細胞内シグナル伝達の重要な調節因子と考えられている。この細胞内機能を明らかにするため RNA 干渉を用いて neurofibromin の発現を抑制することによりヒト培養細胞に及ぼす効果・影響を観察し、生じた表現型の責任シグナル経路の解析を行った。RNA 干渉による発現抑制により、過剰なアクチンファイバーとフォーカルアドヒージョンの形成を伴った細胞の扁平化、マトリゲルマトリックスにおける細胞運動の亢進、巨大な細胞凝集塊の形成が誘導された。この原因

としてアクチンフィラメントの脱重合、切断によりアクチン細胞骨格制御を担っているコフィリン蛋白の Rho-ROCK-LIMK2 pathway を通じた抑制的リン酸化の増加 (不活化) が関与していた (佐谷)。さらに NF1、NF2 の病態発症予防、治療の基礎情報を得るため neurofibromin、merlin の細胞内機能を最先端プロテオミクス的手法を用いて生化学的に解析した。今回、NF1、NF2 の高変異部位に対する結合蛋白群を iTRAQ 法および TAP 法を用いた proteomic affinity cellular mapping により網羅的かつ定量的に同定し、NF 両蛋白質を介する細胞内シグナルネットワークを解析した。また NF1、NF2 蛋白質のノックダウンを行い、ノックダウン細胞内特異的変動蛋白質群を proteomic differential display によって解析した。その結果、NF1、NF2 蛋白質に特異的に結合する蛋白質群としてそれぞれ約 100 種類、25 種類の蛋白質が同定された。NF1 と NF2 蛋白質に共通する neuron regulator や細胞骨格制御因子などの存在、両分子のノックダウンによる形態変化とそれに伴う変動蛋白質分子群に共通性があることから、これらの共通分子を介したシグナルの異常が NF1 および NF2 に類似する病態に関連する可能性が考えられた (佐谷)。

NF1 に生じる malignant triton tumor は横紋筋肉腫への分化を示す極めて予後の悪い腫瘍である。しかし、その悪性動態に関しては不明な点が多い。そこで NF1 患者から樹立した培養細胞に対して一般的に神経系細胞への影響の大きい nerve growth factor (NGF) に焦点をあて、増殖能、浸潤能への影響につき検討をした結果、NGF が腫瘍の増殖能を高めることが明らかとなった (大塚)。

Neurofibromin は Ras-Gap 活性と細胞内 RAS シグナルだけでなく、cAMP シグナルも制御すること

が最近明らかにされた。そこで RNA 干渉により neurofibromin ノックダウンメラノサイトにおいて検討を行った結果、cAMP/b-catenin 活性化経路の関与が確認され、NF1 のカフェオレ斑発症に b-catenin 誘導遺伝子が何らかの影響を与えている可能性が示唆された (古村)。

TS の原因遺伝子 TSC1、TSC2 のヘテロ接合体の消失によりおこる大脳皮質結節部位には神経分化マーカー蛋白質の異常な発現を示す大型の細胞が見られ、神経発生段階での分化異常が示唆されている。神経分化異常の分子病態を明らかにする目的で Hamartin-NADE 複合体の動態機能および TSC2 遺伝子産物 tuberin についての解析を行った。その結果、細胞質内に存在する Hamartin-NADE 複合体は神経分化誘導後、細胞膜の p75 受容体と結合しシグナルを伝達することが判明した。NADE は神経栄養因子受容体からの神経分化・細胞死を制御する分子であり、hamartin、tuberin の欠失による神経分化のシグナル異常について今後さらに検討を行う予定である (大野)。

TS の原因遺伝子 tuberin の上流には insulin/PI3K/Akt、下流には Rheb/mTOR/p70S6K/S6 がある。従来の研究により、ヒトの TS 病変では tuberin の機能低下により mTOR 経路が活性化し S6 リン酸化が亢進していることが示されている。このうち腫瘍は two hit メカニズムにより生じ、PI3K/Akt 経路の活性は feedback 機構により低下するが、一方脳の皮質結節 (過誤腫) では second hit はなく、PI3K/Akt 経路の活性化により tuberin のリン酸化を介した恒常的不活化が生じるとの仮説が提唱されている。今回これらの仮説が TS モデル動物 Eker ラット (in vivo) であてはまるかどうかリン酸化特異抗体を用いて検証した。その結果、Eker ラットの脳・腎病変では共通して S6 が活性

化しているが、その上流 Akt、mTOR、p70S6K は必ずしも活性化していないことが判明した。この結果から、S6 を活性化する別の経路の存在が示唆された (水口、樋野)。

樋野らは、TS 遺伝子変異モデルの腎臓がんの進行過程で高発現してくる遺伝子として Erc 遺伝子を発見したが、その後 Erc はヒトの中皮で特異的に発現する methothelin 遺伝子のホモログであることが判明した。Erc/mesothelin 産物は血中に分泌されるという性質もあり、正常では中皮細胞に特異的に発現しているが、近年アスベストで大きな社会問題となっている悪性中皮腫においても高発現しており、発病の予測と再発のマーカーになりうる可能性が示唆されている。そこでヒトの血液診断用の ELISA 系を開発した。TS 遺伝子変異モデルの発ガンからヒト発ガンへ (translational research)、今後絶大な社会貢献が期待される (樋野)。

NF2 にはしばしば髄膜腫が合併するが、約 10%は悪性髄膜腫である。悪性髄膜腫は局所再発の危険が高く治療に難渋することが多い。髄膜腫の悪性化にはいまだ不明な点も多く、その機序を解明するため、10 例の悪性髄膜腫の遺伝子解析を行った。Loss of heterozygosity (LOH) 解析では 1p32、1p36 が重要な領域であることが示唆され、epigenetic なプロモーターのメチル解析では癌抑制遺伝子 RassF1A のプロモーターのメチル化が髄膜腫の悪性化に関与することが判明した (吉田)。

Stat3 は多種のサイトカインや増殖因子に反応して Jak によるチロシンリン酸化により活性化される細胞質内転写因子である。リン酸化により癌遺伝子として無秩序の細胞増殖を引き起こすことが知られており、様々な悪性腫瘍での発現がみられる。そこで NF1、NF2 でしばしば問題となる悪性

神経鞘腫瘍や神経鞘腫における stat3 の関与を検討した。その結果、NF1 に生じた悪性神経鞘腫瘍においては p-stat3 が発現しているが、NF1 に関連のない神経鞘腫、悪性神経鞘腫瘍では発現が見られないことが明らかとなった（占部）。

#### <臨床研究>

NF1 に合併する先天性脛骨偽関節症は、偽関節部に対し多数回の手術を要し、骨癒合が得にくい極めて難治性の疾患である。近年、手術法の進歩により骨癒合率は上昇しているが骨癒合が得られても偽関節部の骨幅の狭小や変形は残存する場合が多い。骨癒合部が加重負荷に耐え得るかどうかの判断は現在主に X 線写真により行われているが、本来骨癒合の判断は骨強度により評価すべきであり、これまでは非侵襲的に定量評価可能な手段がなかった。そこで、術後の骨強度の非侵襲的定量評価を行うため偽関節部骨癒合判定装置の開発に着手した。当該年度はエコートラッキング法による測定で、動物実験にてその有用性を確認した。また、偽関節部の測定に先立ち脛骨骨折症例における骨癒合が判定可能であるか測定を行ったところ定量評価可能であった。今後は測定部位の形状に適したプローブの開発などさらに骨癒合程度を計測する手法を確立することにより、NF1 患者への臨床応用が近い将来可能になると思われる（中村）。

NF1 には出生時より少なくとも 6 個以上の色素斑（カフェオレ斑）が存在し、徐々に小レックリングハウゼン斑も出現する。約半数の患者はこれらの色素斑が日常生活を行う上での重大な問題であると考え、悩んでおり、有効な治療法を望んでいる。現在、Q スイッチルビーレーザーなどによる治療が試みられているが、再発など治療に難渋

することが多い。また効果が一定ではなく、施行時の疼痛やダウンタイムの問題もあり一般化しているとはいえない。色素斑に対してより有効な治療法を開発するため、我々はフォト RF+活性型ビタミン D3 誘導体軟膏外用の併用療法を施行し、客観的な効果判定を行った。計 8 名の患者に治療を行ったが、有効率は約 75%で、効果は有効 1 名、やや有効 5 名、不変 2 名の結果であった。著効例はなかったが、効果のあった症例では治療効果は治療終了後、6 ヶ月から 1 年を経過しても持続していた。本治療は小レックリングハウゼン斑の淡色化には比較的有効であったが、カフェオレ斑に対しての効果は低い傾向にあった。以上の結果より我々が施行したフォト RF と活性型ビタミン D3 誘導体軟膏外用の併用療法は将来的に Q スイッチルビーに代替する新しい治療法の 1 つになりえると考えられた（中山）。

NF1 にしばしば生じる悪性末梢神経鞘腫瘍は極めて予後が悪く、有効な治療法の開発が必要な合併症の 1 つである。今回、NF1 患者に生じた多発性肺転移を伴った悪性末梢神経鞘腫瘍に対して Weekly Docetaxel 療法（計 6 クール）による治療を施行したが、特に重篤な副作用はなく、転移巣の縮小が認められた。今後も慎重な経過観察が必要であるが、本治療は患者の QOL の向上につながる有効な治療法の 1 つになりうると考えられた（中川）。

1998 年より NF1 は臨床調査個人票の重症度分類（DNB 分類）において stage4、5 に該当する患者が公費の対象となっている。NF1 は症候が多彩であり、病変は様々な臓器におよぶため、現在の重症度判定は皮膚症状、中枢神経症状、骨症状を組み合わせて行われている。しかしながら、近年神経皮膚症候群の研究班に NF1 の臨床調査個人票の



重症度分類が分かりにくいという意見や重症度分類に対する疑問などが寄せられるようになった。そこで我々は患者の日常生活に極めて大きな影響を与えると考えられる中枢神経症状および骨症状の基準を一部改定することとした。また、重症度分類の表記に一部分かりにくい箇所があり、あわせて見直しを行うこととし、改定案を作成した。今後は然るべき手続きを経て新調査票への変更を行っていく予定である(中山)。

NF1 の diffuse plexiform neurofibroma はしばしば大量出血をおこし、注意を必要とする合併症であり、既に我々は術前に選択的動脈造影・塞栓術を行うことが極めて有用であると報告してきた。しなしながら、腫瘍内に極めて脆弱な奇形血管が存在することがあり、救命のため患肢の切断が余儀なくされる場合があることが報告された(土田)。

TS に合併する angiofibroma は整容的に患者に多大な苦痛を与えると共に増大すると出血や呼吸障害等を起こす場合もあり、外科切除、アブレーション、液体窒素療法、レーザー治療など種々の治療法が試みられてきた。しかしながら、これらの治療は治療前に局所麻酔などの前処置が必要であり、精神発達遅滞を合併した患者に対して容易に使用可能な治療法は限られていた。しかし、今回 TS の angiofibroma に対し、リドカインクリーム外用の前処置のみでスキャナー付短パルス CO<sub>2</sub> レーザーによる治療が可能であることが報告された(片山)。

NF2 にしばしば合併する脊髄神経性腫瘍に対して手術を行った 27 例の術後成績について検討を行った結果、複数根罹患や術前脊髄圧迫症状など個々の症例に応じた適切な治療(椎弓部の再建法の決定)が重要であった(内藤)。

## <疫学調査研究>

NF1、NF2、TS の全国規模の疫学調査はわが国で過去に 2 度実施されている。前回は 1994-5 年に実施されたが、10 年を経た今日、診断、治療法も大きく変化を遂げ、各疾患の患者の疫学像も変化していると推測されるため、概要を把握するために疫学班とも綿密な協力体制をとり、3 回目の全国疫学調査を実施することとした。調査方法は前回の調査に準じて、対象は全病院中の神経内科、脳外科、整形外科、眼科、耳鼻科、小児科、皮膚科、形成外科、精神科の診療科とし、当該年度は大規模全国疫学調査を実施するための準備を行った。現在、調査項目の適否を含めた調査全般について自治医科大学倫理委員会(疫学班)で審査中であるが、来年度は郵送法による調査実施を予定している(縣、中山)。また、2004 年度に施行した NF1 に関する定点モニタリングの性別解析を行ったので、その結果についても報告した(縣)。

## C. 研究成果のまとめと結論

基礎研究では RNA 干渉によるノックダウン細胞の細胞内シグナル解析や最先端プロテオミクスによる関連蛋白質の機能解析などにより、神経皮膚症候群(NF1、NF2、TS)の多彩な症候の分子病態の機序が徐々に明らかとなり、新治療法開発に向けた準備が着実に進行した。一方、臨床研究では NF1 の先天性脛骨偽関節症の骨癒合判定装置の開発、色素斑に対する新治療、NF1 に合併した悪性腫瘍に対する化学療法、TS の皮膚病変に対する新治療の開発など比較的早期に実際的な臨床応用が可能と考えられる診断法や新治療法の開発に進展が見られた。さらに、驚くべきことに TS 遺伝子変異モデルの腎発癌進行過程で高発現してくる Erc

遺伝子が最近アスベストで大きな社会問題となっている悪性中皮腫においても高発現し、発病の予測と再発のマーカーになりうる可能性が示唆され、新聞でも大きく取り上げられた。ヒトの血液診断用の ELISA 系の開発に着手しており、今後絶大な社会的貢献が期待される。また、当該年度に本研究班で NF1 の臨床調査個人票の改訂案を作成しており、然るべき手続きを経て、変更を行う予定である。神経皮膚症候群の原因遺伝子はいずれも関連蛋白とともに腫瘍発生抑制の細胞内シグナルの制御に深く関わっており、来年度も本研究を継続することにより、各疾患の病態解明のみならず本症候群にしばしば合併する悪性腫瘍発生の分子病態解明も成果として期待され、腫瘍発生の抑制や癌進展防止などの予防的治療なども将来的に可能になると考えられる。

# 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

神経線維腫症1－2004定点モニタリングの性別解析

研究協力者 縣 俊彦 東京慈恵会医科大学環境保健医学助教授

**研究要旨**

神経皮膚症候群に関する研究班と特定疾患の疫学に関する研究班では、過去の研究成果を踏まえ、神経線維腫症1（NF1、レックリングハウゼン病）の全国疫学調査に加え、継続的定点モニタリング調査も実施している。

また、過去のモニタリング調査で、神経線維腫症1の特徴はある程度明確になり、今回これらの調査結果を踏まえ、2003－4年の定点モニタリング調査を実施したので、その性別解析結果を報告する。本調査は今回が4回目である。

本調査は疫学研究倫理指針（平成14年7月、17年6月、厚生労働省など）に則り、2大学（神経皮膚症候群に関する研究班、特定疾患の疫学に関する研究班班長所属）の倫理委員会の承認を受け実施した。調査は郵送法で行い、2003年11月初旬、関連書類一式、72モニター施設へ発送し、2004年5月には督促を行った。

調査拒否は3施設で、145名の患者資料が収集されたが、過去の調査の1/3-1/4の数である。そして、患者特性を性別に検討し、数項目で有意差のあることを確認した。また、患者の特性も過去の調査と多くの面で違いが見られた。

地域癌登録などを参考に個人情報保護法（2005年4月完全実施）、インフォームドコンセントの取り扱い、目的に応じた調査方法なども検討する必要があるが確認された。

清水英佑、松平 透、佐野浩斎、中村晃士、

古村南夫、中山樹一郎

西岡真樹子

福岡大学医学部皮膚科

東京慈恵会医科大学環境保健医学

三宅吉博

福岡大学医学部公衆衛生学

新村真人 東京慈恵会医科大学皮膚科

高木廣文

新潟大学

大塚藤男 筑波大学皮膚科

金城芳秀

沖縄県立看護大学

稲葉 裕、黒沢美智子

李廷秀

東京大学健康増進科学

順天堂大学衛生学

柳 修平

東京女子医大学

河 正子

東京大学ターミナルケア学

## A. 研究目的

個人情報保護は、疫学研究を実施する上では重要な要件であり、2003年には「個人情報の保護に関する法律」が成立し、2005年4月には完全実施された。そこでは、個人情報提供に関し本人の同意が求められ、学術研究活動には多くの制約がつくこととなった。

また、研究倫理指針として、「疫学研究に関する倫理指針」(平成14年6月17日、16年12月、17年6月、文部科学省、厚生労働省)なども公表され、医学研究実施の指針となった。

特定疾患の疫学に関する研究班では、臨床研究班と共同で、大腿骨頭壊死、神経線維腫症1(NF1)に関し、(定点)モニタリング調査を実施している<sup>1)-37)</sup>。定点モニタリングは、3つの主目的をもった疫学研究を進める際の方法論である。特に、NF1の定点モニタリングは過去3回行われており(1997-2000年)、その間、NF1も治療対象研究疾患(1998年)となり、患者の最近の実態把握は急務とされ、2003-4年には第4回が実施された。この定点モニタリング研究の結果の性別解析部分を中心に報告する。

## B. 研究方法

実際の疫学研究としては、前述のNF1(神経線維腫症1)の定点モニタリング調査を対象とした。

まず、2大学(神経皮膚症候群調査研究班班長所属、特定疾患の疫学に関する研究班班長所属)に研究計画書を提出し、倫理審査委員会の承認を受け、郵送調査を実施した。また、個人情報保護基本法制に関する資料も収集した。

なお、解析はsasv8.2、9.1を用い、本文、表中のpは限界確率を示し、Fisher's-exact p

はFisherの正確検定での確率、Frequency Missingは欠損値を示す。

(倫理面への配慮)

上記のごとく、2大学の倫理審査委員会にて、対象者への人権上の配慮、研究方法による対象者の利益、不利益、危険の排除、説明と理解に関し十分協議をした上、承認を得た。

## C. 研究結果

対象病院の倫理委員会の指示による調査拒否が3件あった。2005年1月現在、145名の患者個人情報が収集された。

性別では男は64名(44.4%)、女は80名(55.6%)であった。

各種年齢を表1に示す。調査時年齢は男(n=63) 36.8±20.3歳、女(n=79) 35.4±20.1歳(性差に関して、p=0.6465、以下同様)であった。過去の4調査(1985年全国調査、1994年全国調査、1997年モニタリング調査、2000年モニタリング調査)と比べ調査時年齢は高くなっている。発症年齢は男(n=51) 5.3±11.5歳、女(n=59) 1.9±6.2歳(p=0.0602)であった。これも過去の4調査(1985年全国調査、1994年全国調査、1997年モニタリング調査、2000年モニタリング調査)と比べると、高年齢化しており、とくに、モニタリング調査(1997、2000年)と比較して、高い年齢となっている。

初診年齢は男(n=50) 23.0±16.1歳、女(n=61) 21.6±14.5歳(p=0.6278)で、診断年齢は男(n=49) 14.9±12.9歳、女(n=60) 15.0±11.9歳(p=0.9616)であった。この診断年齢は過去の4調査(1985年全国調査、1994年全国調査、1997年モニタリング調査、2000年モニタリング調査)と比べると、若年齢化しており、とくに、モニタリ

ング調査（1997年）やそれ以前の全国調査と比較して、低い年齢となっている。

虹彩確認年齢は男(n=14) 32.5±19.6歳、女(n=15) 29.7±17.5歳(p=0.6838)であった。

性別比較では、発症年齢のみ有意差の見られる傾向があり、他の4項目には性差が見られなかった。

家族歴(n=142)はなし96名(67.6%)、あり46名(32.4%)であった。性差は見られなかった(表2)。

結婚歴(n=144)は未婚104名(72.2%)、既婚35名(24.3%)、死別1名(0.7%)、離別4名(2.8%)であった。性差は見られなかった(表3)。

子供有無(n=141)はなし116名(82.3%)、あり25名(17.7%)であった。性差の見られる傾向があった(表4、p=0.0757)。

初診時主訴(n=175 重複回答)は皮膚症状128名(73.1%)、整形外科的症状33名(18.9%)、中枢神経症状10名(5.7%)などであった。性差は見られなかった(表5)。

診断根拠(n=275 重複回答)は多発性神経線維腫112名(40.7%)、cafe au lait斑134名(48.7%)、両親の病状23名(8.4%)などであった。性差は見られなかった(表6)。

診断(n=141)は確実127名(90.1%)、小児色素斑13名(9.2%)、疑い1名(0.7%)であった。これも過去の4調査(1985年全国調査、1994年全国調査、1997年モニタリング調査、2000年モニタリング調査)と比べるとパターンが異なっており、確実例の割合が増加している。性差は見られなかった(表7)。

診断医療機関(n=123)は貴施設55名(44.7%)、他施設68名(55.3%)であった。性差は見られなかった(表8)。

治療費の公費負担の有無(n=137)はなし76名(55.5%)、あり61名(44.5%)であった。性差は見

られなかった(表9)。

治療費の公費負担の内訳(特定疾患治療研究費か?)(n=48)は特定疾患研究費47名(97.9%)、その他1名(2.1%)であった。性差は見られなかった(表10)。

受療状況(最近1年間)(n=141)は主に入院1名(0.7%)、主に通院122名(86.5%)、入院と通院16名(11.4%)、その他2名(1.4%)であった。これも過去の4調査(1985年全国調査、1994年全国調査、1997年モニタリング調査、2000年モニタリング調査)と比べるとパターンが異なっており、主に入院の減少、主に通院の増加などが見られている。また、性差は見られなかった(表11)。

日常生活(最近1年間)(n=143)は社会生活をしている135名(94.1%)、社会生活が困難8名(5.6%)であった。また、性差は見られなかった(表12)。

社会生活をしている135名の内容は表13に示す。この項目には性差が見られ、男性には就業、女性には家事が多かった(P=0.0128)。

経過(最近1年間)(n=117)は軽快6名(5.1%)、不変62名(53.0%)、徐々に悪化49名(41.9%)であった。これも過去の4調査(1985年全国調査、1994年全国調査、1997年モニタリング調査、2000年モニタリング調査)と比べるとパターンが異なっており、徐々に悪化例の割合が増加している。また、性差は見られなかった(表14)。

臨床症状の皮膚病変に関しては、カフェオレ斑(n=143)はなし3名(2.1%)、5個以下15名(10.5%)、10個以下63名(44.1%)、11個以上62名(43.4%)であった。これも過去の4調査(1985年全国調査、1994年全国調査、1997年モニタリング調査、2000年モニタリング調査)と比べるとパターンが異なっており、過去2回のモニタリング

調査に比べ、10 個以下は増加し、11 個以上が減少している。また、性差は見られなかった (表 15)。

小レックリングハウゼン斑 (n=131) は なし 10 名 (7.6%)、少数 62 名 (47.3%)、多数 59 名 (45.0%) であった。また、性差は見られなかった (表 16)。

カフェレ斑、小レックリングハウゼン斑が整容上問題か (n=103) は なし 47 名 (45.6%)、あり 56 名 (54.4%) であった。また、性差は見られなかった (表 17)。

皮膚の神経線維腫：全身 (n=140) は なし 18 名 (12.9%)、少数 51 名 (36.4%)、多数-無数 71 名 (50.7%) であった。また、性差は見られなかった (表 18)。

皮膚の神経線維腫：顔面 (n=139) は なし 50 名 (36.0%)、少数 56 名 (40.3%)、多数-無数 33 名 (23.7%) であった。また、性差は見られなかった (表 19)。

皮膚の神経線維腫が整容上問題か (n= 98) は なし 18 名 (18.4%)、小さい 19 名 (19.4%)、中等度 19 名 (19.4%)、大きい 42 名 (42.9%) であった。また、性差は見られなかった (表 20)。

皮膚の瀰漫性神経線維腫 (n=132) は なし 85 名 (64.4%)、あり 47 名 (35.6%) であった。また、性差は見られなかった (表 21)。

皮膚の瀰漫性神経線維腫による機能障害 (n= 45) は なし 34 名 (75.6%)、あり 11 名 (24.4%) であった。また、性差は見られなかった (表 22)。

皮膚の瀰漫性神経線維腫による腫瘍内出血 (n= 43) は なし 38 名 (88.4%)、あり 5 名 (11.6%) であった。また、性差は見られなかった (表 23)。

悪性神経鞘腫 (n=126) は なし 123 名 (97.6%)、あり 3 名 (2.4%) であった。また、性差は見られなかった (表 24)。

中枢神経病変の痙攣 (n=140) は なし 130 名

(92.9%)、あり 10 名 (7.1%) であった。また、性差は見られなかった (表 25)。

知能低下 (n=142) は なし 123 名 (86.6%)、軽度 12 名 (8.5%)、中等度 4 名 (2.8%)、高度 3 名 (2.1%) であった。また、性差は見られなかった (表 26)。

脳波 (n= 99) は 正常型 21 名 (21.2%)、異常 12 名 (12.1%) であった。過去の調査 (1985 年全国調査、1994 年全国調査、1997 年モニタリング調査、2000 年モニタリング調査) に比べ、丁度 2 回のモニタリング調査の中間値を示している。また、性差は見られなかった (表 27)。

CT または MRI 検査 (n=127) は 異常なし 69 名 (54.3%)、異常 22 名 (17.3%)、検査せず 36 名 (28.4%) であった。また、性差は見られなかった (表 28)。

脳または脊髄腫瘍 (n=100) は なし 85 名 (85.0%)、あり 15 名 (15.0%) であった。また、性差は見られなかった (表 29)。

整形外科的病変の長管骨変形 (n=131) は なし 114 名 (87.0%)、あり 17 名 (13.0%) であった。また、性差は見られなかった (表 30)。

脊柱変形 (n=128) は なし 88 名 (68.7%)、あり 40 名 (31.3%) であった。また、性差は見られなかった (表 31)。

脊髄腫瘍 (n=112) は なし 106 名 (94.6%)、あり 6 名 (5.4%) であった。また、性差は見られなかった (表 32)。

神経症状 (n=128) は なし 118 名 (92.2%)、あり 10 名 (7.8%) であった。また、性差は見られなかった (表 33)。

眼病変の虹彩小結節 (n=112) は なし 50 名 (44.6%)、あり 62 名 (55.4%) であった。また、性差は見られなかった (表 34)。

重症度分類(n=111)は Stage1. 日常生活にほとんど問題ない 18 名 (16.1%)、Stage2. 日常生活に問題あるも軽度 23 名 (20.5%)、Stage3. 日常生活に問題はないが、社会生活上の問題が大きい 12 名 (10.7%)、Stage4. 日常生活に軽度の問題があり、社会生活上の問題が大きい 18 名 (16.1%)、Stage5. 身体的異常が高度で、日常生活の支障が大きい 41 名 (36.6%) であった。また、性差は見られ、男性は Stage が高く、女性は Stage の低い患者が多かった (表 35、 $p=0.0128$ )。

#### D. 考察

今回のモニタリング調査は、本疾患が治療対象疾患となったこともあり、重症度分類の項目が追加され調査された。4. 日常生活に軽度の問題があり、社会生活上の問題が大きい 18 名 (16.1%)、5. 身体的異常が高度で、日常生活の支障が大きい 41 名 (36.6%) で、50%以上を占めており、かなり重症患者が対象となっていると考えられ、それは男性で高率である。平成 15 年末で、受給患者は 1900 名であるので、実際、全患者の中でも重症の患者が受給者になっているのであろう。治療費の公費負担の有無(n=137)は なし 76 名 (55.5%)、あり 61 名 (44.5%) であり、そのうち、治療費の公費負担の内訳 (特定疾患治療研究費か ?) (n= 48) は 特定疾患研究費 47 名 (97.9%) であった事からも推察できよう。

今回の調査研究で見られるこれら疫学像の分布は多くの場合、これまでのモニタリング研究とは異なる部分が見られた。また、性別の比較では何項目かに有意差が見られたが、これまでの日常診療でも言われていたこと、あるいは、男女の行動様式から納得できるものであった。また、担当医との連絡の際に気づ

くことは、「忘れていた」、「気にしていなかった」なども含め、まだまだ、個人情報保護への理解、認識が担当医側に希薄であることであった。また、疫学倫理指針ではインフォームドコンセントをとる方法を介入研究と観察研究、資料採取の侵襲性の有無等に分け詳述し、一方、その簡略化、免除に関しても細則に定めている。2004 年 1 月厚生労働省健康局長は、ある調査研究に関しては、個人情報保護法第 16 条第 3 項第 3 号及び第 23 条第 1 項第 3 号に規定する「利用目的による制限」及び「第 3 者提供の制限」の適用除外の事例に該当するとする通知を出した (健発第 0108003 号)。NF1 も詳細で綿密な研究を進めるには、同様の処置が必要であろう。

#### E. 結論

今回は 2004 年調査について、性別の比較を行い、何項目かに有意差が見られたが、これまでの日常診療でも言われていたこと、あるいは、男女の行動様式から納得できるものであった。個人情報保護に関する認識は、定点モニタリングを担当する機関、医師の側では、我々の予測よりも低く、提供情報も少ない事が判明した。また、督促の方法、その後の資料収集法に検討が必要であること、収集される患者データは過去のインフォームドコンセントを必要としない場合と違う可能性も判明した。担当医への個人情報保護の啓蒙活動の普及、インフォームドコンセントの免除規定などを十分活用することを考えねば、大規模で、患者を継続的に追跡しようとする疫学研究はかなり難しくなるであろう。目的に応じた調査方法を、個人情報保護の視点も入れた形で検討する必要がある。



文献

- 1) 橋本修二、中村好一、永井正規、柳川洋、玉腰暁子、川村孝、大野良之. 難病患者のモニタリングシステムに関する基礎的検討. 厚生省特定疾患難病の疫学研究班平成5年度研究業績 24~31, 1994
- 2) 橋本修二、中村好一、永井正規、柳川洋、玉腰暁子、川村孝、大野良之. 難病患者のモニタリングシステムに関する基礎的検討 —受療患者のモニター施設割合の年次変化—. 厚生省特定疾患難病の疫学研究班平成7年度研究業績 94~100, 1996
- 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
- 4) Poyhonen M, Kytola S, Leisti J. Epidemiology of neurofibromatosis type 1 (NF1) in northern Finland. *J Med Genet.* 2000 Aug;37(8):632-6.
- 5) Friedman JM. Epidemiology of neurofibromatosis type 1. *Am J Med Genet.* 1999 Mar 26;89(1):1-6.
- 6) 新村真人. Recklinghausen 病. *日本臨床*:50:増刊:168-175, 1992
- 7) 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
- 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
- 9) 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
- 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. 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
- 11) 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
- 12) 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.
- 13) 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
- 14) 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
- 15) 新村真人. 神経皮膚症候群. *からだの科学*:190:210-211, 1996
- 16) 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
- 17) 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
- 18) 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
- 19) 田中隆、山本博、広田良夫、竹下節子. 特発性大腿骨頭壊死症定点モニタリング経過報告. 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 218-225, 2000
- 20) 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.
- 21) 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.
- 22) 田中隆、山本博、広田良夫、竹下節子. 特発性大腿骨頭壊死症定点モニタリングについて. 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 156-162, 2001
- 23) 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.
- 24) 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.
- 25) 縣俊彦、清水英佑、高木廣文、河正子、早川東作、稲葉裕、黒沢美智子、柳修平、金城芳秀、新村真人、大塚藤男. NF1 (neurofibromatosis 1) の 1985-2000 年での臨床疫学的傾向の研究. 厚生労働科学研究 研究費補助金 特定疾患対策研究事業 特定疾患の疫学に関する研究班 平成 14 年度研究業績 2003:103-112.
- 26) 縣俊彦、清水英佑、中山樹一郎、三宅吉博、稲葉裕、黒沢美智子、新村真人、大塚藤男. 神経皮膚症候群調査研究班との NF1 (神経線維腫症 1) の定点モニタリング調査: 進捗状況. 厚生労働科学研究 研究費補助金 特定疾患対策研究事業 特定疾患の疫学に関する研究班 平成 14 年度研究業績 2003:113-116.
- 27) 縣俊彦. 神経線維腫症 1 (NF1) の過去 20 年での臨床疫学研究の総括. 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班 平成 14 年度研究業績 2003:5-12.
- 28) 縣俊彦、中村晃士、西岡真樹子、佐野浩斎、清水英佑、高木廣文、河正子、早川東作、柳修平、金城芳秀、稲葉裕、黒沢美智子、大塚藤男、新村真人、三宅吉博、中山樹一郎. 定点モニタリングのあり方の検討. 厚生労働科学研究費補助金 難治生疾患克服研究事業特定疾患の疫学に関する研究班 平成 15 年度研究業績 2004:105-111.

- 29) 縣俊彦、清水英佑、松平透、佐浩齋、中村晃士、西岡真樹子、稲葉裕、黒沢美智子、古村南夫、中山樹一郎、三宅吉博、高木廣文、金城芳秀、柳修平、河正子。神経線維腫症1定点モニタリング2003。厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 特定疾患の疫学に関する研究班 平成15年度研究業績 2004:99-104.
- 30) 縣俊彦、清水英佑、松平透、佐野浩齋、中村晃士、西岡真樹子、稲葉裕、黒沢美智子、古村南夫、中山樹一郎、三宅吉博、高木廣文、金城芳秀、柳修平、河正子。神経線維腫症1モニタリング研究。厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 神経皮膚症候群に関する研究班 平成15年度研究業績 2004:9-15.
- 31) 縣俊彦、清水英佑、松平透、佐野浩齋、中村晃士、西岡真樹子、稲葉裕、黒沢美智子、古村南夫、中山樹一郎、三宅吉博、高木廣文、金城芳秀、柳修平、河正子。個人情報と定点モニタリングについての研究。厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 特定疾患の疫学に関する研究班 平成16年度研究業績 2005:266-80.
- 32) 三宅吉博、縣俊彦、横山徹司、佐々木敏、古村南夫、中山樹一郎、田中景子、牛島佳代、岡本和士、阪本尚正、小橋元、鷺尾昌一、稲葉裕。神経線維腫症1の症例対照研究。厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 特定疾患の疫学に関する研究班 平成16年度研究業績 2005:11-20.
- 33) 縣俊彦。個人情報と神経線維腫症1定点モニタリングに関する研究。厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 神経皮膚症候群に関する調査研究班 平成16年度研究業績 2005:15-28.
- 34) 縣俊彦、高木廣文、金城芳秀、稲葉裕、黒沢美智子。複数の疫学調査から見たNF1(neurofibromatosis 1)の臨床疫学的傾向。特性。第13回日本疫学会学術総会。(福岡。2003.1)
- 35) 縣俊彦、高木廣文、金城芳秀、稲葉裕、黒沢美智子、三宅吉博。個人情報保護と疫学研究のあり方。第14回日本疫学会学術総会。(山形。2004.1)
- 36) 縣俊彦、高木廣文、金城芳秀、稲葉裕、黒沢美智子、三宅吉博。個人情報保護と疫学研究。第15回日本疫学会学術総会。(大津。2005.1)
- 37) Agata Toshihiko, Shimizu Hidesuke, Takagi Hirofumi, Hayakawa Tosaku, Ryu Shuhei, Saiki Keitiro, Kinjo Yoshihide, Inaba Yutaka, Otsuka Fujio, Niimura Michito. A study of lish nodules(LN) of NF1(neurofibromatosis 1) in Japan. Journal of AOP0(Asia Pacific Academy of Ophthalmology) 2005:20:261-2

## F. 研究発表

### 学会発表

1. 縣 俊彦、稲葉裕、黒沢美智子。保険制度の変更と患者数変化に関する研究。第69回日本民族衛生学会、東京(2005.11)第71巻付録p101

### 知的財産権の出願、取得状況

特許取得	なし
実用新案登録	なし
その他	なし

表 1. 神経線維腫症 1 : 各種年齢

性別	男			女			p
	平均	標準偏差	標本数	平均	標準偏差	標本数	
調査時年齢	36.8	20.3	63	35.4	20.1	79	0.6765
発症年齢	5.3	11.5	51	1.9	6.2	59	0.0602
初診年齢	23.0	16.1	50	21.6	14.5	61	0.6278
診断年齢	14.9	12.9	49	15.0	11.9	60	0.9616
虹彩確認年齢	32.5	19.6	14	29.7	17.5	15	0.6838

表 2. 神経線維腫症 1 : 家族歴

家族歴	男 (%)	女 (%)	合計 (%)
なし	46 (73.0)	50 (63.3)	96 (67.6)
あり	17 (27.0)	29 (36.7)	46 (32.4)
合計	63 (44.4)	79 (55.6)	142(100.0)

Fisher's-exact p = 0.2792  
Frequency Missing = 3

表 3. 神経線維腫症 1 : 結婚歴

	男 (%)	女 (%)	合計 (%)
未婚	51 (79.7)	53 (66.3)	104 (72.2)
既婚	12 (18.8)	23 (28.8)	35 (24.3)
死別	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
離別	1 (1.6)	3 (3.8)	4 (2.8)
合計	64 (44.4)	80 (55.6)	144(100.0)

$\chi^2 = 3.7643$  p = 0.2881  
Frequency Missing = 1