

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18年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 中山 樹 一 郎

平成19 (2007) 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. 神経皮膚症候群全国疫学調査による患者数推計

縣 俊彦-----8

2. 厚生労働省臨床個人票調査、全国疫学調査から見たNF 2患者の特性

縣 俊彦-----14

3. NF 1患者定点モニタリングでの臨床像、予後の把握 —途中経過—

縣 俊彦-----28

4. 結節性硬化症原因遺伝子産物ハマルチンの神経細胞における機能について

大野 耕策-----36

5. Ekerラットの脳・腎病変におけるtuberinの上・下流の信号伝達（第2報）：
Westernブロッティングによる検討

水口 雅-----39

6. 結節性硬化症：疾患モデルからヒト疾患への掛け橋

樋野 興夫 -----44

7. 結節性硬化症におけるp40 —p40の治療薬としての可能性—

片山 一朗-----49

8. 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-----58

9. 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-----61

10. 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-----	63
11. メラノサイトにおけるnon-RASシグナルのneurofibrominによる制御 古 村 南 夫-----	77
12. IAL3Bプロモーターを用いたNF 1 に対する遺伝子治療に関する研究 濱 田 雄 行-----	82
13. 神経線維腫細胞に対するtumor necrosis factor alphaの増殖能への影響に関する 研究 大 塚 藤 男-----	85
14. 音波を用いたヒト神経線維腫細胞への γ インターフェロン遺伝子の導入と 増殖抑制効果の検討 中 山 樹 一 郎-----	91
15. 神経線維腫症1型のモザイクに関する研究 中 川 秀 己-----	95
16. 神経線維腫症I型の頭部MRI画像のフォローについて 大 野 耕 策-----	100
17. 小児神経線維腫症1の脳のapparent diffusion coefficientの変化に関する研究 土 田 哲 也 -----	104
18. 中枢神経損傷に対するグリア瘢痕抑制による神経再生への可能性 吉 田 純-----	111
19. Turner症候群、Alagille症候群を合併したNF1 占 部 和 敬-----	117
20. NF1に合併したlateral thoracic meningoceleにて呼吸苦をきたした1例 吉 田 純-----	120

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
	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。これらの疾患の病態を解明するために、分子レベルでの病態把握による将来的な根治的分子治療法の開発（基礎研究）、新しい診断法や治療法の開発による各疾患への臨床応用（臨床研究）、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。当該年度はこれらの調査研究により、神経皮膚症候群の多彩な症候の分子病態の機序が徐々に明らかとなり、将来的な分子治療に向けた準備が着実に進行した。

A. 研究目的

1990年にNF1、1993年にNF2、1993年にTSC2、1997年にTSC1の原因遺伝子が明らかにされ、NF1、NF2およびTSの遺伝子機能についての研究が飛躍的に進んでいる。しかしながら、これらの疾患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、現時点では根治的治療法はなく、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、実地的な臨床応用を目指すことにある。この目的を達成するため、基礎医学研究者、臨床医、疫学研究者が一致協力して、調査・研究を行っている。

B. 研究方法

基礎研究では多彩な症候を示すNFの病態を解明するため、融合プロテオミクス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。また、超音波による新しい手法を用いてNF1細胞へIFN γ 遺伝子を導入し、腫瘍増殖抑制効果を検討した。さらに、将来的な遺伝子治療を見据えて、ヌードマウスを用いてIAL3B遺伝子を導入したオンコリティックアデノウイルスによるNF1に対する抗腫瘍効果を検討した。NF細胞に対するTNF α の作用に関する研究も行った。NF2では術後の神経再生を目標として、マウスの

脊髄損傷モデルを用いてマイクロアレイによる解析を行った。TSでは、動物モデル（Ekerラット）の脳・腎病変におけるtuberinの上・下流信号伝達をウエスタンブロッティングにて解析した。また様々な変異を持つTg・Ekerラットの作成、TS原因遺伝子産物ハマルチンの神経細胞における機能解析を行い、病因解明のための研究をすすめた。

臨床研究ではNF1、NF2の臨床調査個人票の改定、NF1の画像検査を用いた非侵襲的診断法の開発、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、NFの脊髄腫瘍の手術法の開発、TSの将来的なp40の治療薬としての可能性に関する研究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めざして研究を行った。

疫学調査研究では各疾患の患者背景を明らかにするために疫学班とも協力して全国規模の疫学調査（NF1、NF2、TS）を実施した。

本研究では、遺伝子解析研究や遺伝子治療、遺伝子診療などに伴う研究・臨床面で倫理的問題が生じる可能性があり、ガイドラインに沿った十分なinformed consentや患者の遺伝子情報の保護などの対策を行った。疫学調査、患者および家族のDNAの分析、腫瘍の遺伝子発現スクリーニング、既に他の疾患で使用されている薬剤の適応外投与や遺伝子治療などを行うに際して、その実施要綱や個人調査票、対象患者への説明文書や同意書などを作成し、事前に当該施設の倫理委員会において審査および承認を受け、文書により患者本人の同意を得た上で施行した。疫学研究に関する倫理指針、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針や各施設の倫理規定などを遵守して調査研究を行った。動物実験は各施設の実験動物取扱規約を遵守して行った。遺伝子検索に当たっては一層慎重な配慮をし「ヒト遺伝子取り扱いの指針」や本研究

班の「神経皮膚症候群遺伝子研究のガイドライン」を遵守、参考にして実施した。

C. 研究成果のまとめと結論

<基礎研究>

現在、超音波は診断のみならず治療医学として注目されており、我々は *in vitro* での超音波（新しい手法）による高率遺伝子導入システムの研究を行った。すでに我々は NF1 の神経線維腫に対してリポフェクタミンを用いて IFN γ の遺伝子導入を試み、腫瘍の抑制効果があることを報告している。

今回、より安全で *vivo* への応用可能な超音波を用いてヒト神経線維腫細胞に IFN γ の遺伝子を導入し、腫瘍増殖抑制効果を検討した。ヒト神経線維腫細胞への pEGFP-N1 の導入では、電圧出力 0.15, 0.44 W/cm² で細胞へのダメージはほとんど認めず、導入率はそれぞれ 8.5, 9.1%であった。IFN γ 遺伝子の導入では、対照群に比して増殖率が低下することが確認された。この結果により、NF1 患者の神経線維腫に対して非観血的な（外科的切除以外の）治療法の可能性が示唆された（中山）。

NF の病態発症予防・治療のための基礎的情報を得ることを目的として、NF1 蛋白質 (neurofibromin) 及び NF2 蛋白質 (Marlin) を介した腫瘍抑制メカニズムに関連した細胞内シグナルと細胞内機能を、RNA 干渉 (RNA interference: RNAi) 法、および最先端のプロテオミクスの融合的な手法を用いて生化学的、細胞生物学的に詳細に解析した。ニューロンのアクソン形成に関わる collapsin response mediator protein 2 (CRMP2) と tubulin の neurofibromin との相互作用に注目し、これらの分子の細胞内相互作用をそれぞれの

抗体を用いた免疫沈降-western blotting にて確認したところ、CRMP2 分子の非リン酸化フォームのみに特異的に 3 者が結合し、リン酸化によってこれらの結合が制御されていることが判明した。様々な手法を用いた解析により、neurofibromin は神経系細胞内において、RAS-Rho-RhoK-CRMP2 および RAS-MAPK-CDK5-GSK3- β -CRMP2 シグナルの制御、及び CRMP2-tubulin との相互作用を行うことによって、CRMP2 のリン酸化を相互制御し、アクソンの形成と伸展に関わっていることが判明した。NF1 患者における病態は neurofibromin の欠失による神経細胞分化異常に関与している可能性が考えられた（佐谷）。

IAI.3B 遺伝子は、卵巣癌胸腔転移細胞蛋白高分子量領域を抗原として作成された monoclonal 抗体を用いて卵巣癌の cDNA ライブラリーよりクローニングされた遺伝子で、その遺伝子発現およびプロモーター活性、さらにこのプロモーターを導入したオンコリティックアデノウイルス AdE3-IAI.3B は卵巣癌特異性が非常に高い。今回、NF1 細胞株において、このプロモーター活性を検討し、その AdE3-IAI.3B の NF1 に対する抗腫瘍効果を検討した。1x10⁷ 個の NF 細胞をヌードマウス皮下に移植し、AdE3-IAI.3B を 10¹⁰PFU 腫瘍内投与したところ高い抗腫瘍活性を示した。将来的な IAI.3B プロモーターを用いたオンコリティックアデノウイルスによる NF1 に対する遺伝子治療の可能性が示唆された（濱田）。

NF1 では多発する神経線維腫の発生および増殖には何らかのホルモンや増殖因子が関与していると考えられるが、現在まで神経線維腫細胞に対し増殖を促進する因子に関してはあまり検索されていない。そこで神経線維腫の増殖促進ないし抑制因子を検索する目的で各種サイトカインにて培養

神経線維腫細胞を刺激し検討した。驚くべきことに一般に細胞増殖を抑制する蛋白と考えられている TNF α が神経線維腫培養細胞に対して増殖効果があることが分かった。また、抗 TNF α receptor 抗体を投与したところ、増殖が抑制された。これらの結果はリウマチ患者等の治療で既に臨床応用されている infliximab のような抗 TNF α 薬剤による治療が神経線維腫症にも有効である可能性を示唆した (大塚)。

NF1 のカフェオレ斑は皮膚の真皮線維芽細胞や肥満細胞の異常によるメラノサイト増殖因子の分泌亢進および表皮メラノサイトの異常増殖によると考えられている。これらの機序をさらに解析するため、レンチウイルスベクターによりメラノサイトの NF1 をノックダウンしたところ、メラノサイトの増殖能は亢進したが、RAS 活性の上昇は認められなかった。Non-RAS シグナルがカフェオレ斑の形成に関与している可能性が示唆された (古村)。

NF1 に発生する神経線維腫や NF2 に発生する前庭神経鞘腫の摘出時の神経機能温存および損傷後の機能再生は大きな課題である。これまでの報告では神経再生のためには、神経や神経幹細胞などの移植、GDNF などの神経栄養因子の投与や遺伝子導入などのアプローチが基礎研究レベルで試みられている。一方、損傷後に形成されるグリア瘢痕による物理・化学的バリアによる神経再生の抑制は大きな課題である。そこで、マウス脊髄損傷後の反応性グリア形成を経時的に評価し、laser captured microdissection によって得られた組織のシグナルを 30K 遺伝子発現マイクロアレイにて解析し、その結果をもとに、グリア特異的に脂質ナノ粒子を用いて、サイトカインの一種である IFN β 遺伝子を導入した。その結果、グリア形成の顕

著な抑制とともに、神経機能および電気生理学的な改善を認めた。NF1、NF2 に合併する脳腫瘍術後に問題となるグリア瘢痕に伴う神経再生障害への解決策としての可能性が示された (吉田)。

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。本年度は TS のモデル動物である Eker ラットの脳・腎病変における tuberin の上・下流の信号伝達を、リン酸化特異的抗体を用いた Western ブロットニングにより検討した。Eker ラットの非癌部腎皮質と大脳では Akt、tuberin、mTOR、p70S6K、S6 の発現、リン酸化の変動は認められなかった。Eker ラット腎癌では Akt リン酸化低下、tuberin 発現低下、mTOR 発現上昇、S6 リン酸化上昇が見られたが、p70S6K リン酸化は増えておらず、tuberin 下流から上流への negative feedback、および p70S6K 以外の因子による S6 活性化が示唆された。つまり、mTOR と S6 の間に他の因子が介在している可能性が示唆された (水口)。

N525S 変異はパートナーである TSC1 産物との結合や mTOR 経路を抑制する活性を保持する変異であるにも関わらず、発症に関わっていると考えられている。一方、G1556S 変異に関しては、mTOR 経路を抑制する能力を失う変異であるにも関わらず、患者の症状が軽度であることが示唆されている。これらの変異を持つ導入遺伝子 (Tg) のトランスジ

ェニック・ラットの作製を進めたところ、G1556S 型変異の Tg ラットは複数個体得ることができたが、N525S 型変異に関しては胎生致死の誘発により Tg ラットを得ることができなかつた。このことから、N525S 変異体は何らかの優性的な活性を示すことが予想され、その優性的な活性が TSC 発症に関わっている可能性が考えられた（樋野）。

TS 原因遺伝子産物ハマルチンの培養神経細胞における機能について解析した。培養神経細胞 PC12h は神経栄養因子 (NGF) 刺激による神経分化誘導に伴い、ハマルチンの発現がごくわずかに増加したのに対し、ツベリンは NGF 刺激 1 分後から顕著な発現増加が見られた。NGF による神経分化により PC12 細胞のアクチンは神経突起に集積したが、ハマルチンノックダウン細胞ではアクチン集積が亢進し、ツベリンノックダウン細胞では抑制された。また、ハマルチンの神経細胞内の結合蛋白質として同定した NADE (p75NTR-associated cell death executor) は、ハマルチンノックダウン細胞では発現が減少し、NGF 刺激によるアポトーシスが抑制された。これらの結果は TS 脳病変における神経細胞の分化異常との関連性や TSC1/TSC2 は複合体を形成し、mTOR 経路に関与しているものの、機能的な差異が存在することを示唆した（大野）。

<臨床研究>

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、NF2 は診断されたすべての患者が医療費公費補助の対象となっている。近年神経皮膚症候群の研究班に NF1、NF2 の臨床調査個人票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 NF1 と NF2 臨床調査個人票の一部改訂を行った（中山）。

NF1 は乳児期に多発性のカフェ・オ・レ斑を指摘され小児科を受診することが多いが、乳児期には NIH の診断基準 7 項目の中では家族歴以外の所見を認めることは少なく、家族歴がなければ NF1 と診断できないことが多い。そこで、NF1 に特徴的な頭部 MRI 所見である UBO (unidentified bright objects) を診断基準に加えた場合の NF1 の診断率の変化について検討した結果、1 歳以降で検査を施行することで NF1 の補助診断としての有用性が示唆された（大野）。

NF1 の患者 18 例の拡散強調画像を撮像し、apparent diffusion coefficient (ADC) を測定し、コントロール群の値と比較した。橋、両側中小脳脚、大脳脚、淡蒼球、視床、前頭葉白質の ADC を測定したところ、中小脳脚、淡蒼球、視床では NF1 群がコントロール群に比し有意に高値を示したが、橋、大脳脚、前頭葉白質では両群間に有意差はなかった。NF1 では、T2 強調画像や T1 強調画像では異常所見を示さない症例でも ADC 値が上昇している例があり、ADC 値上昇の理由は組織学的に証明されてはいないが、NF1 症例の脳組織学的変化の指標の一つになりうることを示唆された（土田）。

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ケースが多い。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、昨年に引き続いて、偽関節部骨癒合判定装置の開発を行った。本年度は測定部位の形状に適したプローブと下肢の保持具の開発

を行った。今後も NF1 患者への臨床応用を目指して開発を続ける（中村）。

NF1 のモザイクに関する詳細な検討を行った結果、モザイクにおいても低い確率ではあるが、遺伝する可能性があり、その遺伝相談などに注意が必要であることが示された（中川）。

NF は種々の脊椎病変を合併することが知られている。今回脊髄の神経腫瘍に対して新しい手術法（Transverse placement laminoplasty）を開発し、術後成績を検討した。その結果、本法は平均術後出血量が有意に少なく、侵襲の少ない有用な手術法であり、術後の後彎変形予防にも有用であると考えられた（内藤）。

TS 患者のリンパ球において p40 の検討を行った。その結果、患者 59 人中 30 人にリンパ球 p40 の著明な減少が認められ、これは、正常人における減少 19 人中の 2 人に比して優位に多かった。TS 患者ではアポトーシスに関連する p40 の減少を認め、将来的な p40 の治療薬としての可能性が示唆された（片山）。

<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した。1 次調査の結果をもとに患者数（年間推計受療者数）の推計を行ったところ、NF1：5700、NF2：600、TS：1900 であり、前回の調査と比較して NF2 患者が増加していた。今後も 2 次調査を継続する予定である。また、全国調査の結果から、NF1 の定点モニタリング施設選定作

業をすすめている。さらに NF2 では全国疫学調査の結果と厚生労働省臨床調査個人票をもとに患者特性の解析を行ったところ、NF2 が現時点では治療を施行したとしても進行性で治癒の可能性が低いことが示された（縣）。

D & E. 考察および結論

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融合プロテオミクスによる関連蛋白質の機能解析、Eker ラットを用いた研究などにより、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さらに明らかとなった。また、新しい手法を用いた IFN γ 遺伝子導入による neurofibroma の非観血的治療の可能性、IAI. 3B 遺伝子を用いた将来的な NF1 の遺伝子治療の可能性、NF1 の抗 TNF α 抗体による治療の可能性など新治療法開発に向けた準備が着実に進行した。NF2 の脳腫瘍術後の神経再生の可能性についても新たな知見が得られた。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も順調にすすんでおり、小児 NF1 における非侵襲的な画像診断や脊髄腫瘍の新技术法についての報告もなされた。TS においても将来的な p40 を用いた治療の可能性など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大きな進展が見られた。また、疫学調査研究においては患者特性を把握するため大規模全国調査を実施しており、患者の QOL を重視した治療を行う上での活用が期待できる。さらに、当該年度は NF1、NF2 の臨床調査個人票の一部改正を行っており、今後の患者認定や行政上の貢献が期待できる。

神経皮膚症候群の原因遺伝子はいずれも関連蛋白質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、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思われる。

F. 健康危険情報

なし

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

神経皮膚症候群全国疫学調査による患者数推計

分担研究者 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

NF1（神経線維腫症1）、NF2（神経線維腫症2）、結節性硬化症（TSC、プリングル病）の患者数推計のため全国調査を実施した。診断基準、重症度分類を準備し、郵送法により、2005年1年間の患者数を調査した。（1次調査、2006年1月の予定、若干の遅れあり）対象は皮膚科、小児科、整形外科、形成外科など9診療科である。

母集団数は20689、対象診療科数6345、回答診療科4183、報告患者数NF1：3000、NF2：300、TSC：850であった。

推計患者数（年間推計受療者数）はNF1：5700（95%CI：6200-5200）、NF2：600（同：770-460）、TSC：1900（同：2200-1600）であった。1994年調査では推計患者数（年間推計受療者数）はNF1：6000（95%CI：6600-5400）、NF2：340（同：410-270）、TSC：2100（同：2400-1800）であったのに比べるとNF2の患者が増加している。

今回の調査は年単位の調査であるため、数年に1回しか受診しない患者は漏れている可能性が高く、実際の患者数はもっと多いものと考えられる。また、今回は診療所が対象になっていない、概数調査なので重複率が算定できない等の問題もあり、2次（臨床疫学）調査や他の調査も参考に入れ、より正確な数字を検討していきたい。

松平 透、清水英佑

東京慈恵会医科大学環境保健医学

吉田雄一、中山樹一郎

福岡大学医学部皮膚科

金城芳秀 沖縄県立看護大学

黒沢美智子、稲葉 裕

順天堂大学衛生学

柳 修平 東京女子医科大学大学院

新村真人 東京慈恵会医科大学皮膚科

大塚藤男 筑波大学皮膚科

西川浩昭 日本赤十字豊田看護大学

柴崎智美、永井正規

埼玉医科大学公衆衛生学

中村好一、渡邊 至

自治医科大学公衆衛生学

金田眞理 大阪大学大学院医学研究科分子病
態医学皮膚科

斎藤 清、吉田 純

名古屋大学医学部脳神経外科

A. 研究目的

NF1（神経線維腫症1）は皮膚神経線維腫、カフェ・オ・レ斑、虹彩小結節、脳脊髄腫瘍、骨変化など多彩症候を特徴とする常染色体性優性遺伝性疾患で、1990年にはその遺伝子がクローニングされ、17q11.2に座位していることが確認されている。また、NF2（神経線維腫症2）は両側に発生する聴神経鞘腫（前庭神経鞘腫）を主徴とし、その他の神経系腫瘍や皮膚病変・眼病変を呈する常染色体優性の遺伝性疾患である。結節性硬化症（TSC、プリングル病）は、全身に過誤腫（良性腫瘍）ができる。主に皮膚と神経系に異常がみられ、皮膚に母斑がみられる常染色体性の

優性遺伝性疾患である。

本症の疫学調査は諸外国でも実施され、わが国でも2度の全国疫学調査が実施され、患者像が明らかにされ、患者調査などからも患者数の推計がなされている。前回は1994-5年に全国疫学調査が実施されたが、10年を経た今日、診断、治療法も大きく変化を遂げ、疫学像も変化していると推測されるので、その概要を把握するため3回目の疫学調査を実施することとした。その一環として今回は1次調査の結果から患者数を推計する。

B. 研究方法

調査方法は前回の調査に準じる。対象は全病院中の表1に示す9診療科とする。診断基準、重症度分類を準備し、郵送法により、2005年1年間の患者数を調査し（1次調査、2006年1月）、次に各患者の情報を収集する（2次調査、1次調査終了後）。患者情報とは姓名（イニシャル）、生年月日、住所、家族歴、家系図、受療状況、経過、臨床症状（皮膚病変、中枢神経病変、整形外科的病変、眼病変、腎病変）などである。

臨床調査項目は臨床班員と相談の上、調査票を作成した。そしてその適否も含めた調査全般について、自治医科大学倫理審査委員会で承認を得た上、実施した。

1次調査（はがき調査）は全国の病院のうち、皮膚科、小児科、整形外科、形成外科などのある病院を病床数などにより、規模等を8区分した。そして、そこから一定の基準で対象診療科を抽出し（—99床：約5%、100—199床：約10%、200—299床：約20%、300—399床：約40%、400—499床：約80%、500床以上、大学病院、特別（研究班員）：ほぼ100%）、調査対象とした（表

1)。患者推計は多項超幾何分布（図1）により行った。

本来の予定は

1月 1次調査票発送・回収 患者ありの施設へ
2次調査票発送

2月 1次調査票締切4月 2次調査票締切 入力

6月 2次調査票入力完了

であったが、実際は

5月に1次調査依頼（6月9日締め切り）

8月に1次調査督促（9月29日締め切り）

8月に2次調査依頼（9月30日締め切り）

以後、五月雨式にかえってくる1次調査結果に対し、2次調査依頼（11月末あたりが最終期限予定）という状況で進行している。

（倫理面への配慮）

患者概数調査であるので、患者個人情報には触れない。

C. 研究結果

表1に示すごとく母集団数は20689、対象診療科数6345、回答診療科4183（65.9%）で、NF1患者あり919（22.0%）、NF2患者あり170（4.1%）、TSC患者あり402（9.6%）であった。8層9診療科あるが、5科該当なしの部分があった。

また、表2に報告患者数を示す。その数はNF1：3040、NF2：303、TSC：849であった。

推計患者数（年間推計受療者数）はNF1：5700（95%CI：6200-5200）、NF2：600（同：770-460）、TSC：1900（同：2200-1600）であった。

また、表3には、NF1の報告数の多い地域、診

療科を示す。

D. 考察

1994年調査では推計患者数（年間推計受療者数）はNF1：6000（95%CI：6600-5400）、NF2：340（同：410-270）、TSC：2100（同：2400-1800）であったのに比べるとNF2の患者が増加している。

また難病情報センターHPによれば、患者数はNF1：4万人、TSC：1.5万人とされている。

今回の調査は年単位の調査であるため、数年に1回しか受診しない患者は漏れている可能性が高く、実際の患者数はもっと多いものと考えられる。また、今回は診療所が対象になっていない、概数調査なので重複率が算定できない等の問題もあり、2次（臨床疫学）調査や他の調査も参考に入れ、より正確な数字を検討していきたい。

また、各疾患の2次調査は現在進行中であるので、それらについては次回報告したい。

E. 結論

神経皮膚症候群に関し、全国疫学調査を実施した。1次調査の結果から患者数を推計すると、推計患者数（年間推計受療者数）はNF1：5700（95%CI：6200-5200）、NF2：600（同：770-460）、TSC：1900（同：2200-1600）であった。

F. 研究発表

学会発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表

- 1) Toshihiko Agata, Hidesuke Shimizu, Hirofumi Takagi, Yutaka Inaba, Akiko Tamakoshi, Michihito Niimura, A STUDY OF LISCH NODULES (LN) AND NEUROFIBROMATOSIS 1 IN JAPAN. 17th International Congress of eye research. Buenos Aires Alzentin. 2006.10 95-6
- 2) 縣 俊彦、稲葉裕、黒沢美智子. 神経線維腫症 2 公費負担対象者の特性. 第 71 回日本民族衛生学会、那覇(2006.11)第 72 巻付録 p114-5
- 3) 縣 俊彦、稲葉裕、黒沢美智子. 2つの全国規模調査から見た神経線維腫症 II 型患者の特性. 第 17 回日本疫学会学術総会. (広島 2007. 1)

G. 知的財産権の出願、取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

表1. 診療科別疾患別集計 (8 * 9 - 5 = 67分類)

	全診療科数	対象数	返送あり	NF1	NF2	TSC
				患者あり	患者あり	患者あり
1.精神科	1308	551	312	18	1	22
2.神経内科	1461	518	339	57	5	49
3.小児科	3047	830	577	178	6	162
4.脳神経外科	2222	728	463	106	86	44
5.整形外科	4697	980	563	109	15	5
6.形成外科	885	382	250	134	9	23
7.眼科	2364	798	523	70	7	30
8.耳鼻咽喉科	2021	764	535	35	30	3
9.皮膚科	2684	794	621	212	11	64
9診療科計	20689	6345	4183	919	170	402
回収率、患者あり率			65.9	22.0	4.1	9.6
			%	%	%	%

表2. 1次調査 (はがき調査) からの報告数
(回収率66%)

	全体	対象	返送	報告数		
				NF1	NF2	TSC
1.精神科	1308	551	312	27	1	26
2.神経内科	1461	518	339	83	5	62
3.小児科	3047	830	577	548	10	473
4.脳神経外科	2222	728	463	215	174	61
5.整形外科	4697	980	563	313	24	5
6.形成外科	885	382	250	457	9	30
7.眼科	2364	798	523	205	10	46
8.耳鼻咽喉科	2021	764	535	39	47	3
9.皮膚科	2684	794	621	1153	23	143
総計	20689	6345	4183	3040	303	849

表 3. NF1 報告数 15 名以上の診療科

診療科	地域	規模	男	女	合計
整形外科	新潟	7	7	8	15
整形外科	愛知	7	8	7	15
形成外科	京都	7	3	12	15
皮膚科	岐阜	7	11	4	15
皮膚科	大阪	7	6	9	15
皮膚科	長崎	7	8	7	15
小児科	栃木	7	11	6	17
整形外科	東京	7	6	11	17
形成外科	愛知	7	6	11	17
皮膚科	愛知	7	8	11	19
皮膚科・レーザー	東京	7	10	10	20
皮膚科	鹿児島	7	7	15	22
整形外科	宮崎	7	13	10	23
小児科	東京	7	10	15	25
脳神経外科	埼玉	3	15	12	27
形成外科	東京	7	15	16	31
皮膚科・美容	福岡	7	11	23	34
小児科	東京	7	19	18	37
皮膚科	大阪	7	26	41	67
眼科	埼玉	9	35	33	68
皮膚科	埼玉	7	39	57	96
皮膚科	東京	7	108	108	216

図 1. 多項超幾何分布による患者推計数と分散

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

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

N_i : 患者数 i の回収機関数

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

厚生労働省臨床個人票調査、全国疫学調査から見たNF2患者の特性

分担研究者 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

神経線維腫症第2型：Neurofibromatosis type2:NF2とは両側の聴神経に腫瘍（神経鞘腫）ができる疾患である。NF2は常染色体優性遺伝で、染色体22番の遺伝子異常に基づくもので、男女差はなく、放置すれば腫瘍が増大し、死に至る者も多い。本疾患はNF2として、その疾患概念が確立されて日が浅い。今回初めて全国疫学調査、臨床個人票調査が実施されたので、NF2の臨床疫学的特徴を明らかにする

全国疫学調査は全国の病院のうち、脳神経外科など、一定の基準で抽出し8700診療科を調査対象とした。過去1年間のNF2の性別受診者数を郵送法により調査した。回収率は58%で、臨床疫学調査で77名の患者が把握された。また、臨床個人票調査では平成10、11年のNF2患者の臨床個人票103名分を分析した。

この患者について、診断、家族歴、結婚歴、子供の有無、受療状況（1.主に入院 2.主に通院など）、社会生活（1.社会生活可能 2.困難）、経過（最近1年間）（1.軽快 2.不変、など）、医療費公費負担の有無や、臨床症状として、1.皮膚病変（1.カフェ・オ・レ斑 2.神経鞘腫 3.神経線維腫 など）、2.頭蓋内、脊椎内腫瘍（1.聴神経腫瘍、2.髄膜腫（単・多）（頭蓋内・脊椎内）など）、3.眼病変（若年性白内障）に関し、性別の臨床疫学像、治療前後での変化について検討した。

全国疫学調査ではNF2患者男44名、女33名、臨床個人票調査ではNF2患者男49名、女54名が分析対象となった。全国疫学調査では性と各種年齢（発症、初診年齢等）、家族歴、診断、結婚歴、子供有無、治療費公費負担、受療状況、社会生活、経過については、いずれの項目にも性差は見られないが、診断：確実、子供：ありの割合は、女に高い傾向が見られた。経過からは本疾患が進行性であることが判断できた。性と臨床症状については、性差はなかったが、神経鞘腫：ありは男に高い傾向、聴神経腫瘍：左：ありが女に高い傾向が見られた。性と臨床像（治療前、治療、治療後、治療後：術前との比較）については、いずれの項目も性差は見られなかった。臨床像：治療前後の症状の変化では、治療前後で、症状なし→ありへ変化した者の方が、あり→なしへ変化した者より高率で