

200834046A

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

平成20年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 大塚 藤 男

平成21（2009）年3月

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

平成20年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 大塚 藤 男

平成21（2009）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

大塚藤男	1
------	---

II. 分担研究報告

1. 神経線維腫症 1 (NF1) 全国調査成績	
縣 俊彦	7
2. 結節性硬化症 (TSC) 全国調査成績	
縣 俊彦	13
3. NF1 患者定点モニタリングでの臨床像、予後の把握 - 対象施設選定 -	
縣 俊彦	19
4. 臨床個人票から見た神経線維腫症 2 (NF2) 公費患者の 1998 年から 2007 年への変遷	
縣 俊彦	25
5. 神経線維腫症 1 型における血中 IgE およびヒスタミンに関する研究	
吉田雄一	31
6. 神経線維腫における melanogenic factor の発現に関する研究	
川内康弘	35
7. NF-1 ノックダウンメラノサイトにおける増殖シグナルの検討	
古村南夫	39
8. NF1 遺伝子産物の細胞内シグナル解析と腫瘍形成機序の研究	
佐谷秀行	43
9. 幼児に生じた神経線維腫の形成に肥満細胞が及ぼす影響に関する研究	
中山樹一郎	47
10. Neurofibromatosis1 の Nodular plexiform neurofibroma をめぐって	
倉持 朗	53
11. 神経線維腫症 1 患者に生じる腫瘍の拡散強調画像による評価	
中川秀己	55

12. 神経皮膚症候群に関する研究 大西五三男	59
13. 脳腫瘍幹細胞の起源：エピジェネティクス解析 齋藤 清	63
14. 脳室拡大を伴わない脳脊髄液吸収障害のために 視力障害を来した NF2 の 1 例 齋藤 清	69
15. 聴神経腫瘍症例に占める神経線維腫症例に関する調査研究 原 晃	73
16. 神経皮膚症候群に関する調査研究 樋野興夫	75
17. 結節性硬化症における皮質結節形成機序－モデル動物を用いた研究－ 水口 雅	77
18. 結節性硬化症と神経細胞の分化異常について 大野耕策	79
19. 阪大病院皮膚科でフォロー中の結節性硬化症の患者 100 人の特徴 －新しい治療法の必要性の検討－ 片山一朗	81
20. Tuberous sclerosis complex (TSC) の Facial angiofibroma に対する 剥削術・雪状炭酸圧抵併用療法 倉持 朗	87
21. 色素性乾皮症の現状把握：患者把握とその解析の調査研究 錦織千佳子	95
22. 色素性乾皮症の診断に向けた分子細胞生物学的検討 菅澤 薫	99
23. 神経皮膚症候群に関する調査研究 森脇真一	103

24. 「色素性乾皮症やコケイン症候群における ヌクレオチド除去修復、転写の異常」に関する研究 田中亀代次.....	107
25. 神経皮膚症候群に関する調査研究 色素性乾皮症の神経障害に関する臨床神経病理学的研究 林 雅晴.....	111
26. A 群色素性乾皮症の中樞神経病変に対する MRI を用いた定量的評価 苅田典生.....	113
Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表.....	115

神経皮膚症候群に関する調査研究班

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研究代表者	大塚 藤男	筑波大学大学院人間総合科学研究科 皮膚病態医学分野	教授
研究分担者	中山樹一郎	福岡大学医学部皮膚科	教授
	佐谷 秀行	慶応義塾大学医学部先端医科学研究所 遺伝子制御研究部門	教授
	倉持 朗	埼玉医科大学医学部皮膚科	教授
	中川 秀己	東京慈恵会医科大学皮膚科	教授
	川内 康弘	筑波大学大学院人間総合科学研究科 皮膚病態医学分野	准教授
	大西五三男	東京大学医学部附属病院整形外科・脊椎外科	講師
	齋藤 清	名古屋大学大学院医学系研究科脳神経外科	准教授
	古村 南夫	鳥根大学医学部皮膚科	准教授
	吉田 雄一	鳥取大学医学部皮膚科	准教授
	樋野 興夫	順天堂大学医学部病理・腫瘍学	教授
	片山 一朗	大阪大学大学院医学系研究科皮膚科	教授
	大野 耕策	鳥取大学医学部脳神経小児科	教授
	水口 雅	東京大学大学院医学系研究科発達医科学	教授
	縣 俊彦	東京慈恵会医科大学環境保健医学	准教授
	錦織千佳子	神戸大学大学院医学系研究科皮膚科	教授
	森脇 真一	大阪医科大学皮膚科	准教授
	林 雅晴	東京都神経科学総合研究所臨床神経病理	副参事研究員
	苅田 典生	神戸大学大学院医学系研究科神経内科	准教授
	田中亀代次	大阪大学大学院生命機能研究科	教授
	菅澤 薫	神戸大学バイオシグナル研究センター	教授
研究協力者	原 晃	筑波大学大学院人間総合科学研究科 聴覚平衡機能制御医学分野	教授
	坂根 正孝	筑波大学大学院人間総合科学研究科 運動器系制御医学分野	講師
事務局	大塚 藤男	筑波大学大学院人間総合科学研究科 皮膚病態医学分野 〒305-8575 茨城県つくば市天王台 1-1-1 Tel: 029-853-3128 Fax: 029-853-3217	教授

I. 總括研究報告

神経皮膚症候群に関する調査研究

研究代表者 大塚藤男 筑波大学大学院人間総合科学研究科（医学）
皮膚病態医学教授

研究要旨

神経皮膚症候群は皮膚と神経系に腫瘍性病変を生じる遺伝性症候群であり、神経線維腫症 1 (NF1)、神経線維腫症 2 (NF2) および結節性硬化症 (TS) がその主要疾患である。本研究班では、これら 3 主要疾患に高発癌性遺伝性疾患である色素性乾皮症 (XP) を加えた 4 疾患を対象疾患として調査研究を行っている。臨床研究として、これらの疾患の病態の解明、新規診断法、治療法の開発、基礎研究として分子レベルでの病態解明、根治的分子治療法の開発、大規模疫学調査を行い全国レベルでの 4 疾患の実態把握を目標としている。本年度は、神経皮膚症候群の多彩な病態の分子レベルでの解明が昨年度に引き続いて進捗し、対象疾患に対するさらなる病態解明、診断法、治療法の確立に向けた準備が進行した。

A. 研究目的

1990 年代に神経線維腫症 1 (NF1)、神経線維腫症 2 (NF2)、結節性硬化症 (TS)、色素性乾皮症 (XP) 各亜群の原因遺伝子がクローニングされ、それぞれの遺伝子の生化学的機能に関する研究は飛躍的に進み、各疾患の病態に対する理解も格段に進歩している。しかしながら、まだ各疾患の病態が明らかにされたとは言い難く、特に治療は対症療法のレベルにとどまっており、根本的治療法の開発にはほど遠い状況で、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。本調査研究の目的は、各対象疾患の疫学、病態を明らかにし、新しい疾患診断法、治療法を開発することを目的とする。

B. 研究方法

<NF1, NF2, TS>

1. 基礎的研究（新しい治療法の開発に関連する病態研究）

神経線維腫の病理組織をさまざまな上皮マーカーおよび間葉系マーカーにより染色することにより、神経線維腫と上皮間葉転換の関連について検討を行った。さらにニューロフィブロミンの発現を抑制

することが細胞の間葉系性質を増強させるか否かについて検討した。

表皮メラノサイトに作用して melanogenesis を亢進させる因子として一般に① SCF/KIT 系、② エンドセリン (ET) 系、③ α メラノサイト刺激ホルモン (α MSH) 系、④ WNT/Frizzled 系が知られており、NF1 患者に生じた神経線維腫における SCF、ET、 α MSH (POMC)、WNT の mRNA レベルでの発現を RT-PCR 法を用いて検索した。

神経膠芽腫の臨床検体から neurosphere 法でグリオーマ幹細胞を樹立し、cDNA array (40K)、promoter methylation array, Polycomb complex による ChIP on Chip によって網羅的に解析し、可逆的なエピジェネティクスの変化を検索した。

培養ヒト皮膚メラノサイトの NF-1 をレンチウイルス miR RNAi にてノックダウンし、その細胞内シグナルを解析することによってカフェオレ斑の分子レベルでの発症メカニズムの一部を解明した。

Tsc2 欠失マウス腎腫瘍細胞株に野生型 tuberin の発現系を導入することにより、mTOR 経路が抑制されること、ヌードマウスにおける造腫瘍能が著しく抑制されることを見出していることから、野生型との表現型との比較から機能的差異の手がかりを得

ることを目的として、G1556S 変異、N525S 変異を導入した Tsc2 欠失腎腫瘍細胞の樹立を試みた。

結節性硬化症原因遺伝子産物ハマルチンと MAT1 の相互作用について、培養神経細胞を用い細胞周期と神経分化における機能を解析した。

2. 臨床研究（既存の治療法の改良による各疾患への応用等の研究）

小児の多発する神経線維腫については頻度が少なく、治療指針が示されておらず、今回1歳から多発した神経線維腫症例について病理組織学的に検討した。

先天性脛骨偽関節症において、偽関節部の骨癒合判定を可能とする診断装置を開発した。

結節性の病変を生じた NF1 患者で DWI を術前に施行し、切除標本を病理学的に検討した 10 症例について MRI で評価した。

神経線維腫症 1 型 (NF1) において血中の IgE とヒスタミン濃度を測定して、臨床症状との相関関係を検討した。

2003 年から 2008 年の 5 年間に大阪大皮膚科でフォローされた結節性硬化症の患者 131 人のうち、種々の検査が施行されている患者 100 名について、痙攣発作、精神発達遅滞、皮膚症状、肺症状、腎症状の頻度、及び遺伝子型について調べ、その特徴を分析した。

1988 年 4 月から 2008 年 3 月までに筑波大耳鼻科を受診した聴神経腫瘍症例について、初診時における神経線維腫症の診断の有無、診断に至った経緯を retrospective に検討した。

3. 疫学調査研究

NF1、TS について全国疫学調査を行った。NF1 の定点モニタリング調査を行った。NF2 公費患者の約 10 年の動向を 1998 年と 2007 年の資料と比較した。

色素性乾皮症 (XP) の患者数、相補性群の分布などの現状を把握するための一次調査を行った。

原因不明の XP 神経症状との関連が示唆されている酸化 DNA 損傷の修復能を細胞レベルで解析した。

XPA における中枢神経病変について、3D-MRI 画像と拡散テンソル画像を用いて定量的評価を行い、臨床症状や末梢神経伝導検査結果と比較検討した。

ヌクレオチド除去修復 (nucleotide excision repair: NER) 機構に異常を持つ色素性乾皮症、コケイン症

候群、紫外線高感受性症候群の原因遺伝子産物の機能解析や、その欠損による分子病態の解析を行った。

XP 相補性群の実態把握に寄与する目的で、患者細胞における XPC 遺伝子の突然変異を DNA 塩基配列レベルで同定するためのシステムを構築した。

C. 研究結果

<NF1, NF2, TS>

1. 基礎研究（分子レベルでの病院・病態の解明）

NF1 遺伝子産物の細胞内シグナル解析と腫瘍形成機序の研究

臨床サンプルおよび NF1 患者から樹立したシェワン細胞を用いた解析により、EMT を誘導する主たる転写因子である Snail の発現が有意に上昇していることを見出した。また、mRNA レベルでも Slug、Snail、Twist、Zeb1、Zeb2 など EMT 関連転写因子の発現上昇がみられた。さらに上皮性細胞において NF1 の発現を抑制することで、これらの転写因子の上昇が確認でき、NF1 遺伝子の機能不全と EMT の誘導が直接関連していることを見出した。(佐谷)

神経線維腫における melanogenic factor の発現に関する研究

神経線維腫では SCF、ET、POMC、WNT のいずれの発現も確認され、特に ET-1、POMC、WNT の発現はコントロール (HaCAT 細胞) に比べて有意に増加していた。これらの結果から、神経線維腫が多発する NF1 患者では、melanogenic factor 産生が増加し、全身的な melanogenesis が亢進している可能性が示唆された。(川内)

脳腫瘍幹細胞の起源：エピジェネティクス解析

神経膠芽腫の臨床検体を検討したところ、発生分化に関わる重要な遺伝子発現がエピジェネティックな制御を受けており、Polycomb complex を阻害する RNA 干渉法や小分子化合物によって、グリオーマ幹細胞から腫瘍細胞への分化が抑制され、NOD-SCID マウス脳への腫瘍形成能を失った。これらのことから腫瘍細胞においてエピジェネティクスによる遺伝子発現制御の破綻が観察され、腫瘍塊を形成する細胞集合の中には異なるエピジェネティックな状態にある細胞が存在することを鑑みると、がん幹細胞の自己複製による維持とがん細胞への分化誘導の制御にはエピジェネティクスが重要な役割を果たし

ていることが推測された。(斎藤)

NF-1 ノックダウンメラノサイトにおける増殖シグナルの検討

NF1 ノックダウンヒトメラノサイトでは、neurofibromin の non-Ras function の低下によって cAMP シグナルが抑制されている。NF1 ノックダウンによる持続的な cAMP シグナル低下は PARs (protease activated receptors) の発現を誘導し、さらに PARs 活性化により cAMP シグナルの下流で細胞増殖を引き起こす転写因子 TFEB/TFE3 の発現の発現が上昇することが明らかになった。その結果、NF1 ノックダウンにより転写因子 TFEB/TFE3 の発現が亢進している状態で、メラノサイト刺激ホルモン (MSH) 等で一過性に cAMP シグナルが活性化されると、メラノサイトの細胞増殖シグナルが過剰に伝達されることが示唆された。NF1 の真皮で増加する mast cell 由来の tryptase は表皮メラノサイトの PAR-2 を介して TFE3 や TFEB の発現を誘導し、表皮メラノサイトの異常増殖からカフェオレ斑形成に関与する可能性が推察される。(古村)

神経皮膚症候群 (TS) に関する調査研究

Tsc2 欠失マウス腎腫瘍細胞株に野生型 tuberin の発現系を導入することにより、mTOR 経路が抑制されること、ヌードマウスにおける造腫瘍能が著しく抑制されることを見出していることから野生型との表現型との比較から機能的差異の手がかりを得ることを目的として、G1556S 変異、N525S 変異を導入した Tsc2 欠失腎腫瘍細胞の樹立を試みた。G1556S 型変異 tuberin 発現細胞は樹立に成功したものの、これまでのところ N525S 型変異については安定に発現する細胞株を得ることに成功していない。このことは昨年報告した N525S 変異による胎生致死と関連するものと考えられる。G1556S 変異に関しては、昨年報告したリン酸化の低下が再確認された。通常の培養条件下ではこれまでのところ野生型 tuberin 発現細胞と G1556S 型 tuberin 発現細胞の間で著しい増殖速度の変化等を見出していない。(樋野)

結節性硬化症と神経細胞の分化異常について

結節性硬化症原因遺伝子産物ハマルチンと MAT1 の相互作用について、培養神経細胞を用い細胞周期と神経分化における機能解析を行った。培養神経細胞はレチノイン酸刺激により細胞周期を G1 期で停

止し、細胞分裂を停止し、神経分化が誘導された。この時 MAT1 は CAK 複合体から解離し、ユビキチン化により分解された。一方、TSC1 siRNA でハマルチンの発現を抑制した細胞では、レチノイン酸刺激による細胞分裂、細胞周期の停止、MAT1 のユビキチン化がそれぞれ抑制された。以上の結果より、ハマルチンは MAT1 のユビキチン化を介した CAK 複合体の細胞周期および神経分化の制御に重要な機能を持つことを示唆する。(大野)

結節性硬化症における皮質結節形成機序—モデル動物を用いた研究—

結節性硬化症の大脳皮質結節の形成機序を解明する目的で、Tsc1/Tsc2 トランスヘテロ接合体マウスを作成し、18 月齢で脳の病理を観察した。結節性硬化症類似の脳病変は形成されなかった。体細胞変異により Tsc1+/-Tsc2+/- となった神経系細胞が皮質結節の異常巨大細胞になるという仮説は立証されなかった。(水口)

2. 臨床研究 (早期診断・新治療の開発)

幼児に生じた神経線維腫の形成に肥満細胞が及ぼす影響に関する研究

幼児期に神経線維腫が多発する記載はあるものの稀で、病理組織学的に一般的な皮膚の神経線維腫と比較して検討したところ、小児 NF は成人の NF と比較して肥満細胞の数が非常に多いことが示された。(中山)

先天性脛骨偽関節症において、偽関節部の骨癒合判定を可能とする診断装置の開発

先天性脛骨偽関節症の測定において、骨幹端部の狭小した部位での計測を可能にする小型プローブとより高精度な計測を可能とする固定治具が必要であった。新たに開発した骨計測用プローブでは既存のプローブと遜色のない精度で狭小部位での計測が可能で可能であり、下肢固定治具においては支持部位の局所化によっても荷重に対し安定した固定性を有していた。先天性脛骨偽関節測定用に新たなプローブと下肢固定治具の開発を行い、これらが偽関節部の剛性測定における要求を満たしていることを明らかにした。(大西)

TSC の Facial angiofibroma に対する剥削術・雪状炭酸圧抵併用療法

従来の皮膚剥削術と液体窒素冷凍凝固術の両者を

取り入れた変法で、リード万能グラインダー G1000 とダイヤモンドバーによる皮膚剥削術を行った後、直ちにドライアイス塊での圧抵を併用する方法である。自験例では、皮膚剥削術単独より遥かに勝る効果が、最長 16 年間継続して得られており、Facial angiofibroma に対する有効な治療法となるものと考えた。(倉持)

NF1 の Nodular plexiform neurofibroma をめぐって
今回、nodular plexiform neurofibroma (nodular PNF) の持つ問題点について、考察した。nodular PNF には、a) その経年的な増加、生涯進行性、のほか、b) しばしば疼痛が高度な腫瘍 (painful tumor) であること、c) intrafamilial phenotypic variation をしめす、familial case の一方として生じること、d) malignant peripheral nerve sheath tumor の発生源となること、といった、重要で特徴的な、4 つの問題点があることを示した。(倉持)

神経線維腫症 1 患者に生じる腫瘍の拡散強調画像による評価

NF1 患者に生じる腫瘍の MRI の DWI による評価と病理組織の関連性についての検討をおこなったところ、DWI で腫瘍の一部でも high b value を示した症例は、MPNST と病理学的に診断され、high b value の DWI で低信号あるいは信号の減弱を示した症例は、神経線維腫と病理学的に診断されたことにより、DWI は NF1 患者に生じる腫瘍を MRI により画像診断する際に感度、特異度ともに高値であると期待できる。(中川)

神経線維腫症 1 型における血中 IgE およびヒスタミンに関する研究

神経線維腫症 1 型 (NF1) において血中の IgE とヒスタミン濃度について測定を行い、臨床症状との相関関係を検討した。IgE は 26.7% (4/15) で上昇がみられ、これは最近の海外での報告とおおむね一致する結果であった。興味深いことに IgE の上昇がみられた例では好酸球値も高い傾向にあった。しかしながら、血中ヒスタミンについては有意な上昇はみられなかった。また今回の検討では、臨床症状との相関関係はみられなかった。神経線維腫内の mast cell やヒスタミン陽性細胞の関与については、症例数が少なく現時点での意義は不明である。(吉田)

阪大病院皮膚科でフォロー中の結節性硬化症の患者 100 人の特徴

2003 年から 2008 年の 5 年間に大阪大皮膚科でフォローされた結節性硬化症の患者 131 人のうち、種々の検査が施行されている患者 100 名について、痙攣発作、精神発達遅滞、皮膚症状、肺症状、腎症状の頻度、及び遺伝子型について調べ、その特徴を分析した。その結果以前言われていたのに比して、痙攣発作や精神発達遅滞の頻度は減少しており、逆に、腎症状や肺症状の割合が増加している事がわかった。さらにこれらの症状が患者の予後決定に重要な要因であることが示唆された。(片山)

聴神経腫瘍症例に占める神経線維腫症 I 型に関する調査研究

聴神経腫瘍 144 例中、神経線維腫症 I 型は 0 例、神経線維腫症 II 型が 10 例含まれていた。発症年齢は聴神経腫瘍全体では平均 51.8 ± 14.4 歳であったが、神経線維腫症 10 例については平均 40.6 ± 18.4 歳であった。家族発症は 1 家系 3 名であり、その他は全て孤発例であった。10 例中 8 例は、初回治療時に頭部 MRI にて両側聴神経腫瘍を認め、神経線維腫症 II 型と診断された。残り 2 例中 1 例は、一側性の聴神経腫瘍と考えられた症例で術後の経過観察中に対側の聴神経腫瘍が明らかとなり、神経線維腫症 II 型の診断に至った。他の 1 例は、一側性の聴神経腫瘍に対する治療の 11 年後に坐骨神経痛が出現し、精査の結果、多発性馬尾神経腫瘍および頸髄腫瘍等が認められ神経線維腫症 II 型の診断に至った。一側の聴神経腫瘍が先に診断され、その後に神経線維腫症と診断がつく症例は稀ではあるが、聴神経腫瘍が神経線維腫症の部分症状である可能性を心に留める必要があると考えられた。(原)

3. 疫学調査研究

神経線維腫症 1 (NF1) 全国調査成績

NF1 について、診療科別の人数は男女とも半数近くが皮膚科の患者であり、次いで小児科、形成外科の順であった。家族歴の有無では、男女とも約 3 分の 1 の者に家族歴が見られたが、男女差は見られなかった。医療費の公費負担の受給状況では、男性 41.3% 女性 36.2% で、経済的な問題が発生していることがうかがえる。男女別の受療状況では、男女とも主に通院としている者が約 8 割と最も多かった。経過では、男女とも不変とされた者が約 3 分の 2 で最も多くなっていたが、悪化者は、軽快者より多

かった。(縣)

結節性硬化症 (TSC) 全国調査成績

TSC について性・年齢別患者数は、10 歳未満、10~19 歳がともに 30% 程度見られ、小児発症が多い。診療科別患者数は、男女とも 6、7 割が小児科の患者であり、次いで皮膚科、脳外科の順であった。医療公費負担受給状況では、男性 68.7%、女性 67.1% で、日常生活に関しては「社会生活をしている」が男 78.7%、女 74.7%、「社会生活が困難」が男 19.3%、女 22.7% で、受療状況は男女とも「主に通院」が 8 割強と最も多く、次に「入院と通院」が多く、性差はなかった。臨床症状では「痙攣発作あり」が男 35.1%、女 32.7% で性差はなかった。「痙攣発作あり」の場合の「治療によるコントロール可能」は 59% 程度で、「不可能」例も多い。また、精神発達遅滞に関しては軽度 (男 29.3%、女 25.0%)、高度 (男 35.7%、女 32.5%) とともにかなり多く重要な問題である。(縣)

NF1 患者定点モニタリングでの臨床像、予後の把握

NF1 患者の大規模集積施設は 1 次調査では 15 名以上と限定すると 22 施設となった。最高では 216 名の患者が報告された。また、2 次調査の把握患者は 15 名以上の施設で考えると 296 名で、10 名以上としても 490 名である。他の研究班での状況も考慮し、大規模特定施設選定は神経皮膚症候群調査研究班臨床班員の施設が適切と判断した。(縣)

臨床個人票から見た NF2 公費患者の 1998 年から 2007 年への変遷

患者は 1998 年調査で男 49 名、女 54 名、2007 年調査で男 93 名、女 103 名で、年次間に性差は見られなかった。また、調査時、発病年齢、神経症状 score をはじめ、多くの項目で年次間の差はなかった。しかし、初診年齢、申請区分、受診状況、左右聴神経鞘腫、右三叉神経鞘腫、脊髄髄膜腫、脊髄神経膠腫、皮膚病変等は年次間に差が見られ、患者は重症化していると思われる。(縣)

<XP>

色素性乾皮症の現状把握：患者把握とその解析の調査研究

色素性乾皮症 (XP) の患者数、相補性群の分布などの現状を把握するための一次調査を行った。全国の研修指定病院皮膚科を訪れた XP 全患者数は

258 名 (89 施設)、男女比はほぼ 1、分布はほぼ全国に散らばっていた。今年度は中間群の相補性群の診断に注力し、5 例の D 群を確定した。日本人の D 群は神経症状が軽度であるが、それが遺伝子変異の差によるものの可能性が示された。マウスに子宮内エレクトロポレーション法を用いて、マウス xpa 遺伝子をノックダウンさせることにより、神経細胞の移動が阻止されることを見出した。(錦織)

XP の病態における酸化的 DNA 損傷の修復 (塩基除去修復) 機構の関与

原因不明の XP 神経症状との関連が示唆されている酸化的 DNA 損傷の修復能を細胞レベルで解析する鋭敏なシステムをローズベンガル処理 + 可視光線 (キセノンランプ) 照射したルシフェラーゼ発現ベクター含有のレポータープラスミドを細胞に遺伝子導入することで確立したが、この有用性を OGG1 ノックアウトマウス由来細胞にて確認できた。さらに重篤な XP 神経症状が必発する XPA 細胞では酸化的 DNA 損傷 (主として 8 オキソグアニン) に対する修復能が有意に低下しているという所見を確認し、この低下が XP 重症度と関連し、XPA 因子導入で回復するという現象を観察した。他群 XP 細胞でも修復能が低下する症例 (13/22) がみられたが、XP 症状との関連性は見いだせなかった。(森脇)

色素性乾皮症の神経障害に関する臨床神経病理学的研究

色素性乾皮症 (XP) の神経症状への新規治療法開発を目指して酸化ストレスと神経伝達物質代謝障害の研究を進めた。A 群 XP (XPA) 7 例、D 群 XP1 例、対照 17 例で尿中酸化ストレスマーカーを ELISA 法で定量したところ、XP 患者で脂質と DNA の酸化ストレスマーカー高値が認められた。昨年 XPA 剖検脳で知的障害に関連するアセチルコリン神経障害を指摘したが、XPA6 剖検例の前頭葉・側頭葉皮質で GABA 系抑制性介在神経の障害が見出され、XPA 患者の知的障害での GABA 作動性薬物の有用性が示唆された。(林)

A 群色素性乾皮症の中樞神経病変に対する MRI を用いた定量的評価

XPA における中樞神経病変について、3D-MRI 画像と拡散テンソル画像を用いて定量的評価を行い、臨床症状や末梢神経伝導検査結果と比較検討した。

3D-MRI 画像では、今回検討した 6 症例において、

灰白質の容積は1歳と6歳以降の症例であまり差がなく、18歳の症例では著明に低下していた。白質については、そのような著明な容積の減少は認められなかった。全脳容積については、灰白質の減少を反映して、18歳の症例では明らかな減少を認めていた。拡散テンソル画像では、FA値は脳梁では年齢とともに著明な低下を示したが、内包後脚や中小脳脚では緩やかな変化にとどまった。今回のFA値は Hermoye L.ら正常例に比較していずれも低値であった。また、中小脳脚については、以前に我々が報告した成人対照に対しても低値であった。(荻田)

色素性乾皮症やコケイン症候群におけるヌクレオチド除去修復、転写の異常に関する研究

A群XP遺伝子欠損 *Xpa* (-/-) マウスにおいて、精巢が加齢依存性に変性していくこと、自然発ガン頻度が高く種々の腫瘍が各臓器に発症することを見つければ、高頻度日光皮膚がん発症以外にも *Xpa* (-/-) マウスはXP-A患者の良いモデルになることを示唆した。UV'S患者UV'1KOはCSB遺伝子のヌル突然変異をホモ接合性を持ち、CSB蛋白質は完全に欠損していた。他方、CS徴候を示すCS-B患者では何らかの短縮CSB蛋白質が生成されていた。これらの結果から、短縮CSB蛋白質が何らかの gain-of-

functionをもち、それがCS徴候の原因になっていることが示唆された。正常型及び短縮CSB蛋白質と結合する蛋白質を同定し、その機能を短縮CSB蛋白質が阻害することを見いだした。一方、臨床的には同じUV'S徴候を示しTCR能が欠損している患者Kps3ではあるが、CSB遺伝子を始め既知のNERやTCR因子の遺伝子に突然変異を持たないことを確認した。Kps3原因遺伝子は新規TCR因子をコードしていると考えられたので、その遺伝子クローニングを試みた。(田中)

色素性乾皮症の診断に向けた分子細胞生物学的検討

色素性乾皮症(XP)の遺伝的相補性群のうち、C群とE群の原因遺伝子産物はヌクレオチド除去修復機構においてDNA損傷の認識に関わる重要な因子である。国内におけるこれらXP相補性群の実態把握に寄与する目的で、患者細胞におけるXPC遺伝子の突然変異をDNA塩基配列レベルで同定するためのシステムを構築した。また、E群の簡便な診断法の開発を目指してXPCタンパク質のユビキチン化を指標とした解析を進めている。(菅澤)

D. 健康危険情報

なし

II. 分 担 研 究 報 告

神経線維腫症 1（NF1）全国調査成績

研究分担者 縣 俊彦 東京慈恵会医科大学・環境保健医学准教授

研究要旨

神経線維腫症 1: Neurofibromatosis type 1: NF1 について、全国調査 2 次調査により情報が得られた患者数、1,301 名を分析対象とした（回収率 42.7%）。

診療科別の人数は男女とも半数近くが皮膚科の患者であり、次いで小児科、形成外科の順であった。

家族歴の有無では、男女とも約 3 分の 1 の者に家族歴が見られたが、男女差は見られなかった。

医療費の公費負担の受給状況では、男性 41.3% 女性 36.2% で、経済的な問題が発生していることがうかがえる。

男女別の受療状況では、男女とも主に通院としている者が約 8 割と最も多かった。

経過では、男女とも不変とされた者が約 3 分の 2 で最も多くなっていたが、悪化者は、軽快者より多かった。

柳澤裕之	東京慈恵会医科大学・環境保健医学
稲葉 裕、 黒沢美智子 金城芳秀 柳 修平 河 正子	順天堂大学衛生学 沖縄県立看護大、大学院 東京女子医大、大学院 東京大学、大学院ターミナル ケア学
佐伯圭一郎	大分看護情報大学、大学院、 保健情報
鳥田三恵子 西川浩昭 上原里程、中村好一 太田晶子、永井正規 中山樹一郎 新村真人 大塚藤男	大阪大学大学院医学系研究科 日本赤十字豊田看護大 自治医科大学公衆衛生学 埼玉医科大学公衆衛生学 福岡大・皮膚科 東京慈恵会医科大学皮膚科 筑波大、皮膚科

A. 研究目的

神経線維腫症 1 型（Neurofibromatosis 1, 以下 NF1 と略）は von Recklinghausen 病とも呼ばれる常染色

体優性遺伝疾患で、3,000～4,000 人に 1 人の割合で発生する。神経線維腫は、良性の末梢神経腫瘍であり、皮膚神経線維腫、カフェオレ斑と呼ばれる皮膚の色素沈着病変、腋窩など太陽に曝露されない領域の皮膚の染み、Lisch 小結節と呼ばれる虹彩の過誤および脛骨の偽関節などの特徴的な症状を有する。NF1 の原因遺伝子は 17 番染色体上に存在しており、この遺伝子を有する患者は、神経叢の神経線維腫、視神経膠腫、脳室上衣腫、髄膜腫、星状細胞腫、褐色細胞腫などの神経系腫瘍を生じるリスクが高いとされている。NF1 は 1998 年に神経線維腫症 2 型（NF2）とともに難病（治療対象疾患）に認定されている。今回、2006 年度に実施された全国調査の結果から得られた、NF1 の患者像について報告する。

B. 研究方法

1 次調査：2006 年度に NF1, NF2 および結節性硬化症の患者が受診すると思われる、眼科、形成外科、耳鼻咽喉科、小児科、神経内科、整形外科、精神科、脳神経外科、皮膚科の 9 科 20,690 診療科か

ら規模を考慮し、6,345 診療科を抽出した（抽出率 31%）。抽出した診療科に対し、2005 年に該当する患者の診療の有無について調査したところ、4,100 診療科から回答を得た（回答率 65%）。回答が得られた 4,100 診療科のうち、NF1 の患者がいるという情報が得られた診療科は 931、患者数は 3,045 名であった。

2 次調査：1 次調査で NF1 の患者がいると回答した 931 診療科に対し、該当する患者の詳細な情報に関する調査を 2006 年度に実施した。調査項目は、性、生年月日、年齢、居住地などの個人属性の他、推定発症年月日、初診年月日、診断年月日、公費負担の有無およびその種類、受療状況、家族歴の有無およびその種類、日常生活の状況、疾患の経過、臨床症状の有無および程度（カフェ・オ・レ斑、小レックリングハウゼン斑、神経線維腫、痙攣、知能低下）などである。

（倫理面への配慮）

調査票の個人情報を含めない部分の解析であるので、倫理面の問題は無い。

C. 研究結果

2 次調査により情報が得られた患者数は、1,329 名であった。記載に著しい欠落がある者を除き、1,301 名を分析対象とした（回収率 42.7%）。対象者の性・年齢別人数は、表 1 に示す通りである。

診療科別の人数を表 2 に示した。男女とも半数近くが皮膚科の患者であり、次いで小児科、形成外科の順であった。

家族歴の有無では、男女とも約 3 分の 1 の者に家族歴が見られたが、男女差は見られなかった。診断の根拠となった理由では、カフェ・オ・レ斑や多発性の神経線維腫の存在によるものが多くなっていた。

医療費の公費負担の受給状況では、男性 41.3% 女性 36.2% と男性で、公費負担の対象になってい

る者の割合が高くなっていたが、統計的に有意ではなかった。

男女別の受療状況を表 3 に示した。男女とも主に通院としている者が約 8 割と最も多く、入院と通院を繰り返しているものが続いていた。

男女別の経過を表 4 に示した。男女とも不変とされた者が約 3 分の 2 で最も多くなっていたが、悪化しているものが約 2 割存在しているのに対し、軽快としたものはごくわずかであった。

D. 考察

2006 年に実施された NF1 に関する全国調査の結果では、徐々にではあるが、患者が高齢化していることおよび、重症化が進行していることが明らかにされた。しかし、医療費の公費負担を受給している者は約 4 割に留まっており、経済的な問題が発生していることがうかがえる。

表 2 診療科別対象者数

	男性	女性	計
眼科	23 (3.8%)	24 (3.4%)	47 (3.6%)
形成外科	78 (12.9%)	116 (16.7%)	194 (14.9%)
耳鼻咽喉科	10 (1.7%)	13 (1.9%)	23 (1.8%)
小児科	94 (15.5%)	93 (13.4%)	187 (14.4%)
神経内科	18 (3.0%)	9 (1.3%)	27 (2.1%)
整形外科	47 (7.8%)	43 (6.2%)	90 (6.9%)
精神科	2 (0.3%)	5 (0.7%)	7 (0.5%)
脳神経外科	46 (7.6%)	52 (7.5%)	98 (7.5%)
皮膚科	287 (47.4%)	341 (48.9%)	628 (48.3%)
計	605	696	1,301

表 3 受療状況

	男性	女性	計
主に入院	24 (4.1%)	10 (1.5%)	34 (2.7%)
主に通院	463 (78.2%)	545 (80.7%)	1,008 (79.5%)
入院と通院	64 (10.8%)	75 (11.1%)	139 (11.0%)
転院	11 (1.9%)	12 (1.8%)	23 (1.8%)
その他	12 (2.0%)	13 (1.9%)	25 (2.0%)
不明	18 (3.0%)	20 (3.0%)	38 (3.0%)
計	592	675	1,267

$\chi^2=8.092$ $p=0.151$

表 1 性・年齢別対象者数

	男性	女性	計
10 歳未満	115 (19.3%)	144 (20.8%)	259 (20.2%)
10~19 歳	107 (18.0%)	94 (13.6%)	201 (15.6%)
20~29 歳	87 (14.6%)	127 (18.3%)	214 (16.6%)
30~39 歳	80 (13.4%)	126 (18.2%)	206 (16.0%)
40~49 歳	69 (11.6%)	56 (8.1%)	125 (9.7%)
50~59 歳	67 (11.3%)	57 (8.2%)	124 (9.6%)
60 歳以上	70 (11.8%)	89 (12.8%)	159 (12.3%)
計	595	693	1,288

表 4 経過別人数

	男性	女性	計
軽快	20 (3.5%)	19 (2.9%)	39 (3.1%)
不変	377 (65.2%)	440 (66.2%)	817 (65.9%)
徐々に悪化	116 (20.1%)	134 (20.2%)	250 (20.1%)
急速に悪化	4 (0.7%)	3 (0.5%)	7 (0.6%)
死亡	7 (1.2%)	3 (0.5%)	10 (0.8%)
不明	54 (9.3%)	64 (9.7%)	118 (9.5%)
計	578	663	1,241

$\chi^2=2.962$ $p=0.706$

E. 結論

NF1 全国調査 2 次調査により情報が得られた患者数、1,301 名を分析対象とした (回収率 42.7%)。

診療科別の人数は男女とも半数近くが皮膚科の患者であり、次いで小児科、形成外科の順であった。

家族歴の有無では、男女とも約 3 分の 1 の者に家族歴が見られたが、男女差は見られなかった。

医療費の公費負担の受給状況では、男性 41.3% 女性 36.2% で、経済的な問題が発生していることがうかがえる。

男女別の受療状況では、男女とも主に通院としていた者が約 8 割と最も多かった。

経過では、男女とも不変とされた者が約 3 分の 2 で最も多くなっていたが、悪化者は、軽快者より多かった。

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、佐野浩斎、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 : 99-104.
- 30) 縣 俊彦、清水英佑、松平 透、佐野浩斎、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 難治生疾患克服研究事業 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、佐野浩斎、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 Keiitiro, Kinjo Yoshihide, Inaba Yutaka, Otsuka Fujio, Niimura Michito. A study of lish nodules (LN) of NF1 (neurofibromatosis 1) in Japan. *Journal of AOPO (Asia Pacific Academy of Ophthalmology)* 2005; 20: 261-2
- 38) Hwangbo S, Kim J, Kim H, Kim J, Kang C, Lee H. Two separated ileal adenocarcinomas in neurofibromatosis type 1. *Yonsei Med J.* 2007 Dec 31; 48(6): 1039-42.
- 39) LinksCastori M, Majore S, Romanelli F, Didona B, Grammatico P, Zambruno G. Association of segmental neurofibromatosis 1 and oculo-auriculo-vertebral spectrum in a 24-year-old female. *Eur J Dermatol.* 2007 Dec 18; 18(1): 22-25
- 39) Farhi D, Bastuji-Garin S, Khosrotehrani K, Vidaud D, Bellane C, Revuz J, Wolkenstein P. Neurofibromatosis 1: analysis of the demand for prenatal diagnosis in a French cohort of 361 patients. *Am J Med Genet A.* 2008 Jan 15; 146(2): 159-65.

F. 健康危険情報 (該当せず)

G. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表
 - 1) 西川浩昭、縣 俊彦、稲葉 裕、黒沢美智子. 全国調査から見た神経線維腫症 1 の疫学像. 第 72 回日本民族衛生学会、横浜 (2008. 11) 第 74 巻付録 p60-1
 - 2) 縣 俊彦、西川浩昭、稲葉 裕、黒沢美智子. 全国調査から見た結節性硬化症 (TSC) の患者疫学像. 第 72 回日本民族衛生学会、横浜 (2008. 11) 第 74 巻付録 p62-3
 - 3) T Agata, H Yanagisawa, A Tamakoshi, K Saiki, Y Inaba, M Kurosawa, H Ishihara, K Kimura, K Kubo. A nation-wide chronological, epidemiological and statistical study of HMV in Japan. *epidemiological and statistical study of HMV in Japan.* 54th Respiratory Congress International, Anaheim USA 2008.12

H. 知的財産権の出願、登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

結節性硬化症（TSC）全国調査成績

研究分担者 縣 俊彦 東京慈恵会医科大学・環境保健医学准教授

研究要旨

TSC 全国調査、2 次調査により情報が得られた患者 355 名を分析対象とした（回収率 41.9%）。

性・年齢別患者数は、10 歳未満、10～19 歳がともに 30% 程度見られ、小児発症が多い。診療科別患者数は、男女とも 6,7 割が小児科の患者であり、次いで皮膚科、脳外科の順であった。

家族歴は、男 12.1%、女 17.0% で、医療公費負担受給状況では、男性 68.7%、女性 67.1% で、日常生活に関しては「社会生活をしている」が男 78.7%、女 74.7%、「社会生活が困難」が男 19.3%、女 22.7% で、受療状況は男女とも「主に通院」が 8 割強と最も多く、次に「入院と通院」が多く、性差はなかった。

経過は、不変（男 79.2%、女 68.0%）が多く性差が見られた（カテゴリー統合後）。臨床症状では「痙攣発作あり」が男 35.1%、女 32.7% で性差はなかった。「痙攣発作あり」の場合の「治療によるコントロール可能」は 59% 程度で、「不可能」例も多い。また、精神発達遅滞に関しては軽度（男 29.3%、女 25.0%）、高度（男 35.7%、女 32.5%）ともかなり多く重要な問題である。

柳澤裕之	東京慈恵会医科大学・環境保健医学
稲葉 裕、 黒沢美智子	順天堂大学衛生学
金城芳秀	沖縄県立看護大、大学院
柳 修平	東京女子医大、大学院
河 正子	東京大学、大学院ターミナルケア学
佐伯圭一郎	大分看護情報大学、大学院、保健情報
鳥田三恵子	大阪大学大学院医学系研究科
西川浩昭	日本赤十字豊田看護大
上原里程、中村好一	自治医科大学公衆衛生学
太田晶子、永井正規	埼玉医科大学公衆衛生学
中山樹一郎	福岡大・皮膚科
新村真人	東京慈恵会医科大学皮膚科
大塚藤男	筑波大、皮膚科

A. 研究目的

結節性硬化症（TSC）はプリングル病とも呼ばれ、全身に過誤腫（良性腫瘍）が生じる常染色体性優性遺伝疾患で原因遺伝子は染色体 9, 16 番に存在する。皮膚と神経系に異常がみられ、母斑症グループに属する。古くは、顔面血管線維腫、てんかん、知的障害の 3 症状（3 主徴）により確定診断してきたが、診断技術の進歩に伴い、知的障害や、痙攣発作のない軽傷例も多数確認されるようになった¹⁾⁻²⁰⁾。それに伴い、全身の種々の症状で診断されることも多くなり、臨床疫学像も変化していると推測される。今回、2006 年に実施の全国調査の結果から、TSC の患者疫学像について報告する。

B. 研究方法

1 次調査：2006 年度に NF1, NF2 および結節性硬化症の患者が受診する可能性の高い眼科、形成外科、耳鼻咽喉科、小児科、神経内科、整形外科、精