

家族歴

班員施設では、その他の施設に比べ、家族歴ありの割合が低い。班員施設は専門医療機関であるため、重症患者が多く、家族歴がなかったため医療機関を受診するのが遅れたと思われる。(表4)

受療状況

班員施設では重症例が多いにもかかわらず、入院する者の割合は低い。(表5)

日常生活の状況

班員施設では重症例が多いにもかかわらず、その他の施設に比べ社会生活をしている者の割合が高いが、有意ではない。(表6)

医療費公費負担

班員施設とその他の施設で差は見られない。(表7)

表4 家族歴

	班員施設	その他	計
あり	74(33.0%)	358(44.6%)	432(42.1%)
なし	150(67.0%)	444(55.4%)	594(57.9%)
計	224	802	1,026

$\chi^2=9.200$   $p=0.002$

表5 受療状況

	班員施設	その他	計
主に入院	2(0.9%)	33(3.4%)	35(2.9%)
主に通院	200(88.9%)	827(84.5%)	1,027(85.3%)
入院と通院	23(10.2%)	119(12.2%)	142(11.8%)
計	225	979	1,204

$\chi^2=4.874$   $p=0.087$

表6 日常生活の状況

	班員施設	その他	計
社会生活をしている	208(95.0%)	902(91.9%)	1,110(92.5%)
社会生活が困難	11(5.0%)	79(8.1%)	90(7.5%)
計	219	981	1,200

$\chi^2=1.953$   $p=0.162$

初診医療機関

班員施設では、その他の施設に比べ、NF1と他施設で初診した患者の割合が高くなっている。班員施設以外で初診され、重症化するに伴い班員施設へ移動してくるためであろう。(表8)

診断医療機関

班員施設では、その他の施設に比べ、NF1と診断した患者の割合が低くなっている。診断が比較的容易な疾患であるため、班員施設以外でも正確な診断が可能のためと思われる。(表9)

診断結果

班員施設では、その他の施設に比べ若干確実が多く、疑いが少ないが有意な差ではなかった。(表10)

表7 医療費公費負担

	班員施設	その他	計
あり	93(40.4%)	369(37.8%)	462(38.3%)
なし	137(59.6%)	607(62.2%)	744(61.7%)
計	230	976	1,206

$\chi^2=0.438$   $p=0.508$

表8 初診医療機関

	班員施設	その他	計
貴施設	55(29.9%)	409(49.7%)	464(46.1%)
他施設	129(70.1%)	414(50.3%)	543(53.9%)
計	184	823	1,007

$\chi^2=22.949$   $p=0.000$

表9 診断医療機関

	班員施設	その他	計
貴施設	106(53.0%)	714(77.4%)	820(73.0%)
他施設	94(47.0%)	209(22.6%)	303(27.0%)
計	200	923	1,123

$\chi^2=48.269$   $p=0.000$

経過

班員施設ではその他の施設に比べ、悪化する者の割合が高い。「徐々に悪化」が33.3%とその他の施設の約1.7倍である。(表11)

重症度

班員施設では、その他の施設に比べ、重症の患者(重症度5)の割合が際立って高く、患者の約3分の1を占めている。(表11)

重症度

Stage4,5の比率は班員施設38.4%、その他20.1%と2倍近くの開きが見られる。(表12)

臨床症状

小レックリングハウゼン斑

班員施設の方が、「なし」が10.8%、「少数が」が

35.8%なのに対し、その他では逆の傾向を示す。(表13)

カフェ・オ・レ斑

班員施設の方が、「なし」、「11個以上」の割合が低い。(表14)

皮膚の神経線維腫:全身

班員施設の方が「なし」、「少数」の割合が高く、「多数~無数」の割合が低い。(表15)

皮膚の神経線維腫:顔面

全身同様、班員施設の方が「なし」、「少数」の割合が高く、「多数~無数」の割合が低い。(表16)

瀰漫性神経線維腫

班員施設、その他での割合に差がない。(表17)

表10 診断結果

	班員施設	その他	計
確実	215(87.4%)	875(84.4%)	1,090(84.9%)
小児色素斑のみ	22(8.9%)	110(10.6%)	132(10.3%)
疑い	9(3.7%)	52(5.0%)	61(4.8%)
計	246	1,037	1,283

$\chi^2=1.518$        $p=0.468$

表11 経過

	班員施設	その他	計
軽快	3(1.4%)	37(4.0%)	40(3.5%)
不変	138(63.9%)	696(75.0%)	834(72.9%)
徐々に悪化	72(33.3%)	181(19.5%)	253(22.1%)
急速に悪化	3(1.4%)	14(1.5%)	17(1.5%)
計	216	928	1,144

$\chi^2=21.519$        $p=0.000$

表12 重症度

	班員施設	その他	計
1	73(37.4%)	349(36.5%)	422(36.7%)
2	24(12.3%)	260(27.2%)	284(24.7%)
3	23(11.8%)	155(16.2%)	178(15.5%)
4	9(4.6%)	84(8.8%)	93(8.1%)
5	66(33.8%)	108(11.3%)	174(15.1%)
計	195	956	1,151

$\chi^2=74.597$        $p=0.000$

表13 小レックリングハウゼン斑

	班員施設	その他	計
なし	23(10.8%)	131(18.1%)	154(16.5%)
少数	76(35.8%)	159(22.0%)	235(25.1%)
多数	113(53.3%)	433(59.9%)	546(58.4%)
計	212	723	935

$\chi^2=19.003$        $p=0.000$

表14 カフェ・オ・レ斑

	班員施設	その他	計
なし	2(0.9%)	36(3.9%)	38(3.3%)
5個以下	27(12.3%)	84(9.2%)	111(9.8%)
10個以下	92(41.8%)	250(27.3%)	342(30.1%)
11個以上	99(45.0%)	546(59.6%)	645(56.8%)
計	220	916	1,136

$\chi^2=25.686$        $p=0.000$

表15 皮膚の神経線維腫:全身

	班員施設	その他	計
なし	68(28.5%)	250(25.9%)	318(26.4%)
少数	73(30.5%)	198(20.5%)	271(22.5%)
多数~無数	98(41.0%)	519(53.7%)	617(51.2%)
計	239	967	1,206

$\chi^2=15.146$        $p=0.001$

表 16 皮膚の神経線維腫：顔面

	班員施設	その他	計
なし	116(54.7%)	419(46.0%)	535(47.6%)
少数	62(29.2%)	258(28.3%)	320(28.5%)
多数～無数	34(16.0%)	234(25.7%)	268(23.9%)
計	212	911	1,123

$\chi^2=9.507$        $p=0.009$

表 17 瀰漫性神経線維腫

	班員施設	その他	計
なし	167(71.1%)	680(73.5%)	847(73.0%)
あり	68(28.9%)	245(26.5%)	313(27.0%)
計	235	925	1,160

$\chi^2=0.453$        $p=0.501$

表 18 ロジスティック回帰によるオッズ比

班員施設／その他の施設	オッズ比	95%信頼区間		P	
		下限	上限		
家族歴	なし	1.0	—	—	
	あり	0.586	0.365	0.940	0.027
初診医療機関	当該機関	1.0	—	—	
	他の機関	1.744	1.032	2.950	0.038
診断医療機関	当該機関	1.0	—	—	
	他の機関	2.052	1.203	3.497	0.008
重症度	1度	1.0	—	—	
	2度	0.330	0.164	0.666	0.002
	3度	0.646	0.300	1.394	0.266
	4度	0.481	0.173	1.337	0.161
	5度	3.570	2.020	6.309	0.000

表 19 ロジスティック回帰によるオッズ比

班員施設／その他の施設	オッズ比	95%信頼区間		P	
		下限	上限		
家族歴	なし	1.0	—	—	
	あり	0.568	0.361	0.895	0.015
初診医療機関	当該機関	1.0	—	—	
	他の機関	2.487	1.592	3.891	0.000
重症度	1度	1.0	—	—	
	2度	0.354	0.182	0.688	0.002
	3度	0.658	0.314	1.379	0.267
	4度	0.637	0.227	1.787	0.391
	5度	3.110	1.788	5.410	0.000
小レックリングハウゼン斑	なし	1.0	—	—	
	少数	0.936	0.509	1.720	0.830
	多数	2.076	1.111	3.879	0.022

## ロジスティック回帰によるオッズ比

### 疫学項目による分析(表 1-12の変数を組み込み解析)

家族歴ありのオッズ比 0.361-0.940、初診医療機関で他の医療機関のオッズ比 1.032-2.950、診断医療機関で他の機関のオッズ比 1.203-3.497、重症度で5度のオッズ比 2.02-6.309 となり有意となった。疫学および臨床項目による分析(表 1-17の変数を組み込み解析)

家族歴ありのオッズ比 0.361-0.895、初診医療機関で他の医療機関のオッズ比 1.592-3.891、診断医療機関は選択されず、重症度で5度のオッズ比 1.788-5.410、小レックリングハウゼン斑多数が 1.111-3.879 となり有意となった。共通しているのは家族歴、初診医療機関、重症度が区別する重要な要因で、小レックリングハウゼン斑も重要と考えられた。

## D. 考察

NF1 全国調査 2 次調査の結果では 10 名以上の報告施設数からの患者数 490 名、15 名以上の報告施設数からの患者数 296 名である。班員施設から報告数はやや減少するが記載内容の豊富さ、信頼性なども考慮すると、班員施設からの報告に限定した方がより有用な情報が入手できると考えられる。実際 ION (特発性大腿骨骨頭壊死症) のモニタリング施設 (大規模特定施設) も班員のみで設定しているとのことである。

疫学、神経研究班では、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、個人情報保護を踏まえた継続的定点モニタリング調査も実施してきた。疫学研究倫理指針、個人情報保護法を遵守し、行うものである。

そして、患者の特性も班員施設とその他の施設からの報告では何点かの違いが見られた。この点も考慮し、さらに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。

## E. 結論

神経線維腫症 1 の全国調査結果を研究班の班員が所属しているモニタリング (班員) 施設とその他の施設で比較した。

対象の基本属性 (性別・年齢・結婚歴) については差は見られなかった。

班員施設では他の施設で NF1 と診断され、転院

してくる患者が多かった。

班員施設ではその他の施設に比べ、個々の症状別では症状が少ない者が多かったが、重症かつ悪化する患者が多かった。多変量解析の結果、共通しているのは家族歴、初診医療機関、重症度が班員施設かを区別する重要な要因で、小レックリングハウゼン斑も重要と考えられた。

## 【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 2004:105-111.
- 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、鷲尾昌一、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 Keiiti, 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) 縣 俊彦、柳澤裕之、稲葉 裕、黒沢美智子、金城芳秀、柳 修平、河 正子、佐伯圭一郎、島田三恵子、西川浩昭、廣田良夫、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. 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－、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20年度研究業績 2009 : 288-300.
- 39) 縣 俊彦、柳澤裕之、稲葉 裕、黒沢美智子、金城芳秀、柳 修平、河 正子、佐伯圭一郎、島田三恵子、西川浩昭、廣田良夫、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. NF1大規模施設モニタリング研究－モニタリング施設とそれ以外での特性比較－、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21年度研究業績 2010 : 235-52.
- 40) 縣 俊彦、柳澤裕之、稲葉 裕、黒沢美智子、金城芳秀、柳 修平、河 正子、佐伯圭一郎、島田三恵子、西川浩昭、廣田良夫、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. 結節性硬化症 (TSC) 患者の医療費補助を決める要因に関する研究、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 特定疾患の疫学に関する研究班 平成21年度研究業績 2010 : 94-100.

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表
  - 1) Agata T, Yanagisawa H, Niimura M. ,Inaba Y, Kurosawa M.,Nishikawa H, Nagai M. Ryu S. Nakayama J. ,Ohtsuka Y. A STUDY OF LISCH NODULES (LN) AND OPTIC GLIOMA (OG) OF NEUROFIBROMATOSIS TYPE 1 PATIENTS IN JAPAN. 20th biennial meeting of the international society of eye research. Montreal Canada July 13-20 2010.
  - 2) 西川浩昭、縣 俊彦、稲葉 裕、黒沢美智子. 全国調査データから見た神経線維腫症1の患者像. 第75回日本民族衛生学会、札幌 (2010.9.25-6) 第76巻付録p70-1
  - 3) 縣 俊彦、西川浩昭、稲葉 裕、黒沢美智子. 神経線維腫症1の眼症状に関する疫学的研究. 第75回日本民族衛生学会、第75回日本民族衛生学会、札幌 (2010.9.25-26) 第76巻付録p72-31
  - 4) Agata T, Yanagisawa H, Niimura M. ,Inaba Y, Kurosawa M. Nishikawa H Nagai M. Ryu S. Nakayama J.,Ohtsuka Y. A STUDY OF DERMATOLOGICAL SYMPTOMS OF NEUROFIBROMATOSIS TYPE 1 PATIENTS IN JAPAN. 19th congress of the european academy of dermatology and venerology Gotenburug. Sweden Oct 5-10 2010.

## 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

## NF1 定点モニタリングの調査票作成の経過 － 班員意見の聴取と進捗状況－

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

厚生労働省と神経皮膚症候群に関する研究班と疫学班の協力の下、NF1の定点モニタリング調査を行うこととなった。その調査票作成を進めている。過去の調査との対応、新検査項目の取り入れ、相手が素直な気持ちで、記入できる程度の分量とする。これらを考慮し、調査票原案を作成し、さらに班員の意見を取り入れ纏めていく。原案は臨床、疫学班員で協力し作成した。

難病対策予算はここ数年急激に増加し、基盤整備も進んでいるが、患者の臨床面での治療のみならず、心理、社会的側面も考慮し結果の出る調査票作成が必要である。

柳澤裕之	東京慈恵会医科大学・環境保健医学
稲葉 裕	実践女子大学
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
島田三恵子	大阪大学大学院医学系研究科
西川浩昭	静岡県立大学看護学
廣田良夫	大阪市立大学公衆衛生学
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

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、個人情報保護を踏まえた大規

模施設での継続的定点モニタリング調査も実施している。2004年には疫学研究倫理指針（平成14年7月、16年12月、17年6月、厚生労働省など）を遵守し、2大学（神経班、疫学班）の倫理委員会の承認を受け、実施して来た。その他NF1、NF2、TSCの疫学研究を推進してきた<sup>140)</sup>。具体的モニタリング調査も1997、1998、2000、2003年と実施してきた。しかし、2003年調査は個人情報保護法の影響か、把握患者が著しく減少した。そこで、調査用紙、方法など詳細に検討する必要性が生じた。今回は調査票に関し、現在までの研究進捗状況を鑑み、最適なものは何かを検討することとした。

### B. 研究方法

まず、神経皮膚症候群に関する調査研究班班長及び指名を受けた数名の研究者で調査票原案を作成し、その後各研究者から意見をいただくこととした。

### C. 研究結果

原案として、2種の調査票を考えたが、原則、神経線維腫症1：（NF1、レックリングハウゼン病）個人調査票原案（表1）とし、神経線維腫症（I型）臨床調査個人票（表2）で不足部分を補足し、さらに、

各研究者からあげられた意見を統合し、現時点での最適な調査票を作成するものとした。あげられた意見は以下のものであった。

意見

1. NF1 の調査票ですが、NF1 では知的障害以外に自閉症スペクトラム障害（広汎性発達障害）や ADHD などいわゆる発達障害の合併が多いことも知られておりますので、調査項目に加えられるてはいかがかと思いました。

2. 中枢神経病変にけいれんが必要であるかどうか疑問です。  
診断基準に入っている顔面骨の欠損（蝶形骨の形成不全）が入っていないのが気になります。

3. 調査表ですが、ある程度の状況を掴むのに適切な分量と内容かと思えます。  
実際に記入する際にしばしば戸惑うのが、stage 2 と stage3 の判断、D2 と D3 の判断です。  
私自身皮膚科を受診される NF1 の患者さんをフォローする際には瀰漫性神経繊維種の有無に注意を払っております。悪性化する確立が比較的高いこと、疼痛を伴うことも多く、表面には出なくて、境界不明瞭に中の方に芽づる式に入っていて、切除する際にもとりきれないことも多かったり出血も伴いやすいということで、画像での確認を行うこともしばしばあります。  
そういうことを考えますと、重症度に“機能障害を伴うほどではないまでも、ある程度の大きさのび漫性神経繊維種の存在の有無”を加えてはどうかという気が致します。  
具体的には、D3 に瀰漫性神経繊維種の存在（どのくらい大きさ以上を対象とするか、また、出現部位が頸部など出血したときに、また切除に際して危険の大きい部位であるかなどの観点を加味するかなどにつきましても、ご専門の先生方のご意見を伺っていただければと存じます。

4. 知能低下に関して、小項目としてより特異的に学習障害、多動性行為障害の有無とその程度を記載する欄を追加することを提案申し上げます。

また、皮膚病変について、現行では結節性蔓状神経線維腫の項がないようですが、これは必ずしも必要ではないと思いますので、先生のご判断にお任せいたします。

5. 「[発病年月]に関して何をもって（どのような症状をもって）発病とみなすのか具体的な説明を加えた方がよい。」

6. 1. 高齢者も増えておりますので、介護レベルを追加した方がよいと思えます。  
2. 中枢神経系の症状については、特に悪性腫瘍発症例の治療についての詳しい記入項目がありますが、皮膚症状（色素斑のレーザー治療や皮膚神経線維種の切除など）、骨（整形外科的治療）、神経症状（神経の神経線維種の外科的摘出ほか）の良性病変の対象治療などの簡単な記入欄も追加した方がよいと考えます。  
3. 皮膚症状について、臨床調査個人票に合わせて、ある程度、これまでの調査結果と整合性を保ちつつ程度や項目を整理統合し削減したほうが皮膚科医以外にはわかりやすいと考えます。  
4. “小児色素斑のみ”は、カフェオレ斑のみ（～歳未満）のほうが皮膚症状の発症時期を記憶していない先生も多いので理解しやすいかと存じます。

7. I】臨床症状の欄について  
a) (1) の主要症状の中に、③と④の間に、新たに「④神経の神経線維腫」をいれるのは如何でしょうか。そして、びまん性・・・は、⑤とします。また（これは入れるべきかどうか迷いますが、）新たに、⑥、として、「⑥悪性末梢神経鞘腫瘍」を追加しても、良いような気が致しますが、如何でしょうか…  
b) (2) その他の症状の中の、①骨病変中の「その他」の代わりに、「偽関節」を入れるのは如何でしょうか。  
c) 眼病変の中に「視神経膠腫」を、入れるのは、はたして妥当でしょうか。「虹彩小結節」は大切なので、勿論、ここ（眼病変）に残します。  
d) すなわち、(2)の③の「その他」の代わりに、③中枢神経病変として、ここに「視神経膠腫」を1行目に、2行目に（PILOCYTIC ASTROCYTOMA を念頭に入れた）「星細胞腫」を入れ、3行目に「もやも



や病様血管病変」、とか「UBOs」を、入れる、というのはどうでしょうか。これらは決して稀なものでは無いので。

e) この「臨床症状」の項の中には、しかし、褐色細胞腫やGISTまでは、－もちろんそれらの患者さんたちをみておりますが、これらは頻度という点で、必ずしも多くないので、ここには追加しない、そこまでは完璧な調査表にはしない－というのが、私の考えです。

Ⅱ】重症度のDNB分類の部分は、(臨床症状の項目とは異なり)、現時点では、頻度の高さも考えて、これくらいの標記と分類項目が、やはり妥当な気が致します。

8.

訂正したらよいと思える所ですが、家族歴のところですが、子どもの場合はNF1 人となっております。家族歴ただ家族の数だけを書かれる可能性があり、家族歴 NF1 あり、兄弟 人中NF1 人とした方がよいと思います。

視神経膠腫まれではありますが、わたくしども経験がありますので、記載していただいた方がよいと思います。

などの意見が寄せられた。

#### D. 考察

神経線維腫症1のモニタリング調査の調査項目に関し、やはり各研究者は自分の興味のある部分により詳細な情報を求める傾向が見られるようである。

#### E. 結論

神経線維腫症1のモニタリング調査の調査項目に関し、調査票原案を作成し、その過不足を補正するための意見を各研究者に依頼した。現在、意見の統合及びそれに基づく調査票の作成作業を実施中である。

#### 【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) 川戸美山紀、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, Sai-ki 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) 縣 俊彦、柳澤裕之、稲葉 裕、黒沢美智子、金城芳秀、柳 修平、河 正子、佐伯圭一郎、島田三恵子、西川浩昭、廣田良夫、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. 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－、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 20 年度研究業績 2009 : 288-300.
- 39) 縣 俊彦、柳澤裕之、稲葉 裕、黒沢美智子、金城芳秀、柳 修平、河 正子、佐伯圭一郎、島田三恵子、西川浩昭、廣田良夫、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. NF1 大規模施設モニタリング研究－モニタリング施設とそれ以外での特性比較－、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 21 年度研究業績 2010 : 235-52.
- 40) 縣俊彦、柳澤裕之、稲葉 裕、黒沢美智子、金城芳秀、柳 修平、河 正子、佐伯圭一郎、島田三恵子、西川浩昭、廣田良夫、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、結節性硬化症 (TSC) 患者の医療費補助を決める要因に関する研究、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 特定疾患の疫学に関する研究班 平成 21 年度研究業績 2010 : 94-100.

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

1. 論文発表 なし

2. 学会発表

- 1) Agata T, Yanagisawa H, Niimura M, Inaba Y, Kurosawa M, Nishikawa H, Nagai M, Ryu S, Nakayama J, Ohtsuka Y. A STUDY OF LISCH NODULES (LN) AND OPTIC GLIOMA (OG) OF NEUROFIBROMATOSIS TYPE 1 PATIENTS IN JAPAN. 20th biennial meeting of the international society of eye research. Montreal Canada July 13-20 2010.

- 2) 西川浩昭、縣 俊彦、稲葉 裕、黒沢美智子. 全国調査データから見た神経線維腫症1の患者像. 第75回日本民族衛生学会、札幌(2010.9.25-6) 第76巻付録p70-1
- 3) 縣 俊彦、西川浩昭、稲葉 裕、黒沢美智子. 神経線維腫症1の眼症状に関する疫学的研究. 第75回日本民族衛生学会、第75回日本民族衛生学会、札幌(2010.9.25-26) 第76巻付録p72-31
- 4) Agata T, Yanagisawa H, Niimura M. ,Inaba Y, Kurosawa M. Nishikawa H Nagai M. Ryu S.

Nakayama J., Ohtsuka Y. A STUDY OF DERMATOLOGICAL SYMPTOMS OF NEUROFIBROMATOSIS TYPE 1 PATIENTS IN JAPAN. 19th congress of the european academy of dermatology and venerology Gotenburug. Sweaden Oct 5-10 2010.

#### 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

表1. 神経線維腫症1: (NF1、レックリングハウゼン病) 個人調査票:原案  
 (この票は実態把握のためにのみ使用し、個人の秘密は厳守します)  
 厚生労働科研 難治性疾患克服研究事業 神経皮膚症候群・特定疾患の疫学に関する研究班

貴施設名: \_\_\_\_\_ 担当科名: \_\_\_\_\_  
 1. 神経内科 2. 脳外科 3. 整形外科 4. 眼科 5. 耳鼻科  
 6. 小児科 7. 皮膚科 8. 形成外科 9. 精神科 10. その他 ( )

所在地 \_\_\_\_\_ 電話番号 \_\_\_\_\_  
 記載者氏名: \_\_\_\_\_ 記載年月日 平成 \_\_\_\_年 \_\_\_\_月 \_\_\_\_日

患者氏名イニシャル: \_\_\_\_\_ 性別 1.男 2.女  
 生年月日 (明治、大正、昭和、平成) \_\_\_\_年 \_\_\_\_月 \_\_\_\_日 年齢 (歳) \_\_\_\_  
 患者住所 (\_\_\_\_都道府県 \_\_\_\_市区町村 \_\_\_\_不明)  
 最も長く住んだ所 (\_\_\_\_都道府県 \_\_\_\_市区町村 \_\_\_\_不明)  
 職業: (具体的に: \_\_\_\_\_)  
 最も長く従事した職業 (具体的に: \_\_\_\_\_) (期間) \_\_\_\_年 \_\_\_\_ヶ月  
 家族歴: 1. なし  
 2. あり (続柄 1. 父 2. 母 3. 兄弟姉妹 ( \_\_\_\_人中 \_\_\_\_人) 4. その他 ( \_\_\_\_ ))  
 3. 不明

家系図 \_\_\_\_\_

結婚歴: 1. 未婚: 2. 既婚: 3. 死別: 4. 離別: 5. その他 ( \_\_\_\_ ) 6. 不明  
 子供 1. なし 2. あり ( \_\_\_\_ ) 人: うちNF1 ( \_\_\_\_ ) 人 3. 不明  
 初診医療機関 1. 貴施設 2. 他施設 (施設名: \_\_\_\_\_) 3. 不明  
 推定発症年月 (昭和、平成) \_\_\_\_年 \_\_\_\_月  
 初診時主訴 1. 皮膚症状 ( \_\_\_\_ ) 2. 中枢神経症状 ( \_\_\_\_ ) 3. 整形外科的症状 ( \_\_\_\_ ) 4. その他 ( \_\_\_\_ )  
 貴施設初診年月 (昭和、平成) \_\_\_\_年 \_\_\_\_月  
 確定診断年月 (昭和、平成) \_\_\_\_年 \_\_\_\_月  
 診断 1. 確定 2. 小児色素斑のみ 3. 疑い  
 診断根拠 1. 多発性の神経線維腫 2. カフェ・オ・レ斑  
 3. 両親の病状 4. その他 ( \_\_\_\_ )  
 診断医療機関 1. 貴施設 2. 他施設 (施設名: \_\_\_\_\_) 3. 不明  
 入院回数 1. 貴施設 \_\_\_\_回 2. 他施設 \_\_\_\_回 3. 不明  
 医療費公費負担 1. なし 2. あり→1. 特定疾患治療研究 (病名: 1. 当該疾患 2. その他 ( \_\_\_\_ ))  
 2. 老人医療 3. 身障者 4. 生活保護 5. その他 ( \_\_\_\_ )  
 受療状況 (最近1年間): 1. 主に入院: 2. 主に通院: 3. 入院と通院 4. 転院: \_\_\_\_\_ (へ転院)  
 5. その他 ( \_\_\_\_ ) 6. 不明  
 死亡の場合 (死亡年月日: \_\_\_\_年 \_\_\_\_月 \_\_\_\_日、 剖検: 1. なし 2. あり 3. 不明  
 死因: 1. 腫瘍死 (1. 脳・脊髄腫瘍 ( \_\_\_\_ ) 2. 悪性神経鞘腫 3. 白血病 4. その他 ( \_\_\_\_ )) 2. その他 ( \_\_\_\_ )  
 日常生活 (最近1年間) 1. 社会生活をしている (1. 通学 2. 職業に従事 3. 家事に従事 4. その他 ( \_\_\_\_ ))  
 2. 社会生活が困難 (1. 家に閉じ込める 2. 病院・施設にいる 3. その他 ( \_\_\_\_ ))  
 3. その他 ( \_\_\_\_ )  
 経過: (最近1年間) 1. 軽快 2. 不変 3. 徐々に悪化 4. 急速に悪化 5. 死亡 6. 不明

臨床症状: ( \_\_\_\_年 \_\_\_\_月 \_\_\_\_日現在)

**I. 皮膚病変**  
 1. カフェ・オ・レ斑 1. なし 2. 5個以下 3. 10個以下 4. 11個以上 5. 不明  
 2. レックリングハウゼン斑 1. なし 2. 少数 3. 多数 4. 不明  
 3. 色素斑 (カフェ・オ・レ斑や小レックリングハウゼン斑) は整容上 問題と 1. ならない 2. なる  
 4. 皮膚の神経線維腫:  
 全身 1. なし 2. 少数 3. 多数~無数あり、4. 不明  
 顔面 1. なし 2. 少数 3. 多数~無数あり、4. 不明  
 5. 皮膚の神経線維腫は整容上の問題が 1. ない 2. 小さい 3. 中程度 4. 大きい  
 6. 瀰漫性神経線維腫  
 1. なし  
 2. あり 機能障害 (視野障害など) 1. なし 2. あり 腫瘍内出血: 1. なし 2. あり  
 治療 1. なし 2. あり  
 治療歴と内容 ( \_\_\_\_\_ )  
 3. 不明  
 7. 悪性神経鞘腫  
 1. なし 2. あり 3. 不明→治療 1. なし 2. あり 治療歴と内容 ( \_\_\_\_\_ )

**II. 中枢神経病変**  
 1. 痙攣: 1. なし 2. あり 3. 不明 →種類 ( \_\_\_\_\_ )  
 2. 知能低下: 1. なし 2. 軽度 3. 中等度 4. 高度 5. 不明 → IQ ( \_\_\_\_\_ )  
 3. 脳波: 1. 正常型 2. 異常あり 3. 検査未施行 4. 不明 →異常所見 ( \_\_\_\_\_ )  
 4. CT:またはMRI検査 1. 異常なし 2. 異常あり 3. 検査未施行 4. 不明 →異常所見 ( \_\_\_\_\_ )  
 5. 脳あるいは脊髄腫瘍: 1. なし 2. あり 3. 不明 →合併する腫瘍 ( \_\_\_\_\_ )  
 治療 1. なし 2. あり  
 治療内容: 1. 手術 2. 放射線照射 3. 化学療法 4. その他 ( \_\_\_\_\_ )  
 結果: 1. 完治 ( \_\_\_\_年生存) 2. 部分的治癒 3. 悪化 4. 死亡 5. その他 ( \_\_\_\_ ) 6. 不明

**III. 整形外科的病変**  
 1. 長管骨変形: 1. なし 2. あり 3. 不明 →下腿偽関節合併 1. なし 2. あり  
 2. 脊柱変形: 1. なし 2. あり 3. 不明 →1. Non-dystrophic type 2. Dystrophic type  
 (50度以上の側彎あるいは後彎 1. なし 2. あり  
 3. 脊髄腫瘍 1. なし 2. あり 3. 不明  
 4. 神経症状: 1. なし 2. あり 3. 不明 →1. 筋力低下、2. 知覚障害、3. 膀胱、直腸障害

**IV. 眼病変**  
 1. 虹彩小結節 1. なし 2. あり 3. 不明 → (確認年齢 \_\_\_\_歳)  
 2. その他の眼病変 (具体的に: \_\_\_\_\_)

**V. その他の合併症**  
 (具体的に: \_\_\_\_\_)

重症度分類 (stage: 1 2 3 4 5 6. 不明) (該当するものに○、1-5は診断基準参照)  
 Comment ( \_\_\_\_\_ )

表2. 神経線維腫症（I型）臨床調査個人票（1.新規）

ふりがな			性別	1.男 2.女	生 年 月 日	1.明治 2.大正 3.昭和 4.平成	年 月 日	日生 (満 歳)
住 所	郵便番号			出 生 都 道 府 県		発病時在住 都 道 府 県		
発 病 年 月	1.昭和 年 月 (満 歳) 2.平成	初診年月日	1.昭和 年 月 日 2.平成	保 険 種 別		1.政 2.組 3.船 4.共 5.国 6.老		
身体障害者 手 帳	1.あり(等級 級) 2.なし	介 護 認 定		1.要介護(要介護度 ) 2.要支援 3.なし				
生 活 状 況	社会活動 (1.就労 2.就学 3.家事労働 4.在宅療養 5.入院 6.入所 7.その他 ( )) 日常生活 (1.正常 2.やや不自由であるが独力で可能 3.制限があり部分介助 4.全面介助)							
家 族 歴	1.あり 2.なし 3.不明 ありの場合(続柄 )	受 診 状 況 (最近6か月)		1.主に入院 2.入院と通院半々 3.主に通院 ( /月) 4.往診あり 5.入院なし 6.その他( )				
発症と経過 (具体的に記述)								
【WISH入力不要】								
最近の経過	1.軽快 2.不変 3.徐々に悪化 4.急速に悪化 5.不明							
臨床症状								
(1) 主要症状								
① カフェ・オ・レ斑 (6個以上)	1.あり	2.なし	3.不明					
② 小レックリングハウゼン斑	1.あり	2.なし	3.不明					
③ 皮膚の神経線維腫	1.あり	2.なし	3.不明					
④ びまん性神経線維腫	1.あり	2.なし	3.不明					
(2) その他の症状								
① 骨病変	1.あり	2.なし	3.不明					
脊 柱・胸部の変形	1.あり	2.なし	3.不明					
頭蓋骨・顔面骨の骨欠損	1.あり	2.なし	3.不明					
その他	1.あり ( )		2.なし	3.不明				
② 眼病変								
虹彩小結節	1.あり	2.なし	3.不明					
視神経膠腫	1.あり	2.なし	3.不明					
③ その他	1.あり ( )		2.なし	3.不明				
重 症 度 (DNB分類)								
								該当するものに ○をつけること
① 皮膚症状	D1	色素斑と少数の神経線維腫が存在する						
	D2	色素斑と比較的多数の神経線維腫が存在する						
	D3	顔面を含めて極めて多数の神経線維腫が存在する						
	D4	機能障害又は悪性末梢神経鞘腫瘍の併発あり						
	D4a	びまん性神経線維腫などによる機能障害又は著しい身体的苦痛あり						
D4b	悪性末梢神経鞘腫瘍の併発あり							
② 神経症状	N0	神経症状なし						
	N1	麻痺、痛み等の神経症状や神経系に異常所見がある						
	N2	高度あるいは進行性の神経症状や異常所見あり						
	N2a	高度の学習能力低下あり						
N2b	進行性や多発性の中枢神経系腫瘍が存在する							
③ 骨症状	B0	骨症状なし						
	B1	軽度の脊柱変形ないし四肢骨変形あり						
	B2	中程度の non-dystrophic type の脊柱変形あり						
	B3	高度の骨病変あり [四肢骨変形、骨折、偽関節、dystrophic type の脊柱変形 (側弯あるいは後弯)、頭蓋骨欠損又は顔面骨欠損]						

重症度分類			該当するものに ○をつけること
Stage 1	D1 であって、N0 かつ B0, 又は B1 であるもの	日常・社会生活活動にほとんど問題がない。	
Stage 2	D1 又は D2 であって N2, 及び B3 を含まないもの	日常・社会生活活動に問題があるが軽度	
Stage 3	D3 であって N0 かつ B0 であるもの	日常生活に問題はないが、社会生活上の問題が大きい。	
Stage 4	D3 であって N1 又は B1, 2 のいずれかを含むもの（ただし Stage 5 に含まれるものを除く）	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。	
Stage 5	D4, N2, B3 のいずれかを含むもの	身体的異常が高度で、日常生活の支障が大きい。	
治療			
(1)手術	1. あり (対象部位 :	)	2. なし
(2)その他	1. あり (	)	2. なし
医療上の問題点			
【WISH入力不要】			
医療機関名			
医療機関所在地			
電話番号 ( )			
医師の氏名			
<input type="checkbox"/> 印         記載年月日：平成 年 月 日			

## 神経線維腫症 (I 型) 臨床調査個人票

(2. 更新)

氏名 郵便番号 住所 電話 ( ) 出生年月日 出生都道府県 発病時在住都道府県	性別	1. 男 2. 女	生 年 月 日	1. 明治 2. 大正 3. 昭和 4. 平成	年	月	日生	(満 歳)	
発病年月	1. 昭和 2. 平成	年 月 (満 歳)	初診年月日	1. 昭和 2. 平成	年 月 日	保険種別	1. 政 4. 共	2. 組 5. 国	3. 船 6. 老
身体障害者 手帳	1. あり (等級 ____ 級) 2. なし		介 護 認 定	1. 要介護 (要介護度 ____) 2. 要支援 3. なし					
生活状況	社会活動 (1. 就労 2. 就学 3. 家事労働 4. 在宅療養 5. 入院 6. 入所 7. その他 (____)) 日常生活 (1. 正常 2. やや不自由であるが独力で可能 3. 制限があり部分介助 4. 全面介助)								
受診状況 (最近 1 年)	1. 主に入院 2. 入院と通院半々 3. 主に通院 (____/月) 4. 往診あり 5. 入院なし 6. その他 (____)								
発症と経過 (具体的に記述)									
【WISH 入力不要】									
最近の経過	1. 軽快 2. 不変 3. 徐々に悪化 4. 急速に悪化 5. 不明								
臨床症状									
(1) 主要症状 ① カフェ・オ・レ斑 (6 個以上)      1. あり    2. なし    3. 不明 ② 小レックリングハウゼン斑      1. あり    2. なし    3. 不明 ③ 皮膚の神経線維腫                  1. あり    2. なし    3. 不明 ④ びまん性神経線維腫                1. あり    2. なし    3. 不明  (2) その他の症状 ① 骨病変 脊 柱・胸郭の変形                  1. あり    2. なし    3. 不明 頭蓋骨・顔面骨の骨欠損          1. あり    2. なし    3. 不明 その他                                  1. あり (____)    2. なし    3. 不明 ② 眼病変 虹彩小結節                            1. あり    2. なし    3. 不明 視神経膠腫                            1. あり    2. なし    3. 不明 ③ その他                                  1. あり (____)    2. なし    3. 不明									
重 症 度 (DNB分類)									
								該当するものに ○をつけること	
① 皮膚症状	D1	色素斑と少数の神経線維腫が存在する							
	D2	色素斑と比較的多数の神経線維腫が存在する							
	D3	顔面を含めて極めて多数の神経線維腫が存在する							
	D4	機能障害又は悪性末梢神経鞘腫瘍の併発あり							
	D4a	びまん性神経線維腫などによる機能障害又は著しい身体的苦痛あり							
	D4b	悪性末梢神経鞘腫瘍の併発あり							
② 神経症状	N0	神経症状なし							
	N1	麻痺、痛み等の神経症状や神経系に異常所見がある							
	N2	高度あるいは進行性の神経症状や異常所見あり							
	N2a	高度の学習能力低下あり							
N2b	進行性や多発性の中枢神経系腫瘍が存在する								
③ 骨症状	B0	骨症状なし							
	B1	軽度の脊柱変形ないし四肢骨変形あり							
	B2	中程度の non-dystrophic type の脊柱変形あり							
	B3	高度の骨病変あり [四肢骨変形、骨折、偽関節、dystrophic type の脊柱変形 (側弯あるいは後弯)、頭蓋骨欠損又は顔面骨欠損]							



重症度分類			該当するものに ○をつけること
Stage 1	D1 であって、N0 かつ B0、又は B1 であるもの	日常・社会生活活動にほとんど問題がない。	
Stage 2	D1 又は D2 であって N2、及び B3 を含まないもの	日常・社会生活活動に問題があるが軽度	
Stage 3	D3 であって N0 かつ B0 であるもの	日常生活に問題はないが、社会生活上の問題が大きい。	
Stage 4	D3 であって N1 又は B1、2 のいずれかを含むもの（ただし Stage 5 に含まれるものを除く）	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。	
Stage 5	D4、N2、B3 のいずれかを含むもの	身体的異常が高度で、日常生活の支障が大きい。	
治療（更新時は、最近 1 年間で行った治療を記入のこと）			
(1)手術	1.あり（対象部位：	)	2.なし
(2)その他	1.あり（	)	2.なし
医療上の問題点			
【WISH入力不要】			
医療機関名			
医療機関所在地			
電話番号 ( )			
医師の氏名			
<input type="checkbox"/> 印         記載年月日：平成 年 月 日			

## 神経線維腫および悪性末梢神経鞘腫瘍における カテプシン K の発現に関する研究

研究協力者 師井洋一 九州大学大学院医学研究院皮膚科学分野准教授

### 研究要旨

神経線維腫症 I 型（レックリングハウゼン病）における神経線維腫（NF）からの悪性化（悪性末梢神経鞘腫瘍：MPNST）は、この疾患特有の死亡原因となる。今回、我々は神経線維腫症 I 型において、良性の神経線維腫と悪性の悪性末梢神経鞘腫瘍について、抗テネイシン C 抗体、抗ニューロナチン抗体および抗 CD10 抗体を用いて免疫組織学的に検討したので、報告する。

### A. 研究目的

神経線維腫症 I 型（レックリングハウゼン病：NF-1）では多数の神経線維腫（NF）が発生し、まれではあるが悪性化（悪性末梢神経鞘腫瘍：MPNST）が認められる。その悪性腫瘍の予後は極めて不良で、この疾患全体の予後を決定する因子にもなっている。しかし、神経線維腫内に発症した悪性末梢神経鞘腫瘍の病理診断は、しばしば困難を伴う。また、悪性化が早期に発見できれば、予後の改善にもつながる事が期待される

カテプシン K は、細胞外基質中の膠原線維、弾性線維を強力に融解する作用を有するシステインプロテアーゼである。皮膚においては癒痕形成時や有棘細胞癌の間質の線維芽細胞において発現するが、正常状態の線維芽細胞では発現されない。また近年、悪性黒色腫において腫瘍細胞がカテプシン K を発現し、浸潤、転移に重要な役割をもつことが報告された。また、我々は、皮膚線維腫と隆起性皮膚線維肉腫（DFSP）に対してカテプシン K の免疫染色を試行したところ、皮膚線維腫では強く発現するのに対し、DFSP では陰性であることを明らかにした。しかし、他の軟部組織腫瘍における発現様式やその重要性は明らかではない。今回我々は神経線維腫 40 例と NF-1 由来の悪性末梢神経鞘腫瘍（MPNST）6 例について、免疫染色によりカテプシン K と Ki-67 発現の検討を行った。

### B. 研究方法

11 例の皮膚の NF、11 例のびまん性 NF、18 例の蔓状 NF と 6 例の MPNST のパラフィン包埋標本を使って免疫組織化学染色を行った。使用した抗体は抗カテプシン K 抗体、抗 Ki-67 抗体である。

（倫理面への配慮）

腫瘍採取（手術）時に、研究目的の利用に対する同意を取得している。

### C. 研究結果

すべての正常神経、皮膚の NF、びまん性 NF および蔓状 NF ではカテプシン K の発現を認めなかった。MPNST では、全例にこのエンドペプチダーゼの細胞質での高発現を認めた。一部では腫瘍辺縁部の間質（ストローマ）細胞にも高発現を認めた。Ki-67 の発現はカテプシン K の発現に完全に相関した発現パターンを示した。

下記表に結果まとめを示す。

表 各腫瘍におけるカテプシン K と Ki-67 の発現

	n	Cathepsin K					Ki-67				
		0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
皮膚の神経線維腫	11	11	0	0	0	0	11	0	0	0	0
びまん性神経線維腫	11	11	0	0	0	0	11	0	0	0	0
蔓状神経線維腫	18	18	0	0	0	0	18	0	0	0	0
悪性末梢神経鞘腫瘍	6	0	0	0	0	6	0	3	3	0	0

各分子の腫瘍における発現は、腫瘍細胞の何%に発現が認められるかを以下のように点数化した。  
0：0%、1：5%未満、2：5-25%、3：25-50%、4：50%以上。

## D. 考察

以上の結果から、悪性化に伴い高発現するカテプシン K は、MPNST と良性NF を鑑別するために有用なマーカーであり、悪性化の早期発見において強力な診断ツールとなる事が判明した。今回の検討では、通常の HE 標本で病理学的に良性と判断された腫瘍（その後の経過で悪性腫瘍が発現した症例）について、カテプシン K の発現（悪性化の早期発見）は認められなかった。今後は、症例を重ねて検討していきたい。

カテプシン K の高い発現はその他の軟部悪性腫瘍でも認められており、周囲組織への浸潤に大きく関与していることが示唆される。しかし一方で、正常線維芽細胞も炎症局所や皮膚有棘細胞癌、乳房外パジェット病の浸潤先端間質での高い発現を認めており、さらに良性の皮膚線維腫でも高発現しており、浸潤能との関連が明らかでない場合もある。今後、カテプシン K 発現の生物学的意義についても検討する必要がある。

カテプシン K については、破骨細胞への高発現が認められ、以前より骨代謝、骨転移に強く関与していることが示されている。現在、その拮抗剤が多数発見製造されて、各種疾患に対して臨床試験が行われている。対象疾患は、骨粗鬆症、癌の骨転移、慢性関節リウマチなどであり、ごく近い将来これらの薬剤が使用可能となる。症例数の少ない、NF-1 や MPNST のような疾患の場合、新規治療薬の申請、認可には困難を極めることが通常であるが、他疾患の治療薬が有効なこの場合、患者の利益につながる薬剤使用の可能性が飛躍的にあがることを期待できる。

## E. 結論

神経線維腫の悪性化による悪性悪性神経鞘腫瘍はその悪性度も高く、早期診断、治療法の開発が望まれるところである。今回の検討により、カテプシン K の新たな腫瘍マーカーとしての可能性が示唆された。また、治療の標的分子としての高い可能性を秘めており、新規拮抗剤が近い将来使用できる可能性がある。今後は、カテプシン K の悪性化による発

現増強の生物学的意義について更なる検討を加えたいと考えている。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Yan X, Takahara M, Dugu L, Xie L, Gondo C, Endo M, Oda Y, Nakahara T, Uchi H, Takeuchi S, Tu Y, Moroi Y, Furue M. Expression of cathepsin K in neurofibromatosis 1-associated cutaneous malignant peripheral nerve sheath tumors and neurofibromas. J Dermatol Sci. 2010 58(3): 227-229.
2. Dugu L, Hayashida S, Nakahara T, Xie L, Iwashita Y, Liu X, Uchi H, Tateuchi S, Takahara M, Oda Y, Moroi Y, Furue M. Aberrant expression of tenascin-c and neuronatin in malignant peripheral nerve sheath tumors. Eur J Dermatol. 2010 20(5): 580-584.

### 2. 学会発表

1. Dugu L, Hayashida S, Xie L, Uchi H, Takeuchi S, Takahara M, Moroi Y, Furue M. Aberrant expression of tenascin-c and neuronatin in malignant peripheral nerve sheath tumors. 1st Eastern Asia Dermatology Congress, 2010.9.30-10.3, Fukuoka.
2. 高原正和、Yan X、Dugu L、Xie L、小田義直、師井洋一、古江増隆。NF-1 に生じた悪性末梢神経鞘腫と神経線維腫におけるカテプシン K 発現の検討。第 2 回日本レックリングハウゼン病学会、2009/11/14。東京。

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

特許取得

特になし

実用新案登録

特になし

その他

特になし

## メラノサイトの転写因子を介した細胞内シグナルと カフェオレ斑発症機序について

研究分担者 古村南夫 島根大学医学部皮膚科准教授

### 研究要旨

NF1のカフェオレ斑の発症にメラノサイト自体の増殖・分化の異常が関わりと考えられている。NF1 遺伝子の突然変異は、遺伝子産物 neurofibromin の重要な機能である Ras-GAP function を持つアミノ酸配列の領域以外でも起こり、neurofibromin の様々な生理機能が修飾される。我々は、メラニン色素を作るメラノサイトにおいて Ras シグナルが関与しない細胞増殖シグナル伝達経路の一つとして、neurofibromin の減少が cAMP-PKA シグナルの活性低下を起し細胞増殖を引き起こすシグナリング経路を見出した。NF1 ノックダウンメラノサイトでは、adenylate cyclase を制御する neurofibromin の機能（non-Ras function）の低下によって cAMP シグナル活性が低下し PARs が発現誘導・活性化され TFE3/TFEB（Mit 転写因子ファミリー）の発現が亢進し細胞増殖のシグナルとなる。PARs から TFE3/TFEB に至る経路はメラノサイトにおいて未解明であった。最近、培養メラノーマ細胞など腫瘍細胞、正常線維芽細胞において類似したシグナル経路が細胞増殖作用を持つことが明らかにされている。今回、培養ヒトメラノサイトで、PARs の活性化により、転写因子 CUTL1 を介した TFE3/TFEB 発現が誘導され得ることが示唆された。更に、TFE3/TFEB は  $\beta$ -catenin の発現亢進を起すことが近年明らかにされており下流で、Wnt シグナル関連遺伝子の発現ならびに細胞増殖につながると考えられる。メラノサイト特異的な細胞内因子によるメラニン産生・細胞増殖制御シグナルに加え、TFE3/TFEB や CUX1 などのユビキタスな転写因子を介する細胞増殖シグナルもカフェオレ斑発症に関与していることが明らかになった。

### A. 研究目的

NF1 遺伝子の突然変異により、neurofibromin の減少・機能低下が起こる NF1 において、皮膚の主症状であるカフェオレ斑は患者のほぼ全員に認められる。Neurofibromin は Ras-GAP 活性による細胞内RASシグナル抑制だけでなく cAMP シグナルも制御することが明らかにされている。Neurofibromin の減少あるいは機能低下がメラノサイトの cAMP シグナル経路にも影響し、カフェオレ斑発症への関与が推測される。

NF1 におけるカフェオレ斑では、表皮メラノサイトの増加、皮疹部真皮の線維芽細胞における蛋白分解酵素活性の亢進による sSCF の分泌増加や HGF の発現亢進と分泌増加が関与すると考えられている。

NF1 におけるカフェオレ斑の発症機序の一つである、真皮線維芽細胞由来の sSCF、HGF の過剰分泌による表皮メラノサイト過剰増殖に加え、メラノサイトでも NF1 遺伝子産物の変異・欠失に由来するとされる細胞機能の異常が認められる。NF1 患者表皮メラノサイトを培養すると、正常細胞とは異なる動態を示すことが報告されている。しかし、健康人のメラノサイトと比べ、Ras-GTP のレベルおよび、Ras シグナルと密接に関連した基本的な細胞増殖率は NF1 患者由来のメラノサイトにおいても変わらないため、メラノサイトの Ras 活性上昇によって細胞増殖が直接引き起される単純なメカニズムではないと推測されている。

NF1 の遺伝子発現レベルは培養条件によって大き