

- Ohashi, S., Ohnishi, I., Kageyama, T., Imai, K. and Nakamura, K., 2007. Distraction osteogenesis promotes angiogenesis in the surrounding muscles. *Clin Orthop Relat Res* 454, 223-229.
- Juntaro Matsuyama, Isao Ohnishi, Ryoichi Sakai, Masahiko Bessho, Takuya Matsumoto, Koichi Miyasaka, Akimitsu Harada, Satoru Ohashi, Kozo Nakamura. A New Method for Evaluation of Fracture Healing by Echo Tracking. *Ultrasound in Medicine and Biology* 34(5), 775-783, 2008
- Ohashi S, Ohnishi I, Matsumoto T, Matsuyama J, Bessho M, Tobita K, Kaneko M, Nakamura K. Comparison of ultrasound speed in articular cartilage measured by different time-of-flight methods. *J Med Ultrasonics* 2011 [Epub ahead of print]
- 2.
- Tobita K, Ohnishi I, Matsumoto T, Ohashi S, Bessho M, Kaneko M, Nakamura K. Measurement of mechanical properties on gap healing in a rabbit osteotomy model until the remodeling stage. *Clinical biomechanics* 2011, 29: [Epub ahead of print]
- 3.
- Tobita K, Ohnishi I, Matsumoto T, Ohashi S, Bessho M, Kaneko M, Matsuyama J, Nakamura K. Effect of low-intensity pulsed ultrasound stimulation on callus remodelling in a gap-healing model: EVALUATION BY BONE MORPHOMETRY USING THREE-DIMENSIONAL QUANTITATIVE MICRO-CT. *The Journal of bone and joint surgery. British volume* 2011;93-4: 525-30.
- CT・CAD/有限要素法解析を用いた創外固定ピン応力の検討－非対称ピンプロファイルはピンと骨の界面における応力集中を軽減する  
大橋 暁、大西五三男、別所雅彦、松本卓也、松山順太郎、中村耕三. 日本創外固定・骨延長学会雑誌 19 : 175 (2008)
- CT/有限要素法による大腿骨近位部の骨強度評価－検者内・検者間解析信頼性、解析再現性について 別所雅彦、大西五三男、松本卓也、金子雅子、大橋 暁、飛田健治、中村耕三. *Osteoporosis Japan* 17 巻 増刊 1 号 Page200
- CT 有限要素法による大腿骨近位部の骨強度評価－年齢別骨強度値の作成と骨強度に影響する因子の解析. 金子雅子、大西五三男、別所雅彦、松本卓也、大橋 暁、飛田健治、中村耕三、林 直人. *Osteoporosis Japan* 17 巻 増刊 1 号 Page200
- CT/有限要素法を用いた脊椎椎体の日常生活における骨強度評価－骨粗鬆症治療効果判定への応用－. 松本卓也、大西五三男、別所雅彦、金子雅子、大橋 暁、飛田健治、中村耕三. *Osteoporosis Japan* 17 巻 増刊 1 号 Page202
- CT/有限要素法による椎体骨折リスクおよびアレンドロネート効果の評価. 今井一博(東芝病院 スポーツ整形外科) 大西五三男、山本精三、中村耕三. *Osteoporosis Japan* 17 巻 2 号 Page226-229
- 松本卓也、大西五三男、別所雅彦、金子雅子、大橋 暁、飛田健治、中村耕三、CT/有限要素法を用いた脊椎椎体の日常生活における骨強度評価－骨粗鬆症治療効果判定への応用－. *SERM: Selective Estrogen Receptor Modulator* 7 号 Page88-89
- 別所雅彦、大西五三男、金子雅子、松本卓也、大橋 暁、飛田健治、中村耕三、塩酸ラロキシフェン 2 年内服患者における大腿骨近位部の骨強度変化－CT/有限要素法による薬剤効果判定への応用－. *SERM: Selective Estrogen Receptor Modulator* 7 号 Page90-91
- 金子雅子、大西五三男、別所雅彦、松本卓也、大橋 暁、飛田健治、中村耕三、林 直人、CT 有限要素法による大腿骨近位部の骨強度評価骨強度基準値作成に関する予備的研究、日本整形外科学会雑誌 83 巻 2 号 PageS182
- 今井一博、大西五三男、山本精三、中村耕三. 骨強度評価法を用いた閉経後女性における椎体骨折リスクおよびアレンドロネート効果の評価. 日本整形外科学会雑誌 83 巻 2 号 PageS181
- 別所雅彦、大西五三男、松本卓也、大橋 暁、金子雅子、飛田健治、松山順太郎、中村耕三、CT 非線形有限要素法を用いた大腿骨近位部と腰椎の骨強度評価について. 日本整形外科学会雑誌 83 巻 2 号 PageS181
- 大橋 暁、大西五三男、松本卓也、飛田健治、別所雅彦、松山順太郎、金子雅子、中村耕三、Universal-Bar-Link 創外固定器を用いた変形矯正における固定器設置位置・角度の誤差許容範囲の検討、日本整形外科学会雑誌 83 巻 3 号 PageS574
- 大西五三男、別所雅彦、松本卓也、金子雅子、中村

- 耕三. 高齢者の骨脆弱性骨折の予防 定量的CTを用いた有限要素法による大腿骨近位部の力学特性・強度の評価、日本整形外科学会雑誌 83 卷 3 号 PageS672
- 石橋英明、大西五三男、松本卓也、別所雅彦、中村耕三. CT/有限要素法解析による腰椎椎体骨強度に対するラロキシフェンの効果 日本整形外科学会雑誌 83 卷 2 号 PageS180
- 飛田健治、大西五三男、松本卓也、大橋 暁、別所雅彦、松山順太郎、金子雅子、中村耕三. 低出力超音波パルス治療の骨癒合リモデリング期に対する効果 マイクロCTを用いた仮骨の髓腔化・皮質骨化の定量評価. 日本整形外科学会雑誌 83 卷 8 号 PageS1239
- 中村耕三. 低侵襲・高精度骨折整復・治療支援システムの開発、新しい医療機器研究 14 卷 Page50-52
- 宮坂好一、廣田浩二、酒井亮一、皆川栄一、村下 賢、大橋暁、大西五三男、中村耕三. 超音波による関節軟骨音速の高精度計測法. 超音波医学 36 卷Suppl. PageS455 (2009.04)
- 大西五三男、松山順太郎. 【骨折とその治癒機転】超音波エコートラックキング法を用いた骨癒合判定法 Clinical Calcium19 卷 5 号 Page682-690 (2009.04)
- 大西五三男. 骨粗鬆症の薬物療法 薬効評価と臨床研究の進歩【薬物療法総論 薬物治療の薬効評価と意義 定量的CTを用いた有限要素法による骨強度評価と薬剤効果判定日本臨床 (0047-1852) 67 卷 5 号 Page932-937
- 大西五三男. 創外固定の原理と応用 基礎から新しい臨床展開まで【創外固定の原理 (基礎) 創外固定法の基礎、別冊整形外科 55 号 Page13-18
- Matsumoto T, Ohnishi I, Bessho M, Imai K, Ohashi S, Nakamura K, Prediction of vertebral strength under loading conditions occurring in activities of daily living using a computed tomography-based nonlinear finite element method. Spine. 2009 15; 34(14): 1464-9.
- Bessho M, Ohnishi I, Matsumoto T, Ohashi S, Matsuyama J, Tobita K, Kaneko M, Nakamura K. Prediction of proximal femur strength using a CT-based nonlinear finite element method: differences in predicted fracture load and site with changing load and boundary conditions. Bone. (2): 226-31.
2. 学会発表
- B-mode 超音波メカニカルスキャンを用いた三次元的関節軟骨厚測定 MRI 測定との比較. Author: 大橋 暁 (東京大学大学院整形)、大西五三男、松本卓也、別所雅彦、松山順太郎、飛田健治、金子雅子、中村耕三. Source: 日本整形外科学会雑誌 (0021-5325) 85 卷 2 号 PageS155 (2011.02)
- CT 有限要素法による第 2 腰椎の骨強度評価 年齢別骨強度値の作成と第 2 腰椎の骨強度に影響する因子の解析. Author: 金子雅子 (東京大学 大学院整形)、大西五三男、別所雅彦、松本卓也、大橋 暁、飛田健治、中村耕三. Source: 日本整形外科学会雑誌 (0021-5325) 85 卷 2 号 PageS119 (2011.02)
- CT/有限要素法による大腿骨近位部の骨強度評価 検者内・検者間解析信頼性・解析再現性について. Author: 別所雅彦 (東京大学 大学院整形)、大西五三男、金子雅子、松本卓也、大橋 暁、飛田健治、中村耕三. Source: 日本整形外科学会雑誌 (0021-5325) 85 卷 2 号 PageS118 (2011.02)
- CT/有限要素法解析を用いた創外固定抜去後骨欠損例の経時的骨強度予測. Author: 大橋 暁 (東京大学 大学院整形外科)、大西五三男、松本卓也、別所雅彦、飛田健治、金子雅子、中村耕三、岡崎裕司、佐藤和強、松山順太郎. Source: 日本創外固定・骨延長学会雑誌 (1342-3495) 22 卷 Page179 (2011.02)
- 創外固定を用いたウサギ脛骨骨切りモデルにおける低出力超音波パルスの効果 マイクロCTを用いた 3 次元的Bone Strength Indices 評価. Author: 飛田健治 (東京大学 整形外科)、大西五三男、松本卓也、大橋 暁、別所雅彦、金子雅子、中村耕三. Source: 日本創外固定・骨延長学会雑誌 (1342-3495) 22 卷 Page177 (2011.02)
- 低出力超音波パルス治療の骨癒合強度に対する効果—マイクロCTを用いた仮骨の強度予測と 4 点曲げ試験による実測値の比較—. Author: 飛田健治 (東京大学 整形外科)、大西五三男、松本卓也、大橋 暁、別所雅彦、金子雅子、中村耕三. Source: 第 14 回超音波骨折治療研究会 Page 28 (2011.01)
- 大橋 暁、大西五三男、松本卓也、別所雅彦、金子雅子、飛田健治、松山順太郎、岡崎裕司、佐藤和強、中村耕三. CT/有限要素法解析を用

- いた創外固定抜去後骨欠損例の経時的骨強度予測. 日本整形外科学会雑誌 84 巻 4 号 PageS539, 2010
- 金子雅子、大西五三男、別所雅彦、松本卓也、大橋 暁、飛田健治、中村耕三. CT 有限要素法による大腿骨近位部の骨強度評価 年齢別骨強度値の作成と大腿骨近位部骨強度値に影響する因子の解析: 日本整形外科学会雑誌 (0021-5325) 84 巻 4 号 PageS711, 2010
- 金子雅子、大西五三男、別所雅彦、松本卓也、大橋 暁、飛田健治、中村耕三. CT 有限要素法による大腿骨近位部の骨強度評価 年齢別骨強度値の作成と大腿骨近位部骨強度値に影響する因子の解析: Osteoporosis Japan (0919-6307) 17 巻 1 号 Page 200, 2010
- Ohashi, Satoru; Ohnishi, Isao; Bessho, Masahiko; Tobita, Kenji; Kaneko, Masako; Matsumoto, Takuya; Matsuyama, Juntaro; Nakamura, Kozo, Measurement of Articular Cartilage Thickness Using a 3D Image Reconstructed from B-mode Ultrasonography Mechanical Scans -Comparison with MRI-derived Data-, Transactions Vol. 36, p0473, ORS 2011 Annual Meeting, Long Beach, CA, 2011
- Tobita, Kenji; Ohnishi, Isao; Matsumoto, Takuya; Ohashi, Satoru; Bessho, Masahiko; Kaneko, Masako; Nakamura, Kozo, Effect of low-intensity pulsed ultrasound stimulation on callus remodeling in a gap healing model - Evaluation by bone morphometry using 3- dimensional quantitative micro computed tomography -, Transactions Vol. 36, p1503, ORS 2011 Annual Meeting, Long Beach, CA, 2011
- Bessho, Masahiko; Ohnishi, Isao; Kaneko, Masako; Matsumoto, Takuya; Ohashi, Satoru; Tobita, Kenji; Nakamura, Kozo, CT-based finite element method for predicting the strength of the proximal femur in patients with postmenopausal osteoporosis - Evaluation of inter- and intra-observer reliabilities and reproducibility -, Transactions Vol. 36, p2275, ORS 2011 Annual Meeting, Long Beach, CA, 2011
- Kaneko, Masako / Ohnishi, Isao / Bessho, Masahiko / Matsumoto, Takuya / Ohashi, Satoru / Tobita, Kenji / Nakamura, Kozo, Predicting vertebral bone strength with a quantitative computed tomography-based finite-element method - Creation of strength data according to age range in a normal population and analysis of factors affecting strength-, 12th EFORT Congress, Copenhagen, Denmark. 6/1-4, 2011
- Measurement of Articular Cartilage Thickness Using a 3D Image Reconstructed from B-mode Ultrasonography Mechanical Scans -Comparison with MRI-derived Data- Ohashi, Satoru / Ohnishi, Isao / Matsumoto, Takuya / Bessho, Masahiko / Matsuyama, Juntaro / Tobita, Kenji / Kaneko, Masako / Nakamura, Kozo, 12th EFORT Congress, Copenhagen, Denmark. 6/1-4, 2011
- Isao Ohnishi, Takuya Matsumoto, Masahiko Bessho, Satoru Ohashi, Kenji Tobita, Masako Kaneko, and K Nakamura. Navigated unilateral external fixation system for deformity correction incorporating pre-operative surgical simulation and intraoperative laser guidance. J Biomech vol. 43, supplement 1, S71-S72, 2010.
- Isao Ohnishi, Takuya Matsumoto, Masahiko Bessho, Satoru Ohashi, Kenji Tobita, Masako Kaneko, and K Nakamura. Computer assisted bone fracture reduction and bone deformity correction under external fixation. Proceedings of the 4th International Symposium and Workshop on Virtual Interactive Musculoskeletal System. P41-44, 2010.
- Tobita, K; Ohnishi, I; Matsumoto, T; Ohashi, S; Bessho, M; Kaneko M; Matsuyama, J; Nakamura, K. Effect of low-intensity pulsed ultrasound stimulation on gap healing in a rabbit osteotomy model evaluated by micro computed tomography-based 3-dimensional cross-sectional moment and cross-sectional moment of inertia. Transactions of the 56th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society, p 700, 2010
- Masahiko Bessho; Isao Ohnishi; Takuya Matsumoto; Masako Kaneko; Satoru Ohashi; Kenji Tobita; Kozo Nakamura; Strength index by quantitative computed tomographybased finite element method offers higher discriminatory power for hip fracture than areal bone mineral density of the femoral neck. Transactions of the 56th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society, p604, 2010
- Ohashi, S; Ohnishi, I; Matsumoto, T; Matsuyama, J; Bessho, M; Tobita, K; Kaneko M; Nakamura K, Evaluation of the Accuracy of Articular Cartilage Thickness Measurement by Conventional and Real-time Spatial Compound Ultrasonography. Trans-

- actions of the 56th Annual Meeting of Orthopaedic Research Society, p.1364, 2010
- Tobita, K; Ohnishi, I; Matsumoto, T; Ohashi, S; Bessho, M; Kaneko M; Matsuyama, J; Nakamura, K. Effect of low-intensity pulsed ultrasound stimulation on callus remodeling in a gap healing model- Evaluation by bone morphometry using 3-dimensional quantitative micro computed tomography – Transactions of the 11<sup>th</sup> Congress of European Federation of National Associations of Orthopaedic and Traumatology. F90, 2010
- Kaneko M.,Ohnishi, I, Bessho, M., Matsumoto, T., Ohashi, S., Tobita, K., Nakamura, K. Prediction of proximal femur strength by a quantitative computed tomography-based finite element method. -Creation of predicted strength data of the proximal femur according to age range in a normal population and analysis of risk factors for hip fracture- Transactions of the 56<sup>th</sup> Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society, p 596, 2010.
- CT・CAD/有限要素法解析を用いたLag screw 刺入高位による大腿骨頸部の応力・ひずみの検討. 松本卓也、大西五三男、別所雅彦、大橋 暁、金子雅子、飛田健治、中村耕三. 第18回日本コンピュータ外科学会、2009
- CT/有限要素法による非線形解析を用いた大腿骨近位部の強度評価—荷重・拘束条件の相違による予測骨強度・部位の相違について—. 別所雅彦、大西五三男、松本卓也、金子雅子、大橋 暁、飛田健治、中村耕三. 第18回日本コンピュータ外科学会、2009
- CT/有限要素法解析を用いた創外固定抜去後骨欠損例の経時的骨強度予測. 大橋 暁、大西五三男、松本卓也、別所雅彦、金子雅子、飛田健治、松山順太郎、岡崎裕司、佐藤和強、中村耕三. 第18回日本コンピュータ外科学会、2009
- μCT解析ソフトを用いた3次元慣性モーメントによる仮骨強度評価. 飛田健治、大西五三男、松本卓也、大橋 暁、別所雅彦、金子雅子、松山順太郎、中村耕三. 第18回日本コンピュータ外科学会、2009
- レーザーを用いた創外固定器の設置支援に関する検討. 林 成煥、道家健仁、小野木真哉、中島義和、光 石衛、佐久間一郎、別所雅彦、大西五三男、中村耕三. 第18回日本コンピュータ外科学会、2009
- 皮的穿刺のためのレーザーによる位置・姿勢呈示. 林 成煥、道家健仁、小野木真哉、中島義和、光石 衛、佐久間一郎、別所雅彦、大西五三男、中村耕三. 第18回日本コンピュータ外科学会、2009
- Universal-Bar-Link 創外固定器の位置姿勢誘導システムの開発. 石原良太、鄭 常賢、小林英津子、大西五三男、伊藤悠平、清徳省雄、清 徳則、落合正志、伊藤孝則、長谷川孝則、別所雅彦、松本卓也、飛田健治、大橋 暁、中村耕三、金子雅子、佐久間一郎. 第18回日本コンピュータ外科学会、2009
- A new method for evaluation of fracture healing by echo tracking. Matsuyama, J; Ohnishi, I; Sakai, R; Miyasaka, K; Harada, A; Bessho, M; Ohashi, S; Matsumoto, T; Nakamura, K. The 53rd Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society, Poster session 2007. San Diego
- 超音波エコートラッキングを用いた骨癒合判定法. 松山順太郎、大西五三男、大橋 暁、別所雅彦、松本卓也、中村 耕三. 第79回日本整形外科学会学術集会 シンポジウム 2006 横浜
- A new method for evaluation of fracture healing by echo tracking. Matsuyama J, Ohnishi I, Ohashi S, Bessho M, Matsumoto T, Nakamura K. 第32回日本骨折治療学会 シンポジウム 2006 仙台
- A New Method for Evaluation of Fracture Healing by Echo Tracking Matsuyama J, Ohnishi I, Ohashi S, Bessho M, Matsumoto T, Nakamura K 8th EFFORT CONGRESS, FLORENCE, ITALY 2007
- R. Sakai, K. Miyasaka, H. Suzuki, T. Ohtsuka, A. Harada, Y. Yoshikawa, J. Matsuyama, I. Ohnishi, K. Nakamura, A Minute Bone Bending Angle Measuring Method using Echo-Tracking for Assessment Bone Strength, Transactions of the IEEE International Ultrasonics Symposium, New York, 2007
- CT有限要素法による大腿骨近位部の骨強度評価—骨強度基準値作成に関する予備的研究. 金子雅子、大西五三男、別所雅彦、松本卓也、中村耕三. 第10回日本骨粗鬆症学会 2008 大阪
- 3次元CT画像を基にした管骨変形評価法. 飛田健治、大西五三男、別所雅彦、松本卓也、大橋 暁、中村耕三. 第21回日本創外固定・骨延長学会 2008 横浜
- Echo tracking 法を用いた骨強度判定の改良. 飛田健

- 治、大西五三男、別所雅彦、松本卓也、大橋 暁、中村耕三. 第 21 回日本創外固定・骨延長学会 2008 横浜
- 超音波エコーラッキング法を用いた骨癒合判定. 松山順太郎、大西五三男、大橋 暁、別所雅彦、松本卓也、中村耕三. 第 23 回日本整形外科学会基礎学術集会 2008 京都
- Bessho, M.; Ohnishi, I.; Matsumoto, T.; Ohashi, S.; Tobita, K.; Matsuyama, J.; Nakamura, K.; Prediction of strength and fracture location of the proximal femur by a CT-based nonlinear finite element method – Effect of load direction on hip fracture load and fracture site –. 9<sup>th</sup> EFORT congress, Transactions P91, Nice, France (29 May – 1 June, 2008)
- CT 画像を用いた有限要素法非線形解析による大腿骨近位部の骨強度評価 荷重・拘束条件の相違による予測骨強度の相違について. 別所雅彦、大西五三男、松本卓也、大橋 暁、飛田健治、松山順太郎、中村耕三. 日本整形外科学会雑誌 (0021-5325) 82 巻 3 号 Page S518 (2008.03) 第 81 回日本整形外科学会学術総会 札幌
- CT/有限要素法による骨強度評価について - 大腿骨近位部の薬剤効果判定への応用に関する予備的研究. 別所雅彦、大西五三男、松本卓也、金子雅子、大橋 暁、飛田健治、中村耕三. 第 10 回骨粗鬆症学会 2008 大阪
- CT/有限要素法による脊椎椎体の強度解析- 日常生活における骨強度評価への応用. 松本卓也、大西五三男、別所雅彦、大橋 暁、飛田健治、金子雅子、中村耕三. 第 10 回骨粗鬆症学会 2008 大阪
- CT/有限要素法を用いた新鮮死体大腿骨標本の予測骨折部位の検証. 別所雅彦、大西五三男、松本卓也、大橋 暁、飛田健治、金子雅子、中村耕三. 第 17 回コンピュータ外科学会 2008 東京
- 大腿骨変形に対する変形矯正コンピュータシミュレーション. 松本卓也、大西五三男、別所雅彦、大橋 暁、飛田健治、金子雅子、中村耕三. 第 17 回コンピュータ外科学会 2008 東京
- Satoru Ohashi, Isao Ohnishi, Juntaro Matsuyama, Masahiko Bessho, Takuya Matsumoto, Kozo Nakamura: An asymmetrical thread profile external fixation pin has higher pullout strength than a symmetrical thread pin, 54th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society, San Francisco, California, 2008.3.2-5
- Satoru Ohashi, Isao Ohnishi, Juntaro Matsuyama, Masahiko Bessho, Takuya Matsumoto, Kozo Nakamura: Stress analysis of the external fixator pin clusters with different pin thread profiles using a patient specific CT-CAD/FEM, 9th EFORT Congress, Nice, France, 2008.5.29-6.1
- Universal-Bar-Link 創外固定器を用いた変形矯正における固定器設置位置・角度の誤差許容範囲の検討. 大橋 暁、大西五三男、別所雅彦、松本卓也、飛田健治、池邊賢治、佐久間一郎、中村耕三. 第 21 回日本創外固定・骨延長学会 2008 横浜
- CT・CAD/有限要素法解析を用いた創外固定ピン応力の検討—非対称ピンプロファイルはピンと骨の界面における応力集中を軽減する. 大橋 暁、大西五三男、別所雅彦、松本卓也、飛田健治、松山順太郎、中村耕三. 第 81 回日本整形外科学会学術総会 2008 札幌
- 超音波を用いたヒト関節軟骨音速測定値に軟骨変性度が与える影響についての検討. 大橋 暁、大西五三男、松本卓也、別所雅彦、飛田健治、中村耕三. 第 23 回日本整形外科学会基礎学術集会 2008 京都
- 超音波による骨癒合強度定量評価の新しい計測システムの開発. 宮坂好一、酒井亮一、鈴木浩之、大塚利樹、原田烈光、吉川義博、松山順太郎、大西五三男、中村耕三. 第 81 回日本超音波医学会 2008 神戸
- R. Sakai, K. Miyasaka, E. Minagawa, T. Ohtsuka, A. Harada, Y. Yoshikawa, J. Matsuyama, K. Tobita, K. Nakamura, I. Ohnishi. A Minute Bone Bending Angle Measurement Method using Echo-Tracking for Assessment of Bone Strength in Vivo, Transactions of the IEEE International Ultrasonics Symposium, Beijing, 2008

## F. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

### 1. 特許取得

「ULTRASONIC DIAGNOSTIC APPARATUS」

出願国 : 米国

発明者 : 原田烈光 : 酒井亮一 : 中村耕三 : 大西五三男

出願人 : アロカ (株) : 国立大学法人東京大学

出願番号 : 11/390,788

出願日 : 2006 年 3 月 28 日

「ULTRASONIC DIAGNOSTIC APPARATUS」

出願国 : EP (英、仏、独、伊、スイス)  
発明者 : 原田烈光：酒井亮一：中村耕三：大西  
五三男  
出願人 : アロカ (株)：国立大学法人東京大学  
出願番号 : '06006394.8  
出願日 : 2006 年 3 月 28 日

「超音波骨癒合診断装置」

発明者 : 酒井亮一、岡田 孝  
出願人 : アロカ (株)  
出願番号 : 特願 2008-185468 号  
出願日 : 2008 年 7 月 17 日

「骨検査システムおよび下腿支持装置」

発明者 : 中村耕三、大西五三男、松山順太郎、飛  
田健治、酒井亮一、小川宏治、宮坂好  
一、皆川栄一  
出願人 : アロカ (株)：国立大学法人東京大学  
出願番号 : 特願 2008-188639 号  
出願日 : 2008 年 7 月 22 日

「超音波診断装置」

発明者 : 大西五三男、中村耕三、松山順太郎、飛  
田健治、酒井亮一  
出願人 : アロカ (株)：国立大学法人東京大学  
出願番号 : 特願 2008-294434 号  
出願日 : 2008 年 11 月 18 日

## 神経線維腫症 1 型の結節状蔓状神経線維腫に対する対応

研究分担者 倉持 朗 埼玉医科大学皮膚科教授

### 研究要旨

神経線維腫症 1 型 Neurofibromatosis type1 (NF1) に生じる神経原性腫瘍のうち、結節状蔓状神経線維腫 nodular plexiform neurofibroma (nodular PNF) は、末梢神経の神経周膜 perineurium の中に発生した、末梢神経の神経線維腫、と定義される。paraspinal nodular PNF を含め、nodular PNF は NF1 患者の生命予後と Q.O.L. を決定する重要な因子のひとつであり (Riccardi V)、また cutaneous (dermal) neurofibroma とは全く発生機序が異なり、臨床的性格も異なる。筆者が長期に渡って経過を追うことができた症例群から、nodular PNF の臨床上の重要点・対応上の重要点を 8 項目にまとめた。1) nodular PNF は、NF1 であってもそうでなくても生じうる、神経原性腫瘍である。2) nodular PNF は、diffuse neurofibroma の内部であってもそうでなくても生じうる腫瘍である。3) nodular PNF は経年的に増加・増大、浅いところにも深いところにも生じ、生涯進行性のことがある。ときには、体表面全体・全ての体腔内を、埋めつくすに至る。4) nodular PNF には、高度な疼痛を来すものがある。圧痛・自発痛、いずれも生じるが、特に男児で大腿内側に生じ、筋膜上まで、もしくは筋層内にまで及んで、多数存在する様な症例が、ひとつの典型である。疼痛のコントロールは、ときに極めて困難である。5) nodular PNF は悪性末梢神経鞘腫瘍 malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST) の発生母地として重要である。しばしば異時性・多中心性に多発する。但し、nodular PNF の悪性化、MPNST への進展は、非 NF1 患者の nodular PNF から、(そしてその nodular PNF が diffuse NF の内部にあっても、そうでなくても) 生じうる。6) 種々の画像モダリティは、nodular PNF の描出に、有用である。エラストグラフィは diffuseNF 内にある小さな nodular PNF をも検出できた。しかし nodular PNF の悪性変化を、初期に見出すことの出来る画像的マーカーはまだ得られていない。7) nodular PNF は、intrafamilial phenotype variation を示す NF1 の familial case の一方として、生じうる。一般には親と子の間でみられ、一方(特に親)の神経線維腫が皮膚神経線維腫 cutaneous neurofibroma のみで、他方(子供で多い)が nodular PNF のみ、であることが多い。8) nodular PNF は、NF1 では通常 4～6 歳ころから四肢や頸部、体幹(背部など)に、神経の走行に沿って現れ、念珠状に触知されるようになる。徐々に数を増すが、それらの中に、児が小さいうちに米粒大から大豆大の nodular PNF が多数集簇し、スジコを思わせるような形状の塊状物となって、そのまま筋膜上に留まるものがある。この時期のうちに、塊状に集簇した nodular PNFs を切除しておくことは、切除をしなかった同様の腫瘍の増大がしばしば高度で、更なるその部位の疼痛がときに高度であったことから、NF1 患者の長期的な Q.O.L. を鑑みた際、極めて有効な方法と考えられた。

### A. 研究目的ならびに方法

NF1 に生ずる神経原性腫瘍は、皮膚神経線維

腫 cutaneous neurofibroma、結節状蔓状神経線維腫 nodular plexiform neurofibroma (nodular PNF)、また

多くが nodular PNF に由来する malignant counterpart である (de novo の発生もある) 悪性末梢神経鞘腫瘍 malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST) と、瀰漫性神経線維腫 diffuse neurofibroma (diffuse NF) の、主たる 4 つの phenotype に大別できる (図 1)。これら 4 つの phenotype は、各々独特な biological behavior を有し、従ってその各々に対する対応にはそれぞれ独自の工夫が求められる (倉持 朗, 日皮会誌 120 ; 2741-2768, 2010)。本稿では、nodular PNF に限り、自験例を振り返り、その臨床の特徴と治療・対応上の重要点・問題点を検討、これらを 8 項目にまとめた。代表的な症例の臨床所見と、実際の対応に関しては、最小限ではあるが、必要なものを、図譜の形式で示させて頂いた。これらの症例は筆者が 25 年の間に、埼玉医大皮膚科で実際に治療を行ってきた方々である。MPNST や diffuse NF と並び、皮膚科領域で、nodular PNF は、NF1 の臨床に於いて、患者の Q.O.L. を大きく左右するものであり、これに対する治療戦略は、NF1 患者を診るにあたって、最も重要なものである (Riccardi V)。

倫理面への配慮：nodular PNF は、その特異な biological behavior により、臨床像の多様性、という特徴を有し、ときには、治療に難渋する病態を惹起する。患者にはそのような際には、新たに考えた (或いは考案せざるを得なかった) 治療の試み、またそのために生じるリスクを十分に説明し、同意と協力を得、また臨床所見 (-初期からの-) の通常の経時的変化の記録と、治療ならびに新たな対応でもたらされた治療効果については、臨床写真を撮り、記録することの同意を得た。本研究班での報告にあ

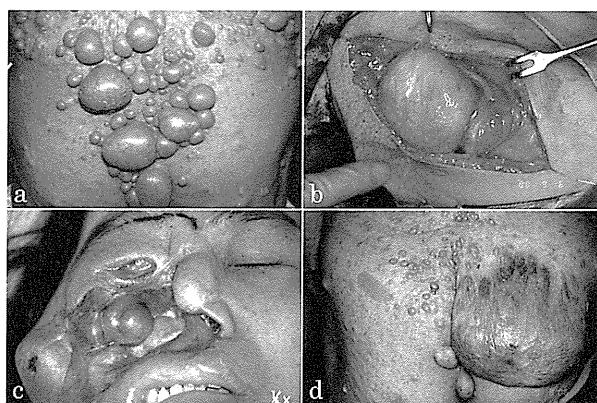


図 1 NF1 に生じる神経原性腫瘍の主たる 4 つの phenotype  
a 皮膚神経線維腫  
b 結節状蔓状神経線維腫  
c 悪性末梢神経鞘腫瘍  
d 瀰漫性神経線維腫

たっては、個人を特定できる情報は全て削除し、写真では、顔の一部は、本人と分からないようにするため、ブラックで覆った。

## B. 研究結果と考察

上述した観点から nodular PNF の特徴を以下の 8 項目にまとめた。自験例の検討から、得られた結論をまず述べ、その一部については、自験例のうち、その代表的な症例を挙げた。また、それぞれに付いて、考察を加えた。

### 1) nodular PNF は NF1 であっても NF1 でなくとも生じうる神経原性腫瘍である。

①図 2 は、NF1 の skin /organ manifestation を全く有さない、4 歳 6 ヶ月女児の背部中央に生じた隆起である。しかしこの腫瘍は、触診と、後に述べるエラストグラフィーで、数珠状および蔓状の形状の小さな結節が集簇して形成された、腫瘍・隆起であることがわかった。この腫瘍は 2 歳になった時点で家族により気づかれ、その後、漸次増大したため、近医を受診し、脂肪腫と診断されていた。NF1 を伴わない児に生じた nodular PNF との術前診断の元、切除。術中所見では、透明感のある蔓状・蝸状の塊状物の連なりとして観察され、組織学的には粘液状基質の中に、紡錘形の腫瘍細胞が束状・波状に増殖した所見がみられ、nodular PNF と診断した。

②図 1 の b) や、図 3・図 4・図 5・図 6 は、NF1 患者に生じた nodular PNF である。図 3 は、皮下で、被膜を有し、真珠様光沢を持った大小の結節が数珠状に連なった、典型例である。通常は皮表から盛り上がることは無く、平坦で、皮下結節として触知する。組織学的には、浮腫状で粘液腫状基質が豊富な

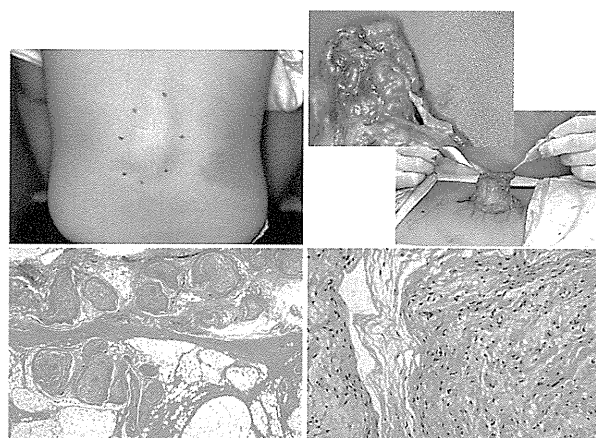


図 2 NF1 を伴わない女児の背部に生じた nodular PNF



中に、長楕円形の核・細長い細胞突起を持つ細胞が泳ぐように、また、腫大した神経の断片も、多数認められる。図4は背部の、また図5は胸部の、おのおの筋膜上に付着して存在したものである。図5のように、胸壁などにある際は、全体が隆起して診られることがある。図6は径11cm大の皮下結節で、大腿に生じたものであるが、MRI上、zonal distinctionが明らかで、かつ、手術時までMPNSTの発生(malignant transformation)をみなかった、比較的大きな nodular PNF である。

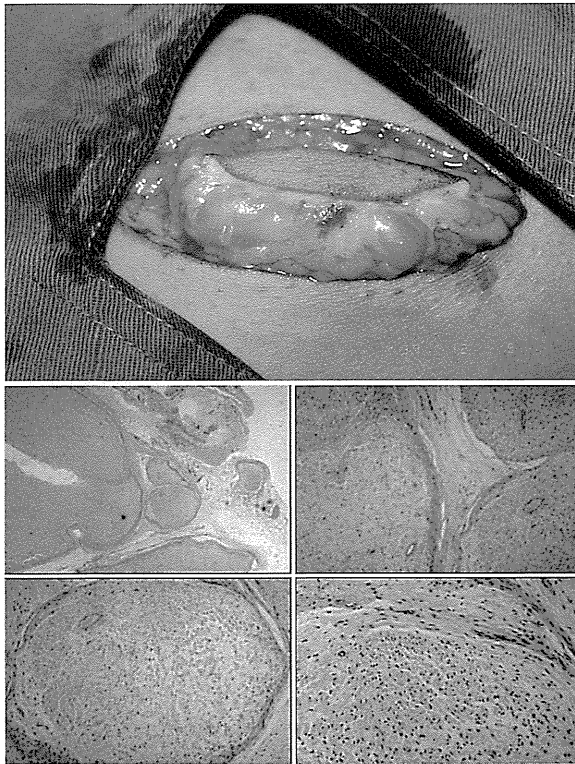


図3 nodular PNF の典型的な臨床と組織像

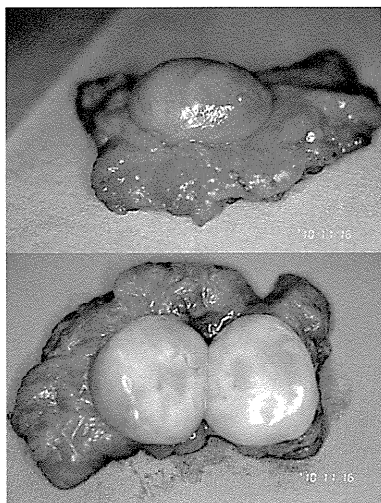


図4 41歳男性 NF1 患者の背部に生じた nodular PNF

2) nodular PNF は、diffuse neurofibroma の内部であつても、そうでなくても生じうる腫瘍である。

1) に示した nodular PNF は、いずれも diffuse NF の内部に生じた nodular PNF ではなかったが、nodular PNF はしばしば diffuse NF の内部に生じる。図7 (NF1 男児の背部)、および図8 (NF1 男性の前腕) は、diffuse NF 内に多数の nodular PNF が生じた症例の、典型例である。

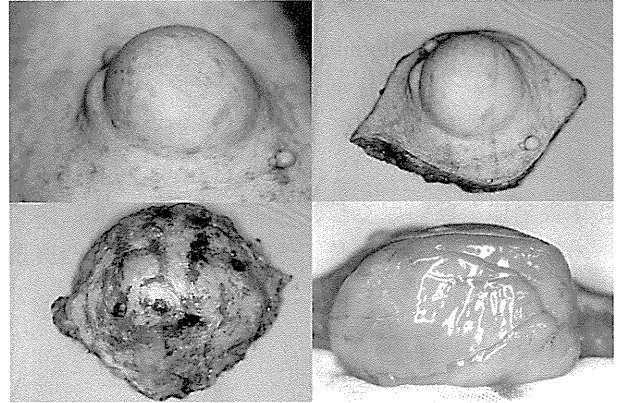


図5 53歳男性 NF1 患者の胸壁に生じた nodular PNF

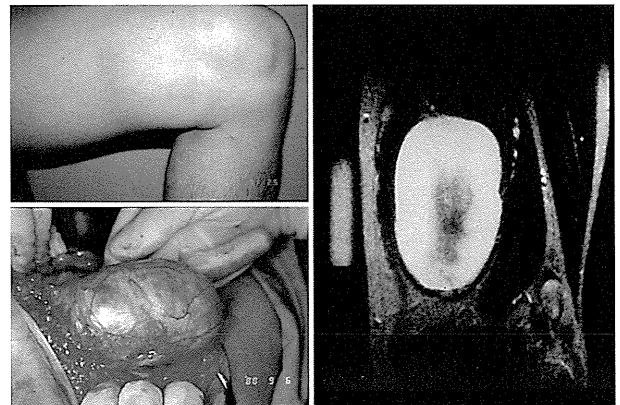


図6 径11cm大の、NF1 男性の大腿に生じた nodular PNF

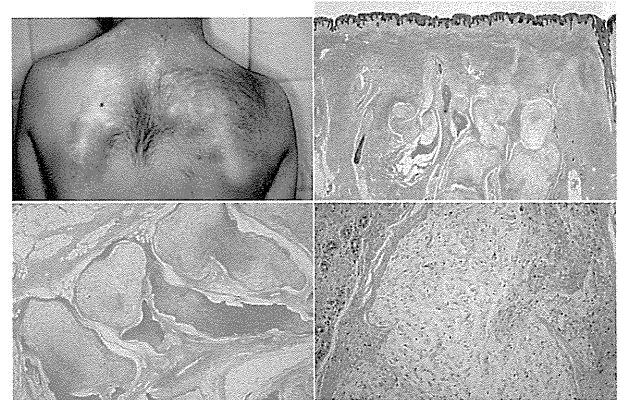


図7 背部 diffuse NF 内に多数集簇した nodular PNF

3) nodular PNF は経年的に増加・増大、浅いところにも深いところにも生じ、生涯進行性のことがある。異時性・多中心性の発生があり、ときに体表面全体・全ての体腔を埋め尽くすに至る。

①このような腫瘍の増加・増大のひとつの典型は、妊娠・出産を契機としてみられるもので、diffuse NF・nodular PNFの増大、また色素斑の色調の濃色化が診られる。図9・図10（同一症例）にその1例を示す。図9左が4歳時の色素斑とdiffuse NF・nodular PNFであり、6歳時に、右側のように（diffuse NF・nodular PNFを）切除した。そののちも、経年的な腫瘍の増大、ならびに色調の濃色化がみられたが、妊娠・出産を契機に、更に顕著となった。

②体表全体を覆い尽くし、筋層内を占拠、また全ての体腔内に無数に生じ、体腔を埋め尽くした典型例を図11、図12に示す。

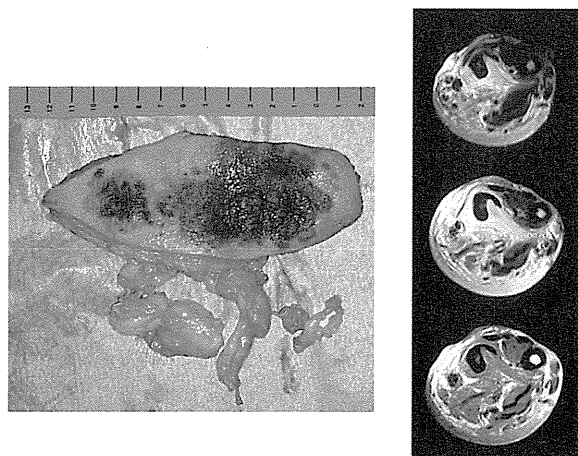


図8 前腕の diffuse NF と nodular PNF

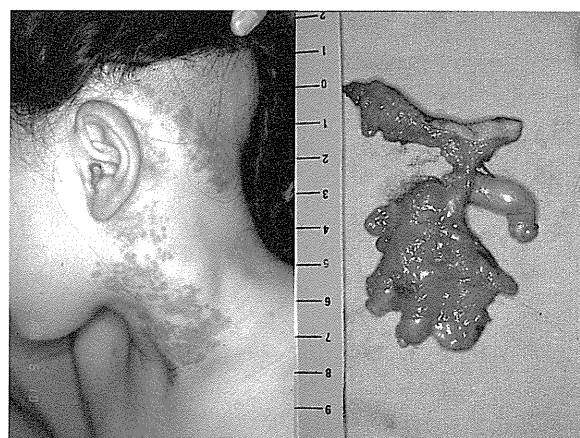


図9 diffuse NF 内に多発する nodular PNF

4) nodular PNFには高度の疼痛を来すものがある。疼痛のコントロールはときに極めて困難である。

nodular PNFには、高度な疼痛を来すものがある。圧痛・自発痛、いずれも生じるが、特に男児NF1で大腿の内側に生じ、筋膜上まで、多数存在するような症例がひとつの典型である。疼痛はときに高度であり、そのコントロールは難しい。極めて高度の疼痛を呈した症例でガンマナイフを施行し、10ヶ月程度、疼痛を抑え得たものがあったが、その後は抑えられなくなり、内服治療に切り替えた。疼痛コントロールが難しいものに対しては、ベンゾジアゼピン系薬剤に、ノイロトロピンやCOX<sub>2</sub>inhibitor、Vit.B<sub>12</sub>、プロピオン酸などを組み合わせた内服のカクテルでの対応、或いは筋膜レベルでの切除を、これまでは考慮せざるを得なかった。

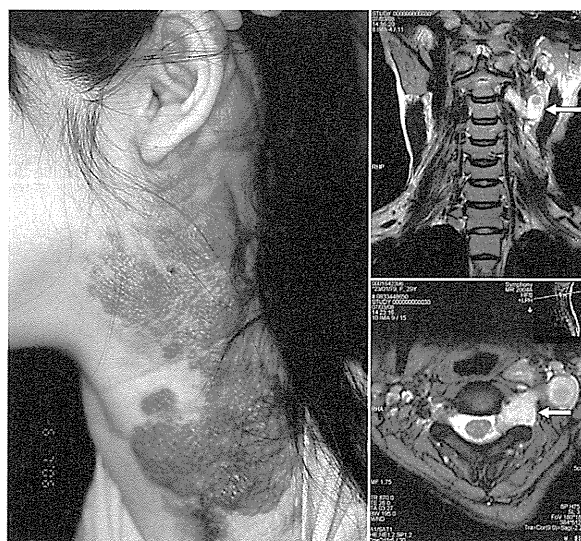


図10 妊娠・出産を契機とした色素斑・腫瘍の顕著化。また左耳下腺部～後咽頭間隙、また脊柱管内に進展する形で増加・増大。



図11 17歳NF1男性 全ての皮下結節は nodular PNF である。

5) nodular PNF は MPNST の発生母地として重要である。しばしば異時性・多中心性に多発する。

nodular PNF の悪性化、MPNST への進展は、非 NF1 患者の nodular PNF から（-そしてその nodular PNF が diffuse NF の内部にあっても、そうでなくても-）生じ得る。

NF1 では nodular PNF からの MPNST の発生が、（やはり diffuse NF の内部にある、またはそうでない、に関わらず）みられる。初期のものは nodular plexiform MPNST である。しばしば異時性・多中心性に多発する。図 13 から図 15 は、（同一の）そのような NF1 女児で、7~8 歳時より、diffuse NF 内に多数の nodular PNF が存在していた NF1 の女児である。17 歳時に切除した diffuse NF 内の結節が（図 13・図 14）、臨床的にも MRI の画像診断でも（target appearance を示した）nodular PNF と考えられたにも

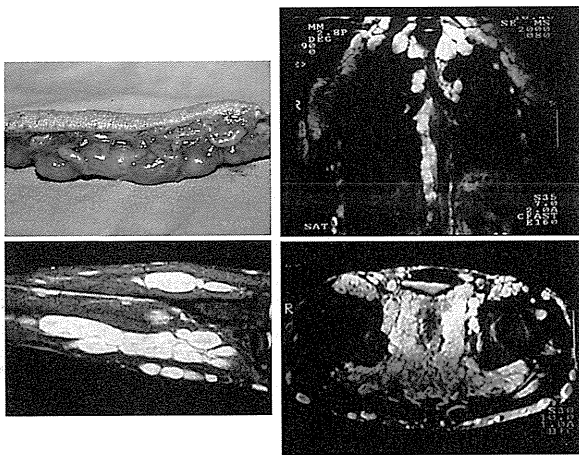


図 12 筋層内、また体腔内を nodular PNF は埋め尽くしていた。

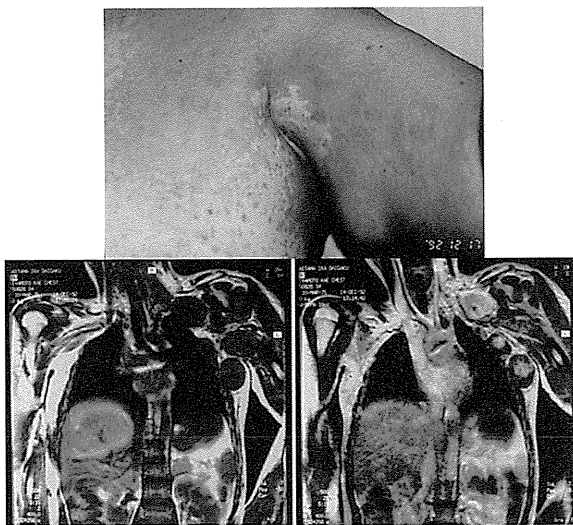


図 13 17 歳女児 NF1 に生じた early nodular plexiform MPNST。MRI 上、nodular PNF と区別できなかった。

関わらず、実際には early nodular plexiform MPNST (low-grade MPNST) で、細胞密度の高いところと低いところがあり、その両方で異型性を示す紡錘形の細胞、bizarre な核・大小不同の核を有する細胞、多核細胞が多数認められた。18 歳時（図 15）、この女児は、頸部に新たに腫瘤を生じることになる。13 日間で 200% 以上の急激な増大を示し、脊髓横断症状により完全麻痺を来し、後に不幸な転機をたどった。極めて多数の核分裂像、大型の異型細胞・巨細胞がみられる、悪性度の高い MPNST で、広範な壊死、腫瘍塞栓、間質内出血を伴っていた。

6) 種々の画像モダリティは nodular PNF の描出に有効である。

- ①ここまで示してきた症例でも明らかなように、MRI は有用で、1 個 1 個は、均一な T1 low、T2・STIR high の mass lesion として描出されるか、target appearance、または zonal distinction を呈する mass として、描出される（図 16）。
- ②但し小型の初期の MPNST (nodular plexiform

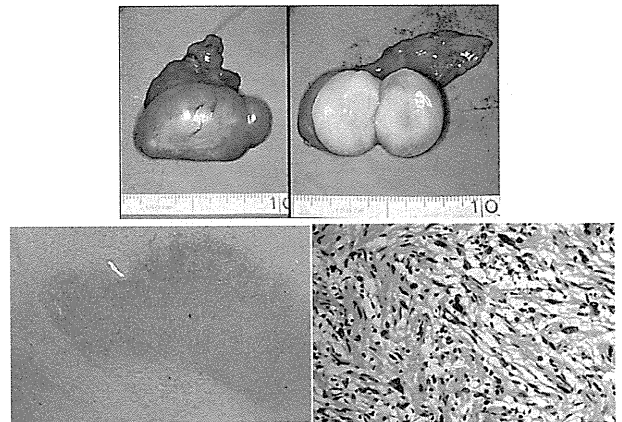


図 14 図 13 の結節の剖面と病理

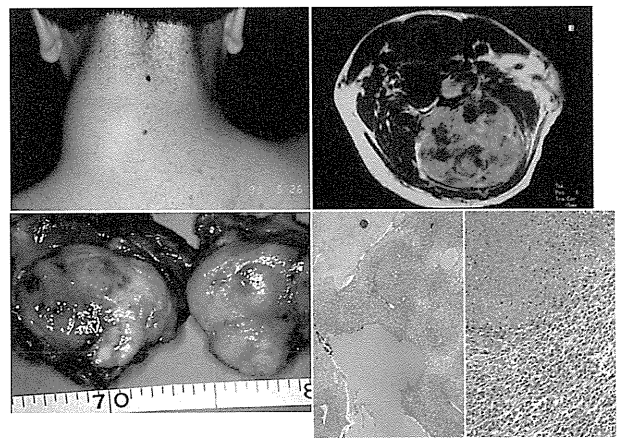


図 15 図 13・14 と同一症例に生じ、脊髓横断症状を来した MPNST。

MPNST)とは鑑別が不可能なことが多く(図13の症例)、このことが本症の重要な問題点となる。初期の悪性変化をdetectしうる画像モダリティとして、まず拡散強調画像とPET/CTの組合せが有効である可能性を検討したが、うまくいかなかった。ひとつはneurogenic tumorでは、良性でもFDGの集積強度を定量的に評価するstandardized uptake value (SUV)がしばしば高いため、SUVが異常高値にならないければ決定打にならないことが挙げられる。advanced・high-grade MPNSTになると、もちろん通常のMRIやscintigraphyで、容易に描出されるわけである。

③diffuse NFの内部にある、小さなnodular PNFは、臨床的に触知し得ないようなものでも、組織弾性イメージングであるelastographyによる描出が極めて有効だった(図17)。もともと圧迫すると軟らかい部分は変形しやすく、硬い部分は変形しにくいことを利用して、加圧前後の反射エコー信号からの深度別の変位量の測定と、変位量からのひ

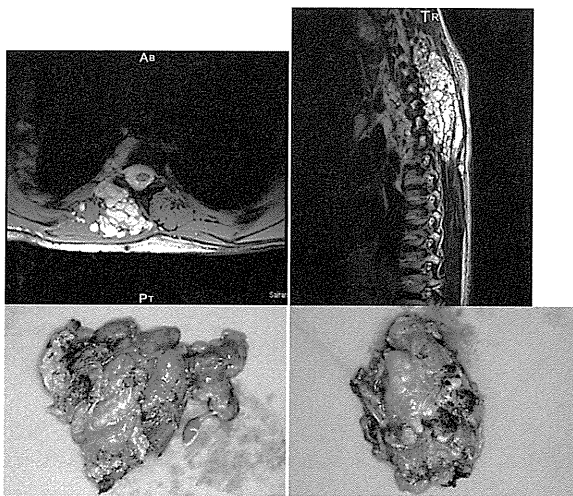


図16 nodular PNF (paraspinal nodular PNF) のMRI

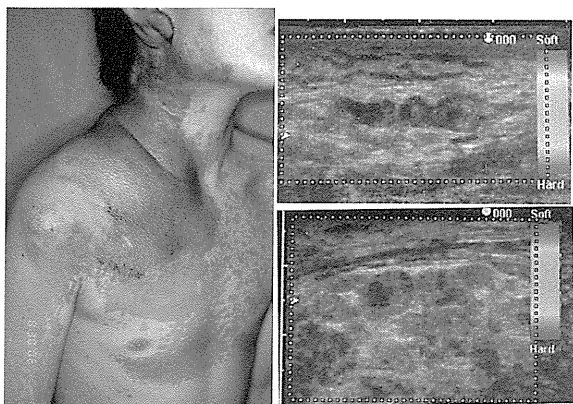


図17 diffuse NFの内部にある小さなnodular PNFのエラストグラフィ所見。zonal distinctionも分る。

ずみの計測と、画像化を、順に行う手法であるので、全体が比較的軟らかいdiffuse NFの内部で、密着した硬いnodular PNFの、念珠状の連続・集簇が、よく区別されるだけでなく、1個1個のnodular PNFの内側・外側にもしばしば硬さの差があるため、このことを反映し、zonal distinctionまでも明瞭になった。多くの場合、内側の細胞密度の高い部位が硬く、blueに表示された。

7) nodular PNFは、intrafamilial phenotype variationを示すNF1のfamilial caseの一方として、生じ得る。

一般には親と子でみられ、一方(特に親)のneurofibromaがcutaneous neurofibromaのみであり、他方(子に多い)にnodular PNFのみを生じることが多い。

このような症例の代表が図18に示した母親と、その子(図11・図12に示した男児)である。母がcutaneous neurofibromaのみ、子がnodular PNFのみであって、同様の母と子のNF1の家族は3家系あった。

家族内のphenotype variationの原因は、例えば母と子の症例(組合せ)で言うと、遺伝子の半分のセットが父親から由来したセットであることは、ひとつの重要な要因であることが考えられる。ほかにも、NF1 geneのpleiotropismに基づく差異、NF1 gene以外のmodifying geneの存在の可能性、microenvironmentによる調節、など、phenotype発現に影響を与え多様性を与えるものの存在、などが指摘されている。しかしこれらについては、殆どが未知のままである。

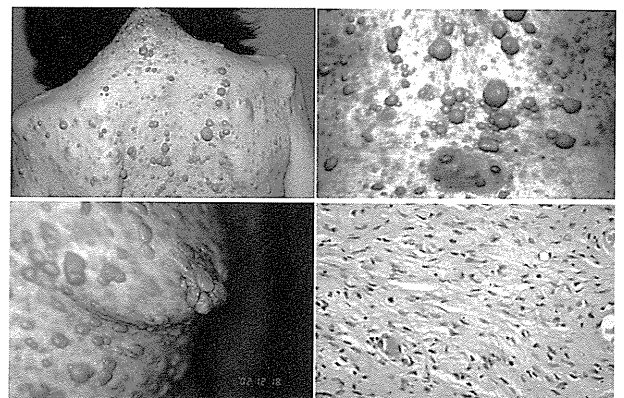


図18 図11・12の男児の母である。子の神経線維腫は全てnodular PNFであるのに対し、母の神経線維腫は全てcutaneous neurofibromaである。

8) 児が小さいうちに nodular PNF の集簇した塊状物を切除しておくことの有効性

子どもに生じた nodular PNF に関して、あたかもスジコのような形態に集簇して存在しているタイプのものに対しては、患児が小さいうちに切除しておくことが有効であることを強調したい。自験例の多くで、筋膜上に留まって集簇し、スジコ状になった塊状物は、児が小さいうちに取っておくことで、少なくともその領域での再燃を阻止することが出来た。背部正中から両側に広がっていた diffuse NF 内の nodular PNF に対して、半側の大部分を切除しておいたところ、切除側は9年間、全く再燃がなかった。他側の nodular PNF は paraspinal PNFs の発生・増加・増大を伴い、その1個ずつがかなり増大しており（高度な疼痛の原因となった）、後にこれらを切除するにあたっては、多くの困難を伴った。他の症例でも、腰殿部、大腿部などに生じ、多中心性で、神経の走行に沿ってみられたスジコ状の塊状物を切除しておいたものは、その後、再燃が無かった（図19・図20）。

NF1 患者に於いて nodular PNF は、4~6 歳頃に四肢や頸部・体幹に、神経の走行に沿って現れ、念珠状に触知されるようになる。疼痛の原因となることや、paraspinal nodular PNF の準備要因としての位置だけでなく、異時性・多中心性に生じうる MPNST の発生母地として、重要である。diffuse NF の発生を阻止するために、巨大Recklinghausen 斑を全て切除しておくことは、多くの場合、巨大Recklinghausen 斑の面積が広すぎるために出来ないのが通常である。本法はより切除が可能な症例、奏効する症例が多いため、推奨できる方法と考えている。

Nodular PNF の扱い方の確立に将来寄与するこ

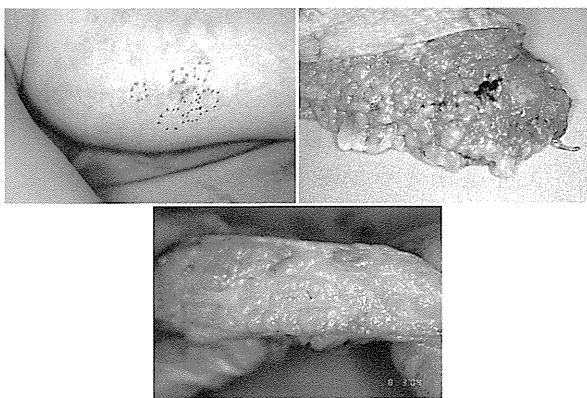


図19 スジコ状に集簇し、高度の疼痛を伴った nodular PNF。一塊に切除しえた。

とも望みながら、以上総括してきたが、このような nodular PNF の独特な位置は、その生物学に起因する。cutaneous neurofibroma とは、まず全く起源を異にすると考えられている。次の仮説が信じられている。遊走する neural crest cell は、Schwann cell precursor にまず分化し、そののち S-100 を表現する immature Schwann cell に分化する。immature Schwann cell は2つの type (myelinating Schwann cell と non-myelinating Schwann cell) の mature Schwann cell に分化する。Schwann cell precursor と immature Schwann cell の両者は“embryonic Schwann cell lineage”と呼ばれ、nodular PNF は、この embryonic Schwann cell lineage の transformation により生じる。cutaneous neurofibroma は、mature Schwann cell lineage からの transformation で生じ、NF1 の disruption に、ホルモンの影響などの non-genetic factor の影響が加わり生じる (Zhu Y, et al ;Nat Rev Cancer, 2:616-626, 2002)。

また NF1 に於ける nodular PNF の発症には、長鎖 non-coding RNA のひとつである ANRIL が、重要な modifier gene として関与していることが、明らかにされている (Pasmant E et al ; J Natl Cancer Inst 103 ;1713-1722, 2011)。

Nodular PNF は、症例によっては極めて多数生じ、筋層内全て、体腔内全てを埋め尽くす。このような neurofibroma は nodular PNF のみであり、この独特な性格だけでも、nodular PNF が NF1 の生命予後、Q.O.L. に強く関わる事が分かる。

Nodular PNF の malignant transformation については、初期には、focal malignancy と評価してよい状

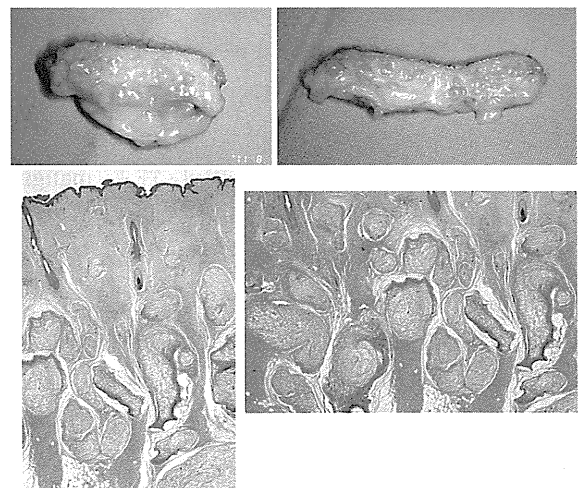


図20 体幹・大腿の皮下・筋膜上に集簇して存在していた nodular PNF を切除しえた。組織学的に nodular PNF は上下・左右、ぎっしりと並んで認められた。

態 (early nodular plexiform MPNST) に、ある時期留まっていたものが、悪性度を増していくこと、ときに予後不良で、手術や化学療法、放射線療法に抵抗し、高率に肺転移を来たすようになっていくこと、が最大の問題点である。nodular PNF の多発例、とりわけ深部での多発例では、異時性・多中心性の発生があるため、その各々からの MPNST 発症が考えられ、初期のうちの悪性変化を detect する画像学的モダリティー、生化学的マーカーがあることが望まれるが、現時点では有効なものはない。しかし、前述した拡散強調画像と PET/CT の組合せや、(diffuse neurofibroma 内にある nodular PNF ですら、) その zonal distinction までも明確にして描出する elastography による追跡は、さらに検討されるべきであろう。

痛みについては、殆ど検討がなされていない。まだ症例数が少ないため、先には述べなかったが、筆者は、極めて高度な疼痛を惹起する nodular PNF を有する NF1 患者に、プレガバリン (カルシウムチャンネル  $\alpha_2\delta$  リガンド) を用い、全例で明らかな鎮痛効果を確認している。

nodular PNF が惹起する疼痛は、侵害受容性疼痛と神経障害性疼痛を併せ持つ疼痛 (混合性疼痛) であると考えられる。腫瘍そのものに由来する末梢神経からの異常興奮に対し、興奮性神経伝達物質の過剰放出を抑制することで過剰興奮したニューロンを鎮める作用と、上位中枢で locus coeruleus に作用し、下行性抑制系を活性化して鎮痛効果を発揮する、それら両者の機序が、本症に対するプレガバリンの作用機序として、考えられる。

繰り返しになるが、NF1 に於ける、おのおの神経原性腫瘍の phenotype に即したかたちで、治療法や対応は、決まってくるはずである。しかも眼の前の症例に合わせて、実際の対応の仕方を“チューニング”して見つけていくようなかたちで。nodular PNF が、異時性・多中心性に malignant transformation を生じるということ、とりわけ臨床像のヴァリエーションが多彩であり、母と子、兄弟との intrafamilial phenotypic variation を強調して示すことが多いことは、向後の症例の仔細な検討と追跡が、NF1 患者の Q.O.L. 改善に寄与する、何かしらのヒントを与えてくれることをも予感させる。

## C. 結論

Nodular PNF は神経線維腫のなかで特別な biological behavior を有し、その対応には、nodular PNF の、

独自の生物学に即した対応が、要求される。その発症様式の特異性と、異時性・多中心性の発生、コントロールの難しい高度な疼痛、そして悪性変化、が、本症の大きな問題点と考えられる。悪性化の初期を検出できる有効な画像モダリティー (の組合せ) の発見、腫瘍の初期に於ける有効な治療法の探索、疼痛に対する副作用の少ない治療法の探求を、今後も押し進めていく必要がある。

## D. 健康危険情報

該当せず。

## E. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 倉持 朗; 神経線維腫症 1 型の瀰漫性神経線維腫に対する対応 日本レックリングハウゼン病学会雑誌 2: 27-39, 2011
- 2) 倉持 朗; 画像が開く世界; 皮膚科画像診断学 - 腫瘍・血管腫・母斑症を実際例として - 日本皮膚科学会雑誌 121: 2934-2947, 2011
- 3) 倉持 朗; 先天性血管拡張性大理石様皮斑、Klippel - Trenaunay 症候群、Sturge - Weber 症候群、神経線維腫症 2 型、Schwannomatosis、McCune - Albright 症候群、母斑性基底細胞癌症候群、および神経線維腫症 1 型の結節状蔓状神経線維腫に対する対応補遺 日本皮膚科学会雑誌 121: 2768 - 2804, 2011
- 4) 倉持 朗; NF1 の臨床; オーバービュー 第 2 回 遺伝カウンセリングアドバンストセミナー 神経線維腫症 1 型 (レックリングハウゼン病) テキスト / 日本遺伝カウンセリング学会 2: 1-23, 2011

### 2. 学会発表

- 1) 倉持 朗; Neurofibromatosis type1 の Nodular Plexiform Neurofibroma を巡って; 第 3 回 日本レックリングハウゼン病学会学術大会; 2011 年 11 月 13 日 (筑波大. 大塚藤男教授) 東京
- 2) 倉持 朗; NF1 の臨床; オーバービュー; 第 2 回 遺伝カウンセリングアドバンストセミナー 神経線維腫症 1 型 (レックリングハウゼン病); 2011 年 11 月 5 日 (御茶ノ水女子大学. 川目 裕教授) 東京

## F. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

## Neurofibromatosis type 1 (NF1) 診療ネットワークの構築

研究分担者 倉持 朗 埼玉医科大学皮膚科教授

### 研究要旨

NF1 診療ネットワークは、実際に NF1 の患者さんの臨床に懸命に取り組むものにとって、また、なによりも患者さんにとって、以前からその構築が望まれるものであった。

NF1 の方たちが、それぞれの症候に応じ、どの施設をまず訪れ、どのような治療、どのような対応が、その時点で最も適したものと考えられるか、を検討し、決断することが、ときには著しく Q.O.L. を損なう、この病態・疾患の改善・克服への、第 1 歩であろう。

この診療ネットワークの作成を最も早くから希求しておられた新村真人先生の命を受けて、まず今年度（平成 23 年度）、最初のネットワークを構築した。

この診療ネットワークは、なによりも実践的であること、患者さんにとって分りやすく、具体性を持ったものであることが大切である。同時に、正確な知識を（それぞれの症状について）持ってもらうこと、患者・医師双方が諦めることなく粘り強く診療を続けていく助けとなること、（国内外の進歩をとりいれ）NF1 の実質的な診療レベルを向上させることに寄与すること、を目指している。ご賛同を得て、このネットワークが更に拡がり、NF1 の方たちに、少しでも貢献できるようになることを願っている。

### A. 研究目的、ならびに方法

NF1 診療ネットワークは、実際に NF1 の患者さんの臨床に懸命に取り組むものにとって、また、なによりも患者さんにとって、以前からその構築が望まれるものであった。

①患者さんが、自分の症状をみて、どの病院のどの医師を訪ねたらいいのかが分からない。②引っ込み思案になってしまっていて、それでも或るとき勇気を出して訪れた医師に「治らない」といわれ、NF1 の重症例が載ったアトラスをみせられ、帰宅する。③或るとき NF1 の赤ちゃんの親になった。自分では分からないまま、ひたすらインターネットで調べている。不安な気持は、ただ膨らむばかりだ。—こうした①から③のような事例は今でも幾らでもある。この疾患に対する正確な知識を持っていない医師や遺伝カウンセラーが少なくないことも、こうした不幸を招いた一因と考えられる。

私たちが NF1 という病態の正確な知識・情報を、医師・遺伝カウンセラーに伝え、NF1 の患者さん

の医療の環境を、整えていく努力を続けていかななくてはならない。

その上で、NF1 の方たちが、それぞれの症候に対し、どのような検査、どのような治療・対応が、その時点でなされるのが最も妥当か、医師らと共に検討し、決断することが、ときには著しく Q.O.L. を損なうこの病態・疾患の、改善・克服への第一歩であろう。遺伝相談の希望があれば、これに対しては、正確で、妥当な説明がなされる必要があろう。

この診療ネットワークの作成を、最も早くから希求しておられた新村真人先生の命を受けて、今年度（平成 23 年度）まず最初のネットワークを構築することを目指した。

欧米では NF1 の医療の環境整備は以前から、さまざまに進められている。その実際例として、The National Neurofibromatosis Foundation (NFFF) が掲げた Patient Services を紹介する。Riccardi 先生が発刊した Neurofibromatosis の第 1 巻、第 1 号（図 1）に載せられているものであるが (Bellermann P;

Executive Director)、ここでは、単なる professional medical care だけでなく、Information for Patients and Families、A Handbook for Patients、A Handbook for Kids-といった、患者さんに対する information 提供の方法・計画が、記載されている。但し本邦に於いては本邦の NF1 の患者さん、ならびに家族に向けた対応が必要と考えられ、欧米でのやり方を、踏襲することは考えなかった。(なお新村によれば、NNFF は発展的解消を遂げ、現在は NF1 に特化した団体ではない Children's Tumor Foundation (CTF) になっている。)

NF1 の患者さんが、悩み、医療機関を訪れることを考える具体的な病態としては、

ア) 皮膚症状-色素性病変、神経原性腫瘍、その他の皮膚病変、イ) 眼科的所見、ウ) 中枢神経病変-視神経腫、毛様細胞性星細胞腫、類もやもや病、UBOs、エ) 学習障害・ADHD、オ) 骨病変・整形外科的病変-骨変形・欠損、脊髄腫瘍、脊柱変形、先天性脛骨異形成症と先天性脛骨偽関節症、カ) 褐色

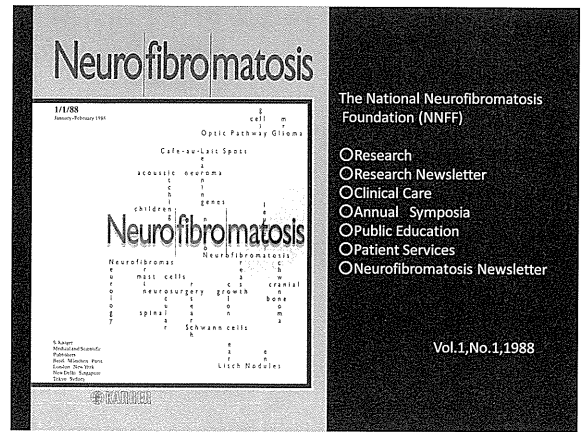


図1 NNFF の紹介

細胞腫、キ) GIST、などがある。従って、患者ネットワークがサポートする守備範囲も、将来的にはここまで拡大することが望ましいと考えられる。

今回は日本レックリングハウゼン病学会のメンバーにより人選、すなわちネットワークに参加いただき、患者さんがインターネットで調べて来院され

表1 初回の全国レックリングハウゼン病診療ネットワーク

医師名	所属	診療内容
倉持 朗	埼玉医科大学病院 皮膚科	レックリングハウゼン病の診断と治療
新村 真人	かやば町皮フ科	レックリングハウゼン病全般、とくに幼児・小児の診断の相談
大塚 藤男	筑波大学附属病院 皮膚科	レックリングハウゼン病全般
川内 康弘	筑波大学附属病院 皮膚科	レックリングハウゼン病全般
吉田 雄一	鳥取大学医学部附属病院 皮膚科	皮膚病変の治療、全般的な診療
三橋 善比古	東京医科大学病院 皮膚科	レックリングハウゼン病全般
金田 眞理	大阪大学医学部 皮膚科	レックリングハウゼン病全般
中山 樹一郎	福岡大学病院 皮膚科	レックリングハウゼン病の診療
緒方 克己	古賀総合病院 皮膚科	レックリングハウゼン病全般
澤田 俊一	さわだ皮ふ科	全般、小手術、レーザー治療
若林 俊彦	名古屋大学医学部付属病院 脳神経外科	中枢神経病変の診断と治療
西川 亮	埼玉医科大学国際医療センター 脳・脊髄腫瘍科	脳・脊髄病変に対する診断と治療
斉藤 清	福島県立医科大学 脳神経外科	中枢神経病変の診断と治療
月野 隆一	和歌山つくし医療福祉センター 小児科	遺伝外来 (年齢不問)
古庄 知己	信州大学医学部附属病院 遺伝子診療部	遺伝カウンセリング、定期検診
玉置 知子	兵庫医科大学病院 臨床遺伝部	遺伝カウンセリング外来
太田 有史	東京慈恵会医科大学附属病院 皮膚科	NF1 の臨床に関する全て
小野 正恵	東京通信病院 小児科	遺伝カウンセリング



実際、充分対応して頂ける医師（臨床科・および遺伝科）を40人、推薦してもらった。このリストから、まず初期の活動を開始していくということで、最初の18人のメンバーが決定した。全て書簡により、患者さんへの対応に協力いただけることを、承諾して頂いたメンバーである。

## B. 研究結果

表1に、今回決定したNF1患者ネットワークの初期メンバーを載せる（表1）。このネットワークを見直して、どのように機能しているかを正確に判断し、また、改善する点があれば改善することを目的に、日本レックリングハウゼン病学会の前日に集まり、検討することが計画されている。

## C. 考察

或るNF1の患者さんの母親の許しを得て、この母親が筆者にくれた手紙（図2）をお示ししたく思う。患者は体幹・上肢に、大きなdiffuse neurofibromaを生じた男性である。この母親は或る山村に住み、農業と林業に従事、紹介元の医師に難病といわれ、気がすまない、という子連れて筆者のところを訪れるまで、1度も医学書を調べたり、医療機関を訪れたことは無かったという。しかしこの手紙に記された、NF1という疾患への“問い”には、NF1の本質の全てが記されている。この手紙は、図3のように書き換えることもできるが（図3）、なによりこの母親の、子どもを思う気持ちが、NF1の本質を語らせたのだとしか思えない。この診療ネットワークがこの母親の純粋な気持ちに答えられるものになることを目指すことが大切である。

著しくQ.O.L.を損なわれたNF1の患者さんがいること、また一定の数の、重篤な、或いは極めて重篤な患者さんが存在することには、我々は、十分意識的である必要がある。図4は22歳の女性患者であり、diffuse neurofibromaが懸垂し、動かせなくなった上肢に、巨大な潰瘍を多数生じ、紹介され受診した。潰瘍は完治し、大出血のリスクは回避したが（もちろん、外傷・打撲を避けてもらうことは充分伝えた）、小学校2年生まで、半袖で通学していたことを考えると、どこかの時点でreduction surgeryに踏み切っていたらどうだったか、という考えも浮かぶ。

また、本邦に於いても遺伝子検査（NF1やSPRED1のみとは限らない）を行うことが出来るように少なくとも整備された際に、Molecular

Diagnosisが、Clinical Diagnosisの精度を高めることが明らかに予測される場合は、遺伝子検査が高い妥当性を持って行われるようになることが考えられる。そのとき、患者さんが、臨床遺伝専門医や遺伝カウンセラーと、正しいコンタクトを持ってもらう際にも、NF1ネットワークは有効な可能性がある。

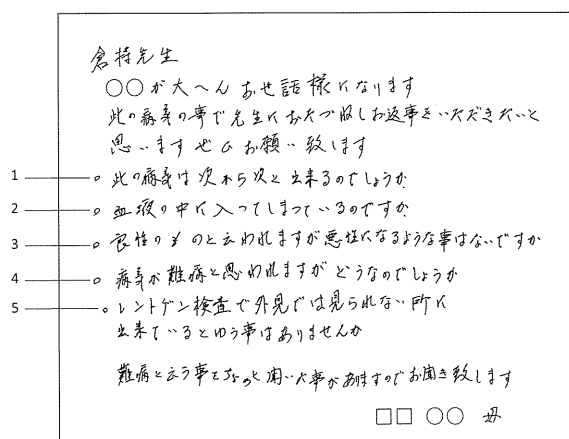


図2 或るNF1の患者の母親がくれた手紙

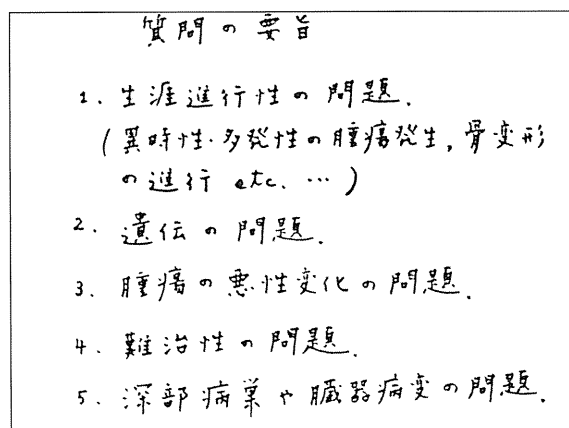


図3 図2の手紙の要旨



図4 上肢の、内部に奇形血管の充満した、巨大なDiffuse Neurofibroma

#### D. 結語

日本レックリングハウゼン病学会で、本邦では初めてのNF1診療ネットワークを構築した。なによりもプラクティカルであること、患者さんにとって使いやすく、比較的容易に必要な医療機関を探すことができることを目指した。正確な知識を、それぞれの症状について持ってもらい、患者・医師双方が諦めずに粘り強い診療を続けていく助けとなり、また国内外の進歩を取り入れ、NF1の診療レベルを実質的に向上させることに寄与することを目指している。本ネットワークの意図が正しく理解され、賛同し、新たに参加して頂ける医師が増えることを期待している。

#### E. 健康危険情報

該当せず。

#### F. 研究発表

##### 1) 論文発表

倉持 朗；NF1の臨床；オーバービュー 第2回  
遺伝カウンセリングアドバンスセミナー  
神経線維腫症1型（レックリングハウゼン病）  
テキスト 日本遺伝カウンセリング学会 2；  
1-23, 2011

##### 2) 学会発表

倉持 朗；Neurofibromatosis type1（NF1）診療ネットワークの構築；第3回 日本レックリングハウゼン病学会学術大会；2011年11月13日（筑波大、大塚藤男教授）東京

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

## ナローバンド UVB 照射レックリングハウゼン患者の 血中ビタミン D<sub>3</sub> 濃度と臨床評価に関する研究

研究分担者 中山樹一郎 福岡大学医学部皮膚科教授  
今福信一 森 竜樹 佐藤千江美 福岡大学医学部皮膚科

### 研究要旨

レックリングハウゼン病患者にナローバンド UVB を 0.3 ~ 0.5 J/1 ~ 2 週全身に照射すると肌質の改善あるいは色素斑の色調改善がみられることを昨年報告した。今回そのメカニズムについて *in vitro* で検討し、ナローバンド UVB 照射による直接的な細胞増殖抑制効果以外に活性型ビタミン D<sub>3</sub> 誘導による増殖抑制効果があることを見いだした。実際照射を受けている患者血清中の活性型ビタミン D<sub>3</sub> 濃度は受けていない患者より有意な VD<sub>3</sub> 濃度上昇が観察された。

### A. 研究目的

近年ナローバンド（以下NB）UVB 照射によりケラチノサイトに直接的に活性型ビタミン D<sub>3</sub>（calcitriol、以下VD<sub>3</sub>）が誘導され、それがさまざまな生体の免疫あるいは生理作用に影響を及ぼしていることが判明している。以前レックリングハウゼン病（以下R病）患者カフェ・オ・レ斑にVD<sub>3</sub>を外用すると色がややうすくなることを報告（Nakayama J et al, Eur J Dermatol 1998）しているが、今回 *in vitro* で培養ケラチノサイト、メラノサイト、神経線維腫（以下NF）細胞、肥満細胞にNB-UVBを照射し、その増殖抑制効果およびVD<sub>3</sub>との併用抑制効果があるのか、また培養液中のVD<sub>3</sub>濃度が上昇しているのかを研究した。さらに実際照射をうけているR病患者血清中のVD<sub>3</sub>濃度を測定し、色調改善と相関性があるのかについても検討した。

### B. 研究方法

i) ヒトケラチノサイト、メラノサイトはクラボウより購入し、それぞれに適用された培養液（クラボウ）で培養した。NF細胞および肥満細胞は、前者は explant 法で、後者は文献に報告（Kambe N et al, Blood 2001）された方法で初代培養した。継体培養2~3世代のものを実験に供した。また、ヒト肥満細胞性白血病由来の肥満細胞株（HMC-1）は Dr. J. H. Butterfield より供与されたものを実験に用いた。各細胞を 150 mJ と 300 mJ の NB-UVB（308 nm）照射し、48-72 時間後に細胞数をコールターカウンターで計測した。さらにVD<sub>3</sub>及びそのアナログ（タカルシトール、帝人ファーマより供与）を 10<sup>-9</sup>~10<sup>-7</sup>M 濃度で単独あるいはNB-UVB照射後に48-72時間添加し、細胞数を計測した。また培養液中のVD<sub>3</sub>濃度はSRLに委託して計測した。

ii) 福岡大学病院皮膚科受診のR病患者（NB-UVB非照射患者と6ヶ月以上照射を受けている患者）血清を採取・保存し、SRLに委託して血清中のVD<sub>3</sub>濃度を測定した。（倫理面への配慮）

本研究については福岡大学病院倫理審査委員会の承認を得た。NB-UVB照射の効果と安全性を詳細に患者に説明し、本研究への参加の同意を本人あるいは20歳以下の場合は両親のいずれかからの文書で同意を得た。

本研究については福岡大学病院倫理審査委員会の承認を得た。NB-UVB照射の効果と安全性を詳細に患者に説明し、本研究への参加の同意を本人あるいは20歳以下の場合は両親のいずれかからの文書で同意を得た。

本研究については福岡大学病院倫理審査委員会の承認を得た。NB-UVB照射の効果と安全性を詳細に患者に説明し、本研究への参加の同意を本人あるいは20歳以下の場合は両親のいずれかからの文書で同意を得た。

### C. 研究結果

i) 図1にケラチノサイト、図2にメラノサイトの増殖抑制に関する結果を示す。NB-UVBおよびVD<sub>3</sub>とそのアナログは単独でも濃度依存性に明らか

な抑制効果を示し、併用するとさらにその効果は増大した。初代培養したNF細胞でも濃度依存性の抑制効果がみられた(図3)。いずれの細胞もNB-UVB照射後の培養液中のVD<sub>3</sub>濃度は増加していた(図は示さない)。肥満細胞に関しては細胞株および初代細胞のいずれも300mJ NB-UVB照射後に明ら

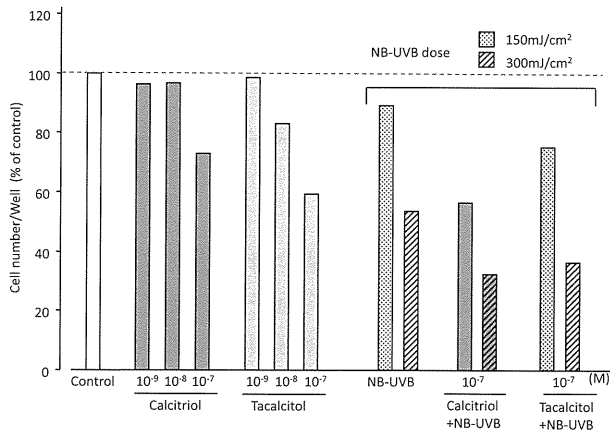


図1 NB-UVB および活性型ビタミン D<sub>3</sub> による増殖抑制効果  
Keratinocyte

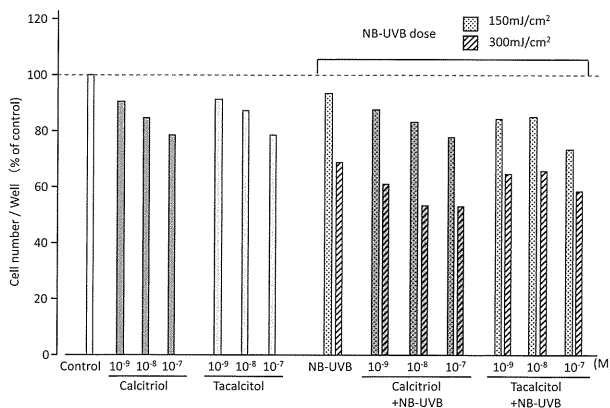


図2 Melanocyte

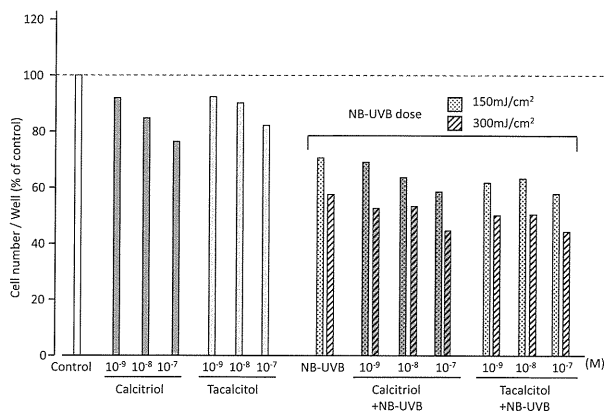


図3 NF (Primarily isolated neurofibroma cells)

かな抑制効果がみられたが、VD<sub>3</sub> およびそのアナログの効果はみられなかった(図4)。

ii) NB-UVB 照射を受けている患者の肌質の改善(sallownessの臨床的明度化)の典型例を図5に示す。うすい色のカフェ・オ・レ斑などの色素斑も肉眼的に軽度改善がみられた。NB-UVB 非照射患者と照射患者の血清中のVD<sub>3</sub>濃度を図6に示す。照射患者で有意な濃度上昇がみられた。

## D. 考察

NB-UVBによるR病患者の肌質および色素斑色調の改善については前回報告した。今回 in vitro でケラチノサイト、メラノサイト、NF細胞、肥満細胞のNB-UVB照射及びVD<sub>3</sub>の細胞増殖抑制効果を検討し、いずれの細胞にもNB-UVB照射で明らかな抑制効果がみられること、VD<sub>3</sub>およびそのアナログでも肥満細胞以外すべての細胞に抑制効果がみられた。肥満細胞でなぜ抑制効果がみられなかったのか、その理由は不明であるが、文献的には肥満細胞もVD<sub>3</sub>の受容体を有しており、今後の検討課題である。NB-UVB照射で肌質及び薄い色素斑の色調改善がみられることは昨年の報告書に記載している。この理由は、NB-UVB照射によりケラチノサイト、メラノサイト、NF細胞からVD<sub>3</sub>が誘導され、それが増殖抑制効果を引き起こしている可能性が示唆された。さらにNB-UVB照射により細胞のアポトーシスが引き起こされていることが強く推測されるが、この点は現在検討中である。

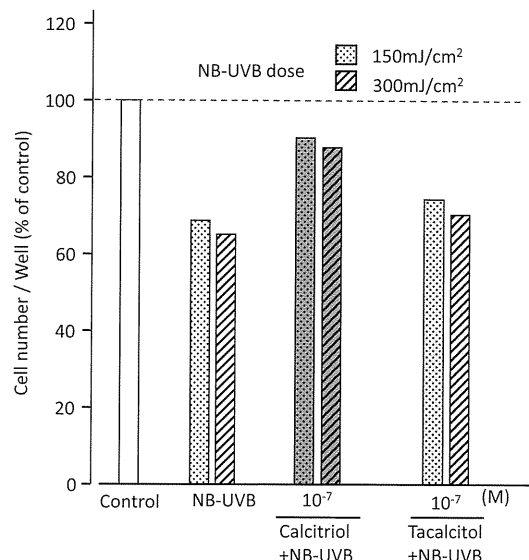


図4 Mast cell (Primarily isolated MC from a diffuse NF)