

201231047A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業（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24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 大塚 藤 男

平成25（2013）年3月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業（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24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 大塚 藤 男

平成25（2013）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. NF1 患者の臨床的状況

－ 2004 年と 2010 年の比較－

縣 俊彦..... 7

2. NF1 患者の継続的疫学的状況

－ 2004 年と 2010 年の比較－

縣 俊彦..... 15

3. 神経線維腫症 1 型における注意欠陥 / 多動性障害、学習障害に関する研究

岩崎信明..... 21

4. 神経線維腫における Interleukin-6 の発現増強

川内康弘..... 23

5. メラノサイトの細胞内シグナル解析によるカフェオレ斑発症機序の解明

古村南夫..... 27

6. 融合プロテオミクスによる神経系細胞分化に関わる

NF1 腫瘍抑制遺伝子関連タンパク質の解析

荒木令江..... 33

7. 神経線維腫症 1 型のバイオマーカーについて

吉田雄一..... 41

8. 3 年の間に生じた NF1 男児の脳幹部神経膠腫に対する内視鏡的腫瘍摘出術

齋藤 清..... 45

9. 神経線維腫症 1 型患者の色素性病変に対する

Q-Switched Nd:YAG Laser を用いたレーザートーニングの有効性に関する研究

中山樹一郎..... 47

10. 神経線維腫症 1 型のびまん性神経線維腫減量術における 出血コントロールに関する研究 師井洋一	51
11. 神経皮膚症候群に関する研究 大西五三男	55
12. 多発リンパ節転移を来たした上腕の悪性末梢神経鞘腫瘍 倉持 朗	65
13. NF1 に生じた乳癌の遺伝子変化 倉持 朗	71
14. 骨病変を伴う神経線維腫症 I 型 (NF-1) 患者の骨質調査 舟崎裕記	73
15. <i>NF1</i> 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	75
16. 神経線維腫症 II 型症例における腫瘍径ならびに聴力の自然経過に関する研究 原 晃	77
17. 若年発症神経線維腫症 2 型における COX-2 の発現と その阻害薬の腫瘍抑制効果 松尾宗明	79
18. DNA メチル化からみた髄膜腫の再分類と、その臨床応用 齋藤 清	83
19. Schwannomatosis 11 例の臨牀的検討 中川秀己	87
20. 結節硬化症の遺伝子機能解明と治療法の開発 樋野興夫	91
21. 結節性硬化症とその分子機構に関する研究 水口 雅	95
22. 結節性硬化症における神経系分化異常の細胞学的解析 大野耕策	99

23. 結節性硬化症の血管線維腫に対するラパマイシン外用治療の有効性 片山一朗	101
24. 1. 色素性乾皮症診療グループによる XP 診療マニュアル 2. 色素性乾皮症細胞におけるストレス応答に関する研究 錦織千佳子	105
25. 神経皮膚症候群に関する研究 森脇真一	109
26. 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	113
27. 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	117
28. 色素性乾皮症の神経障害重症度分類に関する研究 荏田典生	123
29. 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	125
Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表	127

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	筑波大学医学医療系皮膚科	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	慶應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	筑波大学医学医療系皮膚科	准 教 授
	大西五三男	国際医療福祉大学保健医療学部整形外科	教 授
	齋藤 清	福島県立医科大学医学部脳神経外科	教 授
	古村 南夫	久留米大学医学部皮膚科	准 教 授
	吉田 雄一	鳥取大学医学部皮膚科	准 教 授
	片山 一朗	大阪大学大学院医学研究科皮膚科	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
	松尾 宗明	佐賀大学医学部医学科小児科	准 教 授
	舟崎 裕記	東京慈恵会医科大学整形外科	准 教 授
	錦織千佳子	神戸大学大学院医学研究科皮膚科	教 授
	森脇 真一	大阪医科大学医学部皮膚科	教 授
	林 雅晴	東京都医学総合研究所脳発達・神経再生研究分野	副参事研究員
	荻田 典生	神戸大学大学院医学研究科神経内科	特 命 教 授
	田中亀代次	大阪大学大学院生命機能研究科分子遺伝学	特 任 教 授
菅澤 薫	神戸大学バイオシグナル研究センター細胞生理学	教 授	
研究協力者	原 晃	筑波大学医学医療系耳鼻咽喉科	教 授
	樋野 興夫	順天堂大学医学部病理・腫瘍学	教 授
	師井 洋一	九州大学大学院医学研究院皮膚科	准 教 授
	夏目 敦至	名古屋大学大学院医学系研究科脳神経外科	准 教 授
	荒木 令江	熊本大学大学院医学薬学研究部腫瘍医学	准 教 授
	岩崎 信明	茨城県立医療大学小児科	准 教 授
事務局	中村 泰大	筑波大学医学医療系皮膚科 〒305-8575 茨城県つくば市天王台1-1-1 TEL 029-853-3128 FAX 029-853-3217 e-mail ynakamurta3@md.tsukuba.ac.jp	講 師
経理事務担当者	梶本 修一	筑波大学医学医療エリア支援室外部資金会計係 TEL 029-853-3033 FAX 029-853-6309 e-mail sugimoto.shuichi.fw@un.tsukuba.ac.jp	係 長

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 筑波大学医学医療系皮膚科学教授

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) を主な対象疾患としている。本研究班では、さら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 疾患を主要対象疾患として調査研究を行った。臨床研究として、これらの疾患の病態の解明、新規診断法、治療法の開発を行い、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 疾患の実態把握を行った。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進捗し、対象疾患に対する将来の病態解明、診断法、治療法がさらに進歩した。特に、TS における mTOR 阻害薬外用による皮膚血管線維腫の抑制が新たな治療法として臨床応用段階に近づいてきた。

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/C. 研究方法および結果

1. 基礎研究（分子レベルでの病院・病態の解明）

神経線維腫における IL-6 の発現増強

多機能性サイトカインである interleukin-6 (IL-6) 発現が神経線維腫細胞において亢進していることを見出した。NF1 患者に生じた神経線維腫を用いて real-time RT-PCR を行ったところ、神経線維腫周囲の健常組織に比べて、神経線維腫では有意に

IL-6 mRNA を発現していた。NF1 遺伝子ノックダウン Schwann 細胞株である SW10-NFi 細胞および HaCaT-NFi 細胞の IL-6 の発現を real-time RCR にて検索したところ、いずれのノックダウン細胞でも、IL-6 は非感染 SW10、HaCaT 細胞に比較して発現が有意に亢進していた。この結果は、神経線維腫内の IL-6 過剰発現には、NF1 遺伝子のハプロ不全が関わっていることを示していると考えられた。(川内)

メラノサイトの細胞内シグナル解析によるカフェオレ斑発症機序の解明

メラノサイトでは、MSH レセプター (MC1R) への MSH の結合による adenylylate cyclase の活性化が cAMP シグナルを刺激し、その下流で Mit family のメラノサイト特異的転写因子である MITF 発現が亢進し、メラニン生成機能や細胞の分化・増殖の両方に影響を与えることが知られている。NF1 ノックダウンメラノサイトで neurofibromin の発現が低下すると non-Ras function の低下により adenylylate cyclase 活性が低下し、下流の cAMP/PKA シグナル活性の抑制がみられる。cAMP/PKA シグナルは定常状態で PARs シグナルを抑制するため、non-Ras function が低下すれば PARs は活性化される。その結果、

PARs による TFE3/TFEB の発現亢進, Wnt signal や Notch signal の活性化, cyclinD1 の発現亢進などにより, カフェオレ斑においてメラノサイトの細胞増殖が引き起こされる可能性が示唆された。(古村)

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

多発性神経線維腫を含め種々の NF1 において生じる症候は、Ras シグナルの活性化に基づくと考えられる。そこで本年度は、Ras シグナルの活性化を生体で観察できるシステムを構築することを目的として、色素細胞に活性型Rasを導入した遺伝子改変メダカの作製を行った。このメダカを用いて、Ras が活性化したことを、色素細胞の異常増殖という形質変化として体外から可視化できるシステムを構築することに成功した。今後は本システムを用いて、安全かつ効果的な Ras シグナルの阻害剤を取得する予定である。(佐谷)

結節硬化症の遺伝子機能解明と治療法の開発

Eker ラットより ES 細胞を樹立し、ALP 染色や、RT-PCR による多能性マーカーの確認、および、胚様体形成から ES 細胞を分化させ、三胚葉分化マーカーの確認を行った。野生型、*Tsc2* ヘテロ欠損型および *Tsc2* ホモ欠損型の各ES細胞株を樹立し、野生型ES細胞からはキメララットも作出することができた。また、各ES細胞株をヌードマウスに移植したところ、全ての株で、外胚葉、内胚葉、中胚葉の各組織型を示す奇形腫を形成した。*Tsc2* ホモ欠損型細胞からの奇形腫では、Eker ラットの腎腫瘍組織像を彷彿とさせる上皮様の構造異常が散見され、*Tsc2* 欠損による異常発生の組織特異性を反映しているものと推察している。(樋野)

結節性硬化症モデルマウスの自閉症様行動に対するラパマイシンの治療効果

結節性硬化症 (TSC) に高率に合併する自閉症に対して有効な薬物療法を開発する目的で、TSC モデル動物を使った治療の研究を行った。*Tsc2*^{+/−}マウスの脳における mTOR 系の諸因子の遺伝子発現、タンパク発現・リン酸化を、mTOR 阻害薬ラパマイシンの投与前と投与後で検討した。その結果、ラパマイシン投与前には遺伝子発現やタンパク質リン酸化に複数の異常が認められ、ラパマイシン投与後にそれらのほとんどが正常化することが判明した。この結果は、自閉症様行動異常と mTOR 系の異常活

性が直接連動していることを証明するとともに、ヒト TSC 患者の自閉症治療に mTOR 阻害薬を応用可能であることを強く示唆した。(水口)

結節性硬化症における神経系分化異常の細胞学的解析

結節性硬化症における神経分化異常とハマルチン-MAT1 蛋白質相互作用の関連性に培養細胞系を用い解析を行った。*TSC1* 遺伝子ノックダウンした培養神経芽細胞腫では、レチノイン酸刺激後の神経突起伸張、細胞増殖抑制、細胞周期制御に異常を示した。また、MAT1 のユビキチン化が抑制され、CDK7, Cyclin H および RARα の発現亢進し、ラパマイシン添加は RARα の発現に抑制効果を示した。一方、*TSC1* 遺伝子ノックダウンでは、レチノイン酸刺激後の p75NTR 蛋白質の上昇が見られず、神経栄養因子刺激による NADE を介した細胞死が抑制された。以上の結果から、ハマルチンと MAT1 および NADE の相互作用の欠損により引き起こされるレチノイン酸シグナル異常が、結節性硬化症の神経細胞分化異常と関わっている可能性を示唆した。(大野)

色素性乾皮症細胞におけるストレス応答に関する研究

XP における神経症状の発症機序の解明のために、XP 細胞におけるストレス応答の研究を行った。神経症状を合併していない XP-A 群患者が見つかったのでその患者細胞と神経症状を伴う XP-A 細胞での紫外線によるストレス応答を比較したところ、神経症状はヌクレオチド除去修復のうちのゲノム全体修復の修復能力に依存している事が示唆された。(錦織)

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。今回、新規相互作用因子の探索から XPC タンパク質が SUMO 化修飾を受けることを見出し、この修飾が XP-E 群欠損因子である UV-DDB との機能的相互作用を介して皮膚がんの抑制に重要な役割を果たしている可能性を示した。(菅澤)

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

UV^s/A の原因遺伝子のクローニングに成功し、

その欠損をもつ患者の分子病態の解析をおこない、TCR 機構の理解を大きく進展させた。さらに、XPFTanパク質の新規機能の発見と患者におけるその異常についても成果をあげることができた。TCRに 関与する新規遺伝子UVSSAの突然変異により紫外線高感受性症候群を発症する。UVSSAはUSP7と複合体を形成し、CSBの脱ユビキチン化、安定化ひいては低リン酸化RNA Pol IIの回復に関与し、転写の再開に働く。XPFは染色体分配に関する新規機能をもち、XP-E及びXFE患者はその異常をもち、XP-E及びXFE患者の病態に染色体分配の異常が関与することを示唆した。(田中)

2. 臨床研究 (病態解明、診断・治療法の開発)

神経線維腫症1型と認知機能障害に関する臨床的検討

検討した小児NF1患者13名のうち知能指数・発達指数が70以上であったのは8名であった。頭部MRIでUnidentified bright objects(以下UBOs)が認められたのは8名中6例であった。ADHDないしLDと診断されたのは8名中3名で、全例でUBOsが認められた。内訳は、ADHDのみが1名で内服薬による治療がおこなわれていた。LD単独は1名で、ADHDとLDを合併していたのが1名であった。この症例ではADHD、LD境界知能(IQ82)、ワーキングメモリの低下、継次処理<同時処理、視覚認知の障害などに関する問題が認められた。(岩崎)

神経線維腫症1型(NF1)の血清バイオマーカーについて

NF1患者25例で検討を行ったところ、血清MIA値はNF1では 13.1 ± 6.8 ng/mlであり、健常人(9.3 ± 7.4 ng/ml)と比較して有意に高かった($p < 0.05$)。神経線維腫の数との相関関係はなかった。RT-PCRによる検討では、周囲の皮膚と比較し、神経線維腫内でMIAMRNAの発現の上昇がみられ、real time PCRにおいてもc-kit、stem cell factorと同様にMIAの発現上昇がみられた。神経線維腫では周囲皮膚と比較して肥満細胞数の増加がみられ、免疫組織化学染色では、神経線維腫内のCD117(c-kit)陽性細胞にMIAの発現がみられた。(吉田)

3年の間に生じたNF1男児の脳幹部神経膠腫に対する内視鏡的腫瘍摘出術

NF1に伴う脳腫瘍としては、脳神経や眼窩および

顔面や頭部に発生する神経線維腫と、視神経や脳幹部などに発生する良性の神経膠腫(毛様細胞性星状細胞腫)が知られている。毛様細胞性星状細胞腫はWHO grade 1で成長は緩徐であり、自然退縮もみられる。特に脳幹部に発生する場合にはMRIで経過観察することが多い。しかし、悪性神経膠腫の報告もあり、ときに生検術が必要になることもある。今回用いた内視鏡による摘出は、侵襲が少なく安全な方法であった。(齋藤)

NF1患者のカフェ・オ・レ斑と小レックリング斑に対するNd-YAGレーザーを用いたレーザートーニングの有効性

NF1にみられるカフェオレ斑や小レックリングハウゼン斑に対するQ-Switched Nd:YAG Laserを用いたレーザートーニングの有効性を検討した。結果は小レックリングハウゼン斑の方がカフェオレ斑より改善した。その効果は顔面に顕著であった。本療法は安全性が高く、患者満足度も高い優れた方法になる可能性があると考えられた。(中山)

先天性脛骨偽関節症の偽関節部分の骨癒合・骨癒合強度評価が可能な装置の開発

神経線維腫症に合併する先天性脛骨偽関節症は、骨癒合が得にくい極めて難治性の疾患である。我々は、偽関節部の骨癒合程度を非侵襲に定量評価し、手術・後療法時期の適切な判断を可能とするEcho tracking法(ET法)を開発した。これにより、微小荷重に対する変形を定量的に検出し、骨癒合を評価した。その結果、骨癒合率は90%だった。9例9肢に対して矯正術後の経年的に脛骨・大腿骨そして下肢全長の健患比を評価した結果、9歳以上では明らかな脚長不等の増加は認められなかった。しかし、8歳までに1症例において脛骨の脚長不等が生じた。同様に脛骨の変形矯正後の残余変形量を経年的に評価した結果、全ての患者において足関節の外反変形及び脛骨の外反の増加を認めた。(大西)

神経線維腫症1型のびまん性神経線維腫減量術における出血コントロールに関する研究

神経線維腫症1型におけるびまん性神経線維腫は悪性腫瘍(悪性末梢神経鞘腫瘍)の発生母地になる可能性あり、また整容的、機能的にも患者のQOLを著しく低下させる原因ともなり得る。そのため、積極的な切除が推奨されているが、きわめて豊富な血管と多数の肥満細胞の存在により、術中、術後の

出血が大きな問題となる。我々は、周術期の出血コントロールのため、従来の集族結紮法に加え、術後の出血を軽減する目的でタイオーバー固定を併用する方法を施行し、良好な結果を得ている。びまん性神経線維腫の手術法の一選択肢となる可能性がある。(師井)

多発リンパ節転移を来した上腕の悪性末梢神経鞘腫瘍

MPNSTの発生頻度は全軟部肉腫症例の5-10%程度とされ3)、局所再発を生じやすく、肺・肝・骨などへの血行性転移を来す事が多いが、リンパ節への転移は他の肉腫と同様きわめてまれな腫瘍である。今回我々は59歳女性で、初回治療時に多発リンパ節転移を来したNF I合併のMPNSTを経験したので報告する。本症例はびまん性神経線維腫の悪性転化によるMPNSTと診断したが、リンパ節転移がきわめてまれとされる腫瘍でありながら、初回治療時に多発リンパ節転移を来していた点と、病理組織所見において典型的なMPNST例に比べ類上皮細胞の増殖が広範囲に見られた点が特筆すべき点と考えた。(倉持)

NF1に合併した乳癌の遺伝子変化

NF1に合併する悪性腫瘍の一つに乳癌がある。米国ではNF1の遺伝子変化が乳癌の27%程度に認められると報告され、NF1遺伝子異常と乳癌発症との関連が多く報告されている。特に、intrinsic subtype別にはHER2,Basal LikeにNF1の変異が高率に認められている。また、細胞増殖に関連するシグナル伝達系において重要な働きを担うRASとNF1の関連が認められ、血管新生に重要なVEGFRの発現とNF1遺伝子の変異の関連性を検討する3つの細胞株を樹立し、VEGF,VEFRの発現をRT-PCR法で確認した。またVEGFを添加するとAKT,MAPKなどのリン酸化が認められた。(倉持)

骨病変を伴う神経線維腫症I型(NF-1)患者の骨質調査

近年、NF-1患者における骨密度低下を中心とした骨代謝異常が指摘されている。今回、骨病変を伴うNF-1患者の男2例、女7例の計9例を対象とし、骨密度、ならびに、近年注目されている骨質を調査した。その結果、骨質劣化マーカーの指標である血中ペントシジン量は、1例のみが正常範囲を越えていた。また、DEXA法による腰椎の骨密度は、6

例中1例が骨減少症であったが他は正常であった。以上の結果から、今回の検討では、骨病変を伴うNF-1患者の明らかな骨代謝異常は観察されなかった。(舟崎)

神経線維腫症II型症例における腫瘍径ならびに聴力の自然経過

NF2症例の自然経過を検討した。5年以上経過観察が行われたのは3例3耳で、2例は増大がほとんど認められず聴力も維持されていた。1例は増大を認め聴力も徐々に悪化したが増大速度は一定ではなかった。進行は予測が困難であり、方針決定や治療効果判定は慎重に行われなければならないと考えられた。(原)

若年発症神経線維腫症2型におけるCOX-2の発現とその阻害薬の腫瘍抑制効果

NF2患者の腫瘍組織におけるCOX-2の発現について、免疫組織化学的に検討し、2名のNF2患者由来の髄膜腫瘍組織(髄膜腫、アストロサイトーマ)について、COX-2の過剰発現を確認した。また、若年発症NF2患者でCOX-2阻害剤メロキシカムの長期投与を行い、腫瘍抑制効果、障害度スコアについて検討した。特定疾患個人票のデータでは、20歳未満発症のNF2の障害度の自然経過は個人差がきわめて大きいため、有効性の評価は困難であったが、メロキシカムはNF2の腫瘍抑制に有用である可能性があると考えられた。(松尾)

DNAメチル化からみた髄膜腫の再分類とその臨床応用

髄膜腫の組織診断の問題点を補完する目的で、DNAメチル化を網羅的に解析し、臨床所見との関連を検討した。マイクロアレイの解析ではtraining setは3群に分類され、これらのうち1群では一部遺伝子群にメチル化が高集積しており、また同群には再発症例が多く含まれていた。この群でメチル化レベルの高い遺伝子群から最終的に5遺伝子を抽出しDNAプロモータ領域のメチル化レベルを定量化してスコア化した。再発との関連が最も強いスコアのカットオフ値を計算しvalidation setの32例に適用したところ、強い有意差をもって結果が再現された。また悪性転化した症例群では、組織学的良性的段階でメチル化スコアが既に高値を示していた。髄膜腫においても、一部遺伝子群のメチル化が臨床的悪性性格と関連する可能性があることが示唆され

た。(齋藤)

Schwannomatosis 11 例の臨牀的検討

臨牀的に Schwannomatosis は、non-intradermal Schwannoma すなわち皮下の Schwannoma であり、かつ Vestibular Schwannoma の存在を否定できる多発性 Schwannoma を言い、遺伝子レベルでは NF2 遺伝子変異を germ line にみないことが条件とされている。11 症例の家族性 (3 例) ならびに散発性 (8 例) の Schwannomatosis と考えられる患者を臨牀的に検討した。10 家系 11 症例のうち、2 家系 3 症例は家族性の発症であり、不完全浸透の常染色体優性遺伝形式をとっているようである。また発症年齢は 20 歳前後と 40 歳前後にピークがあり前者のグループが脳脊髄腫瘍を合併しやすい。全例、皮内ではなく皮下の神経鞘腫であり疼痛、圧痛を伴うものが多い。また、前庭神経鞘腫を発症するものはなかった。(中川)

結節性硬化症の血管線維腫に対するラパマイシン外用治療の有効性

基剤の異なる 2 種の外用剤：0.2% ラパマイシン軟膏・0.2% ラパマイシンゲルを作製し、11 名の TSC 患者を対象に血管線維腫に対する左右比較試験を施行した。またヒト三次元皮膚モデルを用い in vitro での経皮吸収を測定した。結果、in vitro 経皮吸収試験では、0.2% ラパマイシンゲルは、ラパマイシン軟膏やラパマイシン・タクロリムス混合軟膏に比べ有意に吸収が高かった。左右比較臨床試験では軟膏群 4 名、ゲル群 7 名ともに、ラパマイシン外用側では基剤側に比べ有意に高い改善度であった。10 才以下の小児では特に高い有効性が認められた。副作用としては、接触皮膚炎や検査値の大きな異常は認められず、血中ラパマイシンも検出されなかった。TSC の血管線維腫に対し、副作用が少なく有効な治療法であるラパマイシン外用療法を皮膚出現早期から行うことは、有用であると考えられた。(片山)

色素性乾皮症の極めて稀な病型 ;XP/CS complex の本邦 3 症例

世界的にも極めて稀な病型である XP/CS complex の本邦症例 3 例を経験した。相補性師試験にて 2 例は XPD 群、1 例は XPG 群と診断した。分子遺伝学的解析にて XPD に G47R/?、G47R/R616G のアミノ酸変化、XPG に M1-V3del/Q184X のアミノ酸変化を

確認した。いずれの変異も XP に CS を合併する表現型との関連が疑われた。CS を合併する XP 患者は稀ではあるが、XPD、XPG 患者を経験した際には遺伝子解析の実施は患者予後を推測する上で有用と考えられた。(森脇)

色素性乾皮症の神経障害重症度分類

皮膚癌に対する予防や治療法が進歩した近年では、A 群色素性乾皮症における神経障害の進行が日常生活や生命予後を規定する。現在、神経障害に対する治療法は確立していないが、将来、治療薬開発において、障害度の定量的な評価方法の構築が不可欠である。神経症状について、Section 1 (日常生活障害度) 13 項目、Section 2 (神経所見) 13 項目、Section 3 (高次機能) 2 項目について、正常 (0) ~ 機能廃絶 (4) までの 5 段階評価法を作成した。また全体障害度 (1~5 度) についても評価した。今回の重症度分類により、障害の進行度を定量的に評価することか可能となった。しかし、XPA には発達障害と退行性変化の両面があるため、乳幼児期の障害については、別の尺度を用いることが必要であり、紅斑や癌などの悪性腫瘍の出現状況や、眼症状なども組み合わせた包括的な重症度分類の作成が必要と思われた。(苅田)

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

A 群色素性乾皮症 (XP-A) と Cockayne 症候群 (CS) の 6 剖検例ずつの 大脳・小脳白質において軸索・髓鞘蛋白に対する免疫組織化学的解析を行い、XP-A では大脳萎縮に伴う有髄線維減少、CS では神経軸索・髓鞘の一次的障害がそれぞれみられることを明らかにした。また、XP 患者での神経症状による QOL の悪化を検討するため、家族会の協力を得て医療的ケアに関するアンケートを行った。A 群患者では 10 歳台から医療的ケアを要する障害が顕著になり、QOL も悪化することを確認した。(林)

3. 疫学調査研究

神経線維腫症 I 型患者の臨床面での特性— 2004 年と 2010 年とを比較して—

重症度に関しては①皮膚症状では 2010 年は 2004 年に比べ、D1、D2 が減少傾向にあり、D3 が増加傾向にあった ($p=0.0841$)。②神経症状では N0 が減少し、N2 が増加した ($p<0.001$)。③骨症状には差がみられなかった。④眼病変では虹彩小結節

ありは増加（42.8%から47.9%）、視神経膠腫は変化なしであった。重症度分類については、Stage1（12.8%から7.3%）、Stage2（16.0%から10.2%）、Stage3（9.8%から7.2%）が減少し、Stage4（20.0%から25.5%）、Stage5（41.5%から50.0%）が増加した（ $p<0.0001$ ）。stage4,5は61.5%から75.5%へと増加していた。（縣）

神経線維腫症 I 型患者の疫学的状況－2004年と2010年の比較－

対象者の平均年齢は、2004年が36.2歳、2010年が40.2歳、発病時の年齢は2004年11.5歳、2010年10.3歳とともに差は見られるが統計的に有意ではなかった。介護認定状況、社会活動状況、受診状況では、年次間に大きな差異は見られなかった。日

常生活の状況では2004年に比べ2010年では「正常」と判定されて者の割合が減少し、「不自由ではあるが独力で可能」と「部分介助」が必要とする者が増えており、有意差が認められた。最近の経過では、「軽快」、「不変」と判定された者の割合が減少し、「徐々に悪化」と判定された者の割合が増加していた。しかし「急速に悪化」と判定された者の割合は変わっていなかった。発病時の居住地については、年次間で明らかな差異が認められ、2004年に多かった近畿が2010年に著しく減少し、関東と九州で著しく増加していた。（縣）

D. 健康危険情報

なし

Ⅱ. 分 担 研 究 報 告

NF1 患者の臨床的状況 － 2004 年と 2010 年の比較 －

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 の医療費受給患者は原則重症（Stage4,5）の者と限られる。

当初は認定基準が曖昧であった部分もあるが（1998 年重症度 5 が 28%、1 が 19%、2010 年 5 が 50%、1 が 7%）、ここ十数年で、その概念が診断医にも普及し、重症患者のみ医療費受給対象とするという傾向がより顕著となったことが伺える。（04 から 10 年、51% → 75%）。地域によるばらつきがあり、精度を上げる必要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

平成 21 年度から、研究奨励分野が設けられ、これまで臨床調査研究分野において組織的・体系的な研究が行われてなかった疾患について、広く医療関係者等の協力を求め、患者さんやその疾患の病態に関する実態把握を目的とした研究を実施。臨床調査研究分野の対象疾患（130 疾患から増加する→21 年 177 疾患、22 年 214 疾患、23 年 234 疾患、計 5-600 疾患）の増加傾向が見られる。

なお、本研究の一部は厚労科研難治性疾患克服研究事業の補助を受けて行ったものである。

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
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
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

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。著者らは今まで多くの研究成果を報告してきた¹⁻⁴³⁾。

神経線維腫症は、皮膚、神経を中心に人体の多くの器官に神経線維腫をはじめとする種々の異常を生じる優性遺伝性疾患である。

神経線維腫症 1 は神経線維腫と呼ばれる腫瘍や色素斑など皮膚症状が強く、神経線維腫症 2 は両側聴神経腫瘍を主体としたものである。

患者認定は 1998 年開始、2010 年 3112 名、2011 年度末で 3,414 名（NF1+NF2）うちデータ収集 2010 年で 2067 名（NF1=1719、NF2=348）神経線維腫症 1（NF1）に関し検討を進める。

A. 研究目的

神経線維腫症 I 型（Neurofibromatosis 1）は von

1. 症候

(1) カフェ・オ・レ斑

扁平で盛り上がりのない斑であり、色は淡いミルクコーヒー色から濃い褐色に至るまで様々で、色素斑内に色の濃淡はみられない。形は長円形のものが多く、丸みを帯びたなめらかな輪郭を呈している。

(2) 神経線維腫

皮膚の神経線維腫は思春期頃より全身に多発する。このほか末梢神経内の神経線維腫 (nodular plexiform neurofibroma)、びまん性の神経線維腫 (diffuse plexiform neurofibroma) が見られる。

2. その他の症候

- ① 骨病変- 脊柱・胸郭の変形、四肢骨の変形、頭蓋骨・顔面骨の骨欠損など
- ② 眼病変- 虹彩小結節 (Lisch nodule)、視神経膠腫など
- ③ 皮膚病変- 雀卵斑様色素斑、有毛性褐青色斑、貧血母斑、若年性黄色内皮腫など
- ④ 脳脊髄腫瘍- 脳神経ならびに脊髄神経の神経線維腫、髄膜腫、神経膠腫など
- ⑤ 脳波の異常
- ⑥ クロム親和性細胞腫
- ⑦ 悪性神経鞘腫 である。

神経線維腫症 1 の診断は、

(1) 主要症状

- ① カフェ・オ・レ斑 (6 個以上)、
- ② 小レックリングハウゼン斑、
- ③ 皮膚の神経線維腫、
- ④ びまん性神経線維腫、

(2) その他の症状を基に診断が行われる。

本疾患が患者会等の努力により医療受給対象疾患として認定されたのは 1998 年 5 月である。

神経皮膚症候群に関する研究班は厚生労働省の協力を得、認定患者の実態を把握し、今後の難病対策に資することを重要と考えた。

今回、皮膚・結合組織疾患調査研究班 (神経皮膚症候群) が臨床調査個人票を用いた調査を 2004 年と 2010 年に実施したので両調査結果の相違を臨床的観点から報告する。

B. 研究方法

厚生労働省と神経皮膚症候群に関する研究班の協力の下、本症が治療対象疾患に認定された 1998 年以降、毎年、患者臨床個人票調査を行っている。

厚生労働省と神経皮膚症候群研究班の協力の下、

毎年患者臨床個人票調査 (データベースは 2001 年以降) を行っている。

それ以前は研究班独自で実施 (1998 年から) しており、2004 年 (重複チェック後 1087 名) と 2010 年の把握患者 1719 名について調査を行い比較検討した。

個人情報保護法成立以降、個人の詳細情報は取得不可能となった経緯は以下のごとくである。

2003 年 (平成 15 年) 5 月 23 日成立、2005 年 (平成 17 年) 4 月 1 日全面施行

4. 重症度分類

重症度分類 (皮膚、神経、骨の症状) よりステージ分類する。

● 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 びまん性神経線維腫などによる機能障害や著しい身体的苦痛又は悪性末梢神経鞘腫瘍の併発あり

● 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樞神経系腫瘍が存在する

● 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]

B3a: 高度の四肢骨変形又は骨折又は偽関節あり

B3b: dystrophic type の脊柱変形 (側弯あるいは後弯) あり (記入医の煩雑さを考慮し、B3 に統一、a.b. 削除、平成 17 年 5 月 13 日の健康局疾病対策課長通知)

Stage

Stage1: D1 であって、N0 かつ B0、又は B1 であるもので、日常・社会生活活動にほとんど問題ない

Stage 2: D1 又は D2 であって N2 及び B3 を含まないもので、日常・社会生活活動に問題あるが軽度
 Stage 3: D3 であって N0 かつ B0 であるもので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で（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で、身体的異常が高度で、日常生活の支障が大きい

そのうち、患者数が1,000名以上となった2004年と2010年の把握対象患者（重複チェック後）について調査を行い、比較検討した。

調査項目は対象者の属性として発病年月日、初診年月日、発病時の年齢、発病時居住地、現在の年齢、健康保険の種別、身体障害者手帳の有無、介護認定の有無、生活状況、家族歴、受診状況、臨床症状、臨床症状の有無および程度（カフエ・オ・レ斑、など）、重症度（皮膚、骨、中枢神経症状を複合的に考慮した5段階分類（1:軽症、5:重症）などである。

本報告で使用した患者臨床個人票調査の対象は、診断基準に基づき神経線維腫症Ⅰ型の患者と診断された者である。

C. 研究結果

疫学的特性に関しては本年別報にて報告した。臨床関連について報告する。

表1に年次（時期）別皮膚症状の変化を示す。2004、2010の2群で年間に有意差なしであるが、D2減少傾向、D3増加傾向がみられる。

表2に年次別神経症状の変化を示す。N0減少、N1、N2の増加と年次間に有意差がみられる。

表3に年次別骨症状の変化を示す。2007以降、3a、3bを3に統合するとの局長通知が出されたため、

表1 年次（時期）別皮膚症状の変化

	D1(%)	D2(%)	D3(%)	D4(%)	D4a(%)	D4b(%)	合計
2004	171(16.4)	176(16.9)	373(35.7)	25(2.4)	231(22.1)	68(6.5)	1044
2010	233(14.8)	210(13.3)	630(39.9)	37(2.3)	367(23.3)	101(6.4)	1578
合計	404	386	1003	62	598	169	2622

カイ2乗値（自由度） 9.7046（5） p値 0.0841

◆有意差なし、

◆D2減少傾向、D3増加傾向

それに基づき検討すると、カイ2乗=0.4255（自由度3）p=0.9349、不変となる。

虹彩小結節ありは42.8%から47.9%へと増加した（p=0.0387）。

視神経膠腫ありは5.5%から5.9%（ns）となり不変である。

表4に年次別重症度の変化を示す。1,2,3.が減少し、4,5.が増加した。

D. 考察

本研究はNF1の受給対象患者の2/3を対象としているので、全体像、トレンドを把握するには十分意義があると考えられる。

神経線維腫症Ⅰの医療費受給患者は原則重症

表2 年次別神経症状の変化

	N0(%)	N1(%)	N2(%)	N2a(%)	N2b(%)	合計(%)
2004	519(53.3)	246(25.3)	32(3.3)	68(7.0)	109(11.2)	974
2010	594(38.4)	586(37.9)	125(8.1)	102(6.6)	140(9.1)	1547
合計	1113	832	157	170	249	2521

カイ2乗値（自由度） 83.8384（4） p値 <0.0001

◆N0減少、N1,N2の増加

表3 年次別骨症状の変化

	B0(%)	B1(%)	B2(%)	B3(%)	B3a(%)	B3b(%)	合計
2004	402(40.7)	289(29.3)	75(7.6)	34(3.4)	58(5.9)	129(13.1)	987
2010	610(39.7)	456(29.7)	113(7.4)	357(23.2)			1536
合計	1012	745	188	391	58	129	2523

カイ2乗値（自由度） 443.2173（5） p値<0.001
 (2007以降、3a,3bを3に統合の場合 0.4255(3) p=0.9349, 不変)

表4 年次別重症度の変化

	1.(%)	2.(%)	3.(%)	4.(%)	5.(%)	合計(%)
2004	136(12.8)	171(16.0)	104(9.8)	213(20.0)	442(41.5)	1066
2010	116(7.3)	162(10.2)	114(7.2)	406(25.5)	797(50.0)	1595
合計	252	333	218	619	1239	2661

カイ2乗値（自由度） 61.4449（4） p値 0.00000
 1. 2. 3. の減少、4. 5. の増加、

(Stage4,5)の者と限られる。

当初は認定基準が曖昧であった部分もあるが(1998年重症度5が28%、1が19%、2010年5が50%、1が7%)、ここ十数年で、その概念が診断医にも普及し、重症患者のみ医療費受給対象とするという傾向がより顕著となったことが伺える。(04から10年、51%→75%)。地域によるばらつきがある。関係者にさらなる協力を要請し、精度を上げる必要があろう。

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。

平成21年度から、研究奨励分野が設けられ、これまで臨床調査研究分野において組織的・体系的な研究が行われてなかった疾患について、広く医療関係者等の協力を求め、患者さんやその疾患の病態に関する実態把握を目的とした研究を実施。臨床調査研究分野の対象疾患(130疾患から増加する→21年177疾患、22年214疾患、23年234疾患、5-600疾患)が増える予定である。

さらに、患者の臨床面での治療のみならず、心理、社会的支援をする組織、体制もさらに整備する必要が言われている。

社会的支援の具体例として、社会福祉法人復生あせび会および関連団体施設の例が挙げられる。

財団法人神山復生病院と宗教法人カトリック・クリスト・ロア修道会が、数少ない難治性の疾患をもつ障害者の集まりである稀少難病者全国連合会(あせび会)と交流を持ったきっかけは、平成2年5月あせび会が名古屋での交流会開催である。

この交流会にシスター2名が参加したことから、両者の交流が始まり、やがてあせび会への支援を中心とした組織交流を開始した。

宗教法人カトリック・クリスト・ロア修道会は具体的な支援として空いていた旧マリア診療所を福祉を目的とした施設として利用する事を条件に無料で提供し、あせび会は、民間助成財団の支援によりこれを改装し、あせび会御殿場荘と名付け会員の保養施設として平成3年4月に開所した。

以後利用者の増加に伴い、更に隣接地約35坪を提供し、あせび会は再び民間団体の助成金により増築を行い、平成5年5月に完成し現在は100坪を越す施設(御殿場荘)となり様々な患者支援活動を行っている。

グループホーム、ケアホーム・あせびの家、グループホーム・文京あせびの家なども設置され、活動の幅を広げてきた。

しかし、患者会側の意見では難病指定の基準が厳格化され、「病状は回復していないのに指定の更新の際に基準から外れて助成が受けられなくなった」(軽快者基準対象疾患にはNFは含まれず)という苦情も多く見られる。(表5、6 図1)

このようにSTAGE限定(4.5)問題、線引き変更の蓋然性問題は詳細な吟味が必要であろう。

表5 軽快者基準対象疾患一覧

01 ベーチェット病	03 重症筋無力症
04 全身性エリテマトーデス	06 再生不良性貧血
07 サルコイドーシス	09 強皮症、皮膚筋炎及び多発性筋炎
10 特発性血小板減少性紫斑病	11 結節性動脈周囲炎
12 潰瘍性大腸炎	13 大動脈炎症候群
14 ピュルガー病	15 天疱瘡
17 クローン病	19 悪性関節リウマチ
22 後縦靭帯骨化症	24 モヤマヤ病(ウィルス動脈輪閉塞症)
25 ウェゲナー肉芽腫症	28 表皮水疱症(接合部型及び栄養障害型)
29 膿疱性乾癬	30 広範脊柱管狭窄症
33 特発性大腿骨頭壊死症	34 混合性結合組織病
36 特発性間質性肺炎症	42 バッド・ギアリ(Budd-Chiari)症候群

表6 特定疾患治療費自己負担限度額

階層区分	対象者別の一部自己負担の月額限度額		
	入院	外来等	生計中心が患者本人の場合
A 生計中心者の市町村民税が非課税の場合	0円	0円	0円
B 生計中心者の前年度の所得税が非課税の場合	4,500円	2,250円	対象患者が、生計中心者であるときは、左欄より算出した額の2分の1にあたる額をもって自己負担限度額とする。
C 生計中心者の前年度の所得税課税年額が5,000円以下の場合	6,900円	3,450円	
D 生計中心者の前年度の所得税課税年額が5,001円以上15,000円以下の場合	8,500円	4,250円	
E 生計中心者の前年度の所得税課税年額が15,001円以上40,000円以下の場合	11,000円	5,500円	
F 生計中心者の前年度の所得税課税年額が40,001円以上70,000円以下の場合	18,700円	9,350円	
G 生計中心者の前年度の所得税課税年額が70,001円以上の場合	23,100円	11,550円	

なお、本研究の一部は厚労科研難治性疾患克服研究事業の補助を受けて行った。

E. 結論

神経線維腫症1の医療費受給患者は原則重症(Stage4,5)の者と限られる。

当初は認定基準が曖昧であった部分もあるが(1998年重症度5が28%、1が19%、2010年5が50%、1が7%)、ここ数十年で、その概念が診断医にも普及し、重症患者のみ医療費受給対象とするという傾向がより顕著となったことが伺える。(04から10年、51%→75%)。地域によるばらつきがあり、精度を上げる必要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

平成21年度から、研究奨励分野が設けられ、これまで臨床調査研究分野において組織的・体系的な研究が行われてなかった疾患について、広く医療関係者等の協力を求め、患者さんやその疾患の病態に関する実態把握を目的とした研究を実施。臨床調査研究分野の対象疾患(130疾患から増加する-21年177疾患、22年214疾患、23年234疾患、計5-600疾患)の増加傾向が見られる。

なお、本研究の一部は厚労科研難治性疾患克服研究事業の補助を受けて行った。

【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 - J. 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

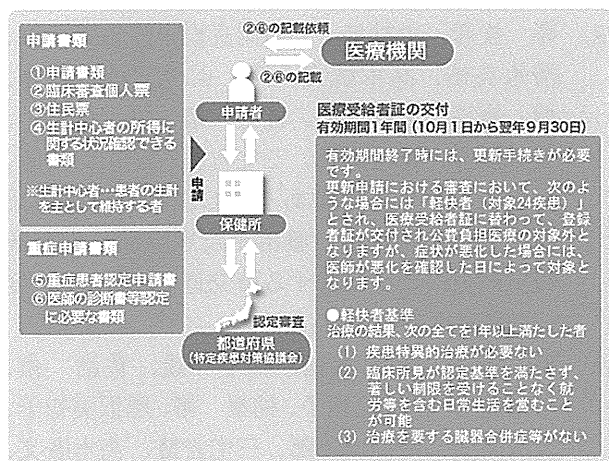


図1 特定疾患治療研究事業での医療受給者証交付申請手続きの流れ

- 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