

201324034A

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25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 川内 康弘

平成26（2014）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25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 川 内 康 弘

平成26（2014）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

川内康弘..... 1

II. 分担研究報告

1. 神経線維腫症 I 型患者の 2013 年収集データの概要

縣 俊彦..... 7

2. 山陰地方における神経線維腫症 1 型患者の現状について

吉田雄一..... 15

3. *NF1* 遺伝子産物の細胞内シグナル解析と腫瘍形成機序の研究

佐谷秀行..... 19

4. インターフェロン β に対する悪性末梢神経鞘腫瘍の感受性

—in vitro における解析—

中川秀己..... 23

5. 神経系細胞増殖に関わる新規 *NF1* 関連シグナル TCTP-mTOR の

相互調節機構の解析

荒木令江..... 25

6. 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..... 31

7. 神経線維腫症 1 型に合併する類もやもや病の成因に関する研究

松尾宗明..... 35

8. ニューロナチンがケラチノサイト分化誘導を制御する機序についての研究

師井洋一..... 39

9. 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..... 41

10. 神経線維腫症 1 型の診療のための画像診断

倉持 朗..... 43

24. A 群色素性乾皮症における神経障害の重症度分類に関する研究 苅田典生.....	115
25. 神経皮膚症候群に関する調査研究 荻 朋男.....	117
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.....	119
27. 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.....	123
28. 色素性乾皮症、コケイン症候群における多様な表現型・遺伝型関連 ～放射線照射後の DNA 損傷に着目して～ 森脇真一.....	127
Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表.....	131

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	川内 康弘	筑波大学医学医療系皮膚科	准 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医学部皮膚科	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系研究科皮膚科	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	国際医療福祉大学大学院総合教育センター	教 授
	松尾 宗明	佐賀大学医学部小児科	准 教 授
	舟崎 裕記	東京慈恵会医科大学医学部整形外科	准 教 授
	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
	檜垣 克美	鳥取大学生命機能研究支援センター遺伝子探索分野	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	参事研究員	
苅田 典生	神戸大学大学院医学研究科神経内科	特命教授	
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	
荻 朋男	長崎大学原爆後障害医療研究所分子医学研究分野	准 教 授	
研究協力者	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	茨城県立医療大学医科学センター小児科	教 授
	大野 耕策	独立行政法人労働者健康福祉機構山陰労災病院	院 長
事務局	石井 良征	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 yishii@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 川内康弘 筑波大学医学医療系皮膚科学准教授

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。

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いえず、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） NF1 遺伝子産物の細胞内シグナル解析と腫瘍形成機序

マウスと比較してより簡便に薬剤スクリーニングが可能なメダカに着目して NF1 モデルメダカ作成を試みた。nf1 蛋白Ras-GAP 相同領域にミスセンス変異を有するメダカライン (F5) を TILLING ライブラリより樹立した。F5 ヘテロ変異を交配して産子

の割合を検討してみたところ、ホモ変異メダカはほぼメンデル則に従って誕生した。またホモ、ヘテロ変異とも野生型と比べ生存率に有意な差を認めなかった。しかし 6 か月齢のホモ変異メダカの 30% (6/20 匹) に皮下腫瘍を認め、同部は S-100 抗体染色陽性であった。今回樹立した Ras-GAP 相同領域ミスセンス変異体メダカは新しい NF1 モデル生物となり得る可能性がある。(佐谷)

インターフェロンβに対する悪性末梢神経鞘腫瘍の感受性

神経線維腫症 1 型患者の数パーセントに悪性末梢神経鞘腫瘍 (MPNST) が発生する。局所症状により QOL を損なう症例もよく経験されることから、局所制御の方策が求められている。インターフェロンβ (IFN-β) の局所投与を想定して、in vitro で MPNST 細胞に対する効果を検討した。感受性のある悪性黒色腫細胞と比較して同程度に抑制される MPNST 細胞が存在した。また、アポトーシスに重要な分子をコードしている IRF1 および TRIAIL 遺伝子の発現は感受性株で IFN-β により顕著に誘導された。今回の研究で、MPNST の局所制御に IFN-β の局所投与が有効である可能性が示唆された。(中川)

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

カフェオレ斑におけるメラノサイトの細胞異常増殖には、neurofibromin の減少による RasGAP 機能の異常に加えて、cAMP シグナルの定常的活性化状態の低下が関わっている。また、マイクロアレイによる包括的遺伝子発現解析では Notch シグナルなどの活性化も示唆された。今回、miRNA マイクロアレイ解析により、培養メラノサイトで高発現している miRNA を特定し、その機能について検索したところ、miR-30b, miR-146a, miR-29a などが、複数のシグナルとクロストークしながら、細胞増殖などを起こす遺伝子の発現制御に関わっている可能性が考えられた。(古村)

神経系細胞増殖に関わる新規 NF1 関連シグナル TCTP-mTOR の相互調節機構の解析

NF1 腫瘍患者組織における TCTP の発現は、NF1 腫瘍の悪性度に相関し、特に悪性末梢神経鞘腫 (MPNST) においては顕著であった。また、MPNST 細胞内において、TCTP の発現は mTOR の活性化によって翻訳レベルで正に制御されることが明らかとなった。NF1 腫瘍細胞の TCTP 発現抑制により、細胞サイズの縮小、mTOR シグナル抑制、および生存能の低下が観察された。さらに、TCTP を分解するアーテスネート (ART) の抗腫瘍効果を検討した結果、MPNST 細胞の ART 感受性は TCTP の発現抑制によって増大し、過剰発現により減弱すること、さらに mTOR 阻害剤ラパマイシンの併用により NF1 腫瘍に対する抗腫瘍効果が増大することが判明した。以上の結果より、新規 NF1 腫瘍関連分子 TCTP は mTOR の上流および下流で NF1 腫瘍の増殖や悪性化に関わっており、これを制御する事で NF1 腫瘍が抑制されることが示唆された。(荒木)

神経線維腫症 1 型に合併する類もやもや病の成因に関する研究

神経線維腫症 1 型 (NF1) では類もやもや病と呼ばれる脳血管の狭窄をきたす。我々は、もやもや病患者剖検例の検討から、ヒアルロン酸の内膜への蓄積が狭窄の原因であると推測した。今回、もやもや病患者由来 iPS 細胞を樹立後、分化誘導し、平滑筋細胞株を樹立。ヒアルロン酸合成酵素の mRNA の発現について検討した。IL-1 β 超音波刺激にて発現が亢進する傾向がみられたが、正常対照との発現の差は認めなかった。(松尾)

ニューロナチンがケラチノサイト分化誘導を制御する機序についての研究

ヒトケラチノサイトを用いてニューロナチンと様々な表皮分化マーカーの相関を調べ、ニューロナチンの発現は表皮早期分化マーカーであるインボルクリンと特異的に関連することを明らかにした。すなわち、ニューロナチンはインボルクリンの発現増強によってケラチノサイトの分化に関与することが示された。(師井)

HOXA9/PBX 結合阻害ペプチドによる髄膜腫の成長抑制効果

髄膜腫のメチル化標的遺伝子の一つである HOXA9 について検討した。HOXA9 は悪性髄膜腫細胞株や髄膜腫臨床検体では高率に発現していた。HOXA9 は pre-B cell leukemia transcription factor (PBX) と結合して機能するが、HOXA9 と PBX との結合阻害には新規ペプチド HXR9 を用いた。in vitro で悪性髄膜腫細胞株に HXR9 を投与したところ、cell growth は著明に阻害された。また、HXR9 は HOXA9 が PBX と結合して核内に移動するのを阻害した。さらに、悪性髄膜腫細胞株を xenograft したマウスモデルに HXR9 を定期的に静注したところ、腫瘍増大速度は著明に減少していた。これらの結果は、HOXA9/PBX 結合阻害により悪性髄膜腫においても腫瘍成長が制御できることを示している。HOXA9/PBX 結合阻害ペプチド HXR9 により NF2 合併髄膜腫、特に悪性髄膜腫が制御できる可能性が示唆された。(齋藤)

関節性硬化症とその分子機構に関する研究

関節性硬化症 (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。Tsc1^{+/-}マウスと Tsc2^{+/-}マウスは、以前に報告した他にも様々な自閉症様の行動異常を示し、Tsc2^{+/-}マウスでより重度となる異常もあったが、いずれもラパマイシンの投与によって正常化した。この結果は、TSC1 変異例と TSC2 変異例における自閉症様の行動異常の差が mTOR 系の異常活性化によること、より重症であっても病態に即した治療が有効であることを強く示唆している。(水口)

関節性硬化症遺伝子機能解明と新規治療法の開発

Eker (Tsc2 変異) ラットから ES 細胞を樹立し、神経分化誘導実験等を行い、Tsc2 の脳内病変発生

に関わるメカニズムを、細胞レベルで調べられる実験系の開発を目指した。Eker ラットの ES 細胞をヌードマウスの腎皮膜下に注入し、4 週間後、奇形腫が形成された後に摘出した。ホモ変異体 (-/-) 由来の ES 細胞においても、3 胚葉全てへの分化が確認された。大変興味深い事に、Eker ラットの腎がんに組織学的に部分的に良く似た異常な腺管構造が、ホモ変異体 ES 細胞由来の奇形腫内に散見された。mTOR 阻害剤であるラパマイシン投与下では、異常腺管構造の発生は著明に抑制された。(樋野)

結節性硬化症における神経系分化異常の細胞学的解析

TSC1 shRNA で恒常的に TSC1 をノックダウンした培養神経細胞をモデル細胞として、解析を行った。shTSC1 細胞において、レチノイン酸刺激による神経突起伸長の低下、細胞周期亢進と Mat1 蛋白質の発現量の上昇が見られた。一方、Mat1 蛋白質分解は、ライソゾームプロテアーゼ阻害剤により抑制された。また、蛋白質ネディレーション阻害剤は Mat1 蛋白質レベルを低下し、shTSC1 細胞の神経突起と細胞周期異常に対し抑制効果を示した。以上の結果は、TSC1 欠損神経細胞の神経異常には Mat1 蛋白質の発現亢進が関わる可能性を示唆した。(檜垣)

日本人色素性乾皮症 D 群の遺伝子変異と *in silico* 解析と症状との関連性

XP-D 患者の 6 例について実施した遺伝子変異をもとに *in silico* 解析を行ない、臨床症状との関連性検討した結果、遺伝子変異が ATP 活性の低下を引き起こす事が DAN 修復に重要なヘリカーゼ活性の低下に関与する事が示唆された。(錦織)

色素性乾皮症、コケイン症候群における多様な表現型・遺伝型関連

放射線照射後の二本鎖切断 (double strand breaks: DSBs) の指標である γ -H2AX の検出という鋭敏な系を用いることにより、XP、CS、XP/CS 細胞において放射線照射で誘発した DSBs の経時的変化を検討した。細胞に放射線を 1Gy 照射後に固定し、抗 γ -H2AX 抗体 (Ser139) (05-636: Millipore) を用いて免疫染色を行い、レーザー顕微鏡 (Zeiss LSM500 META) にて γ -H2AX として細胞核内に形成される foci を観察した。その結果、XP 細胞では正常細胞

と差がなく、放射線照射後の修復応答は正常と考えられたが、CS では多くの細胞で、正常細胞に比べ γ -H2AX 形成の経過に異常が見られた。XP/CS 細胞では XP 細胞類似の動態を示した。臨床の場合において XP、CS 患者に対しては CT など定期的に放射線等を用いた各種検査が実施されている。今後 DSBs を誘発する他の実験システムを用いたさらなる検討が必要であるが、今回の結果は CS 患者における放射線の安全性の是非に関して再考する必要性を示唆する。(森脇)

色素性乾皮症迅速診断法

国内外の色素性乾皮症 (XP)、コケイン症候群 (CS) を中心に、遺伝性皮膚疾患の症例を約 300 例収集した。ヌクレオチド除去修復活性を指標にウイルス相補性試験を実施することで、疾患責任遺伝子/相補性群を決定した。責任遺伝子が未知のケースでは、次世代ゲノム解析等により原因遺伝子の探索を実施した。これらの結果、既知の XP 遺伝子に変異を持つ軽症 XP 症例 5 例と、XP/CS と伴ってファンコーニ貧血症 (FA) を発症する稀な症例の疾患責任変異を同定した。(荻)

2. 臨床研究 (病態解明、診断・治療法の開発)

神経線維腫症 1 型の色素病変に対するレーザートーンニング照射と Q スイッチルビーレーザー照射の併用効果

神経線維腫症 1 型にみられる色素性病変に対して、ダウンタイムの少ない Q-Switched Nd:YAG Laser を用いたレーザートーンニングを行い有効性について検討を行った。その効果は体幹に比べると顔面に顕著であった。さらに、カフェオレ斑に対して、Q-Switched Ruby Laser を追加照射し、その有効性を検討した。一定の結論は出なかったが、著効例もあり、色素斑の性状・部位等における効果の差について詳細な検討が必要である。(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

日本白色家兎 56 羽の右脛骨に骨切りを行い、2mm の Gap を作製し両側式の創外固定を行った。術後、と殺し 4 点曲げ試験を行い ET 法の曲げ剛性測定 of 正確性評価を行った。曲げ剛性の相関関係は、 $R^2=0.8955$, $p < 0.001$ で ET 法は曲げ剛性を正確に評価することが可能であった。曲げ剛性と強度の相関関係をピアソンの相関係数を算出して評価した

ところ、 $r=0.862$, $P < 0.05$ で曲げ剛性と強度は少なくとも骨癒合過程のリモデリング期まで相関関係を認めた。1999年以降当院を受診した先天性脛骨偽関節症患者でイリザロフ創外固定器を用いて脚延長及び変形矯正を行った10例10肢を対象として骨癒合率、治療後の再骨折の有無、成長に伴う偽関節癒合部の変形増悪の有無及び脚長不等の増悪の有無を評価した。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(NF-1)症例の骨質調査

昨年、骨病変を伴うNF-1患者9例の骨密度、骨質を調査した結果、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ことを報告した。今回は、症例数を増やして検討するとともに、骨病変のあり群となし群と比較した。その結果、骨粗鬆症は3/13例に認め、また、骨質劣化マーカーの指標である血中ペントシジンは、4/17例が正常値を越えていた。しかし、骨病変と骨密度、骨質との相関は見いだせなかったことから、脊柱変形を主とする骨病変は全身性の骨代謝が関与している可能性は低いものと考えた。また、骨密度と相関なく骨質異常を認めた症例が存在したことから、NF-1が骨質に影響を与えるか、さらに、NF-1における骨折リスクに関する骨質を含めた縦断的な研究が今後必要であると考えた。(舟崎)

神経線維腫症1型の診療のための画像診断

神経線維腫症1型の実際の臨床(対応と治療)をすすめていくために必要な画像診断について検討した。画像診断はまず、神経線維腫症1型の患者に生じるさまざまなneurogenic tumorを描出し、その経時的変化と治療後の変化を正確に把握するために必須である。画像診断はこれら神経原性腫瘍のbiological behaviorを示す。また画像診断は、scoliosis・bony abnormality・vascular dysplasiaなどの、NF1に関連するdevelopmental anomaly/abnormalityの検索、そしてastrocytoma・GIST・pheochromocytoma・JMML・breast cancerなど、神経線維腫症1型が有するcancer predispositionという

性格に由来する、多臓器病変の追跡に必須である。画像診断は、神経線維腫症1型がneurocristopathyであり、RASopathyであるという性格に基づく、疾患の側から要請された診断法ともいえる。(倉持)

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

神経線維腫症1型において、近年、認知機能障害や学習障害、注意欠陥/多動性障害(以下ADHD)が注目されてきている。本研究では、これらの症状と関連性が指摘されている中枢神経系病変であるUnidentified bright objects(UBOs)に注目し、UBOsの神経病理学的所見について検討した。NF1ではUBOsは形態学的な異常所見として、主として線維性グリオーシスを示唆する所見であり、さらに、UBOsを認めていない部位においてもグリア細胞に異常を有する可能性がある。したがって、NF1ではUBOsの有無に関わらず臨床心理検査などをおこない、知能、認知、遂行機能、発達障害など、脳機能とその障害について検索をおこなうことが重要ではないかと考えられた。(岩崎)

神経線維腫症2型に伴う聴神経鞘腫に対するbevacizumabの腫瘍縮小効果

神経線維腫症2型(NF2)にはこれまで手術または定位放射線治療しか治療方法はなかったが、2009年にbevacizumabの効果が報告され、これまでに50~60%の腫瘍縮小効果と有効聴力の改善効果が確認されている。NF2には保険外適応のために普及していないが、我々は先進医療申請の前段階として、倫理委員会承認のもと自由診療として5例のNF2患者(28~45歳女性)にbevacizumab 5mg/kgを2週間間隔で4回点滴投与し、投与開始から3ヶ月および6ヶ月後にMRIで聴神経鞘腫の腫瘍体積を評価した。その結果、5例中2例で腫瘍体積として20%以上の縮小が治療開始3ヶ月時点で得られ、6ヶ月時点でも効果は継続していた。最大効果として腫瘍体積は56%、61%まで縮小した。今回の5例では、小さくて未治療の腫瘍に有効という結果であった。治療の中止を要する様な重大な合併症はみられなかった。術前有効聴力が残っていた1例では聴力の変化はみられなかった。本研究結果をもとに先進医療申請を行い、有効性を確認して公知申請による薬事承認に繋げたい。また、有効性の予測と効果持続期間の確認ができれば、NF2に対する新たな治療指針が策定できると考えている。(齋藤)

神経線維腫症Ⅱ型症例における放射線治療成績に関する研究

NF2 症例の放射線治療成績を検討した。放射線治療 9 耳中 7 耳は制御され 2 耳は増大。有効聴力残存時に治療した 4 耳中 2 耳は聴力変化なく、2 耳は悪化。悪性化症例はなく、これら治療成績を踏まえて治療方針を決定することが重要と考えられた。(原)

結節性硬化症の白斑に対するラパマイシingle外用臨床試験

結節性硬化症の白斑に対するパマイシン外用薬の有効性、安全結節を確認するために 3 歳から 33 歳の結節性硬化症患者 6 名、(男性 4 名女性 2 名)に対し、顔面露光部の白斑と非露光部の白斑に対して、0.2%ラパマイシingleを 1 日 2 回 12 週間外用を行いその効果を調べた。効果は 12 週間の外用終了時より、終了後 4 週目で最も高い改善が認められ、外用終了後 12 週間後においても効果の持続が認められた。さらに、露光部と非露光部の比較により、紫外線が結節性硬化症にの白斑におけるラパマイシンの白斑改善効果と相乗的に働く可能性も示唆された。ラパマイシン外用薬は、TSC の白斑に対しても安全で有効である事が確認できた。(片山)

A 群色素性乾皮症における神経障害の重症度分類に関する研究

XPA 患者の神経障害の重症度分類を作成し、その妥当性を XPA 患者 13 名について、他の評価法である頭部MRI や末梢神経伝導検査結果と比較検討した。この分類により神経障害の進行を半定量的に評価できることから、今後、本疾患の治療法開発において、重要な役割を果たす事が期待される。(荏田)

3. 疫学調査研究

神経線維腫症Ⅰ型患者の 2013 年収集データの概要

神経線維腫症Ⅰの 2012 年受給患者について検討した。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。(4.5 に限定すると 04 から 12 年、51.5%→79.6%)。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。(縣)

山陰地方における神経線維腫症Ⅰ型患者の現状

2007 年から 2013 年に鳥取大学病院皮膚科を受診した NF1 患者について調査を行った。その結果、97 名 (男 44 名、女 53 名) の患者のうち 94.8%は鳥取県もしくは島根県在住であり、ほとんどは近隣県からの受診であった。年平均の受診患者は 13.9 名であり、ここ 7 年間で増加傾向にあった。過去の都市部での報告と比較してその数に差はなかったが、平均年齢 (29.5 歳) はやや高かった。男女比、家族歴は過去の報告と比較して差はなかった。また、症状についても、plexiform neurofibroma は 32.0%、骨の異常は 10.3%にみられ、過去の報告との差はなかった。悪性腫瘍の合併は 6.2%にみられた。いわゆるモザイク患者は 11.3%であった。特定疾患公費認定患者の割合は 26.8%であった。治療については 42.3%の患者に外科的治療が行われており、平均手術回数は 2.0 回であった。(吉田)

色素性乾皮症の診療ガイドラインの作成に向けた患者調査票の解析

色素性乾皮症 (XP) の患者数、相補性群の分布などの現状を把握するための一次調査を行った。平成 24 年に全国の研修指定病院皮膚科を訪れた XP 全患者数は 186 名 (70 施設)、男女比はほぼ 1、分布はほぼ全国に散らばっていた。これらの患者対象に詳細な二次調査を実施中である。(錦織)

D. 健康危険情報

なし

II. 分 担 研 究 報 告

神経線維腫症 I 型患者の 2013 年収集データの概要

研究分担者 縣 俊彦 国際医療福祉大学大学院教授

研究要旨

神経線維腫症 I の 2012 年受給患者について検討した。医療費受給患者は原則重症 (Stage 4,5) 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。(4.5 に限定すると 04 から 12 年、51.5% → 79.6%)。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。

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、川内康弘

筑波大、皮膚科

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。

今回は、神経線維腫症 I に関し検討を進める。神経線維腫症 I (Neurofibromatosis 1) は von Recklinghausen 病とも呼ばれる常染色体優性遺伝疾患で、3,000~4,000 人に 1 人の割合で発生する。神経線維腫は、良性の末梢神経腫瘍であり、皮膚神経線維腫、カフェ・オ・レ斑と呼ばれる皮膚の色素沈着病変、腋窩など太陽に曝露されない領域の皮膚の染み、Lisch 小結節と呼ばれる虹彩の過誤および脛骨の偽関節などの特徴的な症状を有する。著者らは今まで多くの研究成果を報告してきた¹⁻⁴³⁾。

患者認定は 1998 年開始、2010 年 3,112 名、2011 年度末で 3,414 名 (NF1+NF2) うちデータ収集は 2010 年で 2,067 名 (NF1=1719、NF2=348) である。

今回、神経線維腫症 I (NF1) に関し収集した最新データについて検討を進める。

その臨床症状は

A. 研究目的

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 I は神経線維腫と呼ばれる腫瘍や色

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 などで、それ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、認定患者の継続的実態を把握し、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本年 9 月に実施し、その概要を報告する。

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、今回 2013 年に調査を行い過去データと比較検討した。

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

3. 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

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

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。
であった。

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

本年(2013年)、厚生労働省と協力し収集した資料について解析を進めた。

神経線維腫症 I 型患者数は2012年で1612名と2010年の1719名より減少している。

性別は 男 719名 44.6%、

保険種別は政府(協会けんぽ) 354名、22.0%
組合 265名、16.4%、国保 631名、39.1%などで、政府(協会けんぽ)、組合が減る傾向にある。

臨床症状
皮膚では、

D4a 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あり 385名、23.8%、(2010年 23.3%)

D4b 悪性末梢神経鞘腫瘍の併発あり、112名 6.9%、(同 6.4%)である。

神経では

N2a 高度の学習能力低下あり 113名、7.0%、(同 6.6%)

N2b 進行性や多発性の中中枢神経系腫瘍の存在あり 150名、9.3%、(同 9.1%)である。

骨では

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]あり 407名、25.2%(同 23.2%)とやや症状悪化患者が増加している。

重症度分類では 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のが 436名、27.9%、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のが 808名、51.6%で 4+5 で 79.6%と増加傾向にある(2010年 75.5%)。

症状悪化の理由は審査が適切、患者数減少などの要因は不明だが、政権交代で事務方作業の停滞、問題などが起こっていたなど、複合的要因が考えられる。

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(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 12年、51.5%→79.6%)。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る。

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。

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。

難病患者の就業に関しては

『すぐにでも就職したい』『具体的な就職先を紹介して欲しい』方

ハローワークにおける職業相談・職業紹介

個々の障害特性に応じたきめ細かな職業相談を実施するとともに、福祉・教育等関係機関と連携した「チーム支援」による就職の準備段階から職場定着までの一貫した支援を実施

障害者試行雇用（トライアル雇用）事業の推進
事業主に障害者雇用のきっかけを提供するとともに、障害者に実践的な能力を取得させ、常用雇用へ移行するための短期間の試行雇用を実施して、障害者雇用を推進

☆『じっくり相談にのってほしい』『少しずつ就職に向けた準備を進めていきたい』方

地域障害者職業センターにおける職業リハビリテーション

ハローワークとの連携の上、地域障害者職業センターにおいて、職業評価、職業準備支援、職場適応支援等の専門的な各種職業リハビリテーションを実施障害の態様に応じた多様な委託訓練身近な地域で職業訓練が受講、居住する地域の企業、社会福祉法人、NPO法人、民間教育訓練機関等を活用した障害の態様に応じた多様な委託訓練を各都道府県において実施。

☆『職場定着のための支援をしてほしい』『就職後も相談にのってほしい』方

ジョブコーチ支援

障害者の職場適応を容易にするため、職場に派遣、きめ細かな人的支援。ジョブコーチ支援には、地域障害者職業センターに配置するジョブコーチによる支援のほか、就労支援可能な社会福祉法人等や事業主が自らジョブコーチを配置し、ジョブコーチ助成金で支援。

障害者就業・生活支援センター事業の拡充

雇用、保健、福祉、教育等の地域の関係機関ネットワークを形成し、障害者の身近な地域において就業面及び生活面における一体的な相談・支援となっている。（H22年度282箇所）。

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、51.5%→79.6%）。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-. 厚生省特定疾患難病の疫学研究班平成7年度研究業績 94~100,1996
- 3) 橋本修二、川村 孝、大野良之、縣 俊彦、大塚藤男. 神経線維腫症1の定点モニタリング研究計画-. 厚生省特定疾患難病の疫学研究班平成8年度研究業績 41~3,1997
- 4) Poyhonen M, Kytola S, Leisti J. Epidemiology of neurofibromatosis type 1 (NF1) in northern Finland. *J Med Genet.* 2000 Aug;37(8):632-6.
- 5) Friedman JM. Epidemiology of neurofibromatosis type 1. *Am J Med Genet.* 1999 Mar 26;89(1):1-6.
- 6) 新村真人. Recklinghausen 病、日本臨床:50:増刊:168-175,1992
- 7) 縣 俊彦、西村理明、高木廣文、稲葉 裕. レックリングハウゼン病と結節性硬化症の疫学研究の現状. 厚生省特定疾患神経皮膚症候群調査研究班平成5年度研究業績 5~12,1994
- 8) 縣 俊彦、西村理明、門倉真人、新村真人、本田まり子、舟崎裕記、大塚藤男、中内洋一、吉田 純、玉腰暁子、川村 孝、大野良之、高木廣文、稲葉 裕. 神経皮膚症候群全国疫学調査・第1次調査-中間報告-. 厚生省特定疾患神経皮膚症候群調査研究班平成6年度研究業績 5~9,1995
- 9) 縣 俊彦、西村理明、門倉真人、新村真人、本田まり子、舟崎裕記、大塚藤男、中内洋一、吉田純、玉腰暁子、川村 孝、大野良之、高木廣文、稲葉 裕. 神経皮膚症候群の家系内発症に関する研究. 厚生省特定疾患神経皮膚症候群調査研究班平成7年度研究業績 5~10,1996
- 10) 縣 俊彦、西村理明、浅尾啓子、清水英佑、新村真人、大塚藤男、玉腰暁子、川村 孝、大野良之、高木廣文、稲葉 裕. 非回答集団を考慮したNF1の有病率推計. 厚生省特定疾患神経皮膚症候群調査研究班平成8年度研究業績 5~9,1997
- 11) 縣 俊彦、西村理明、浅尾啓子、清水英佑、新村真人、大塚藤男、玉腰暁子、川村 孝、大野良之、高木廣文、稲葉 裕. NF1患者のQOLと臨床症状に関する基礎的研究. 厚生省特定疾患神経皮膚症候群調査研究班平成8年度研究業績 10~14,1997
- 12) 縣 俊彦、西村理明、浅尾啓子、新村真人、大塚藤男、高木廣文、稲葉 裕、玉腰暁子、川村 孝、大野良之、柳 修平. linear logistic regression modelにおけるsmoothing効果の検討. 第16回SASユーザー会研究論文集 129-136,1997.
- 13) 縣 俊彦. 神経線維腫症1(NF1)の遺伝形式・家族歴に関する研究. *医学と生物学.* 135:1:17-21,1997
- 14) 縣 俊彦. NF1(神経線維腫症1、レックリングハウゼン病)患者の疫学特性とQOLに関する研究. *医学と生物学.*135:3:93-97,1997
- 15) 新村真人: 神経皮膚症候群、からだの科学:190:210-211,1996
- 16) 川戸美由紀、橋本修二、川村 孝、大野良之、縣 俊彦、大塚藤男「神経線維腫症1の定点モニタリング1997・1998調査成績」厚生省特定疾患難病の疫学研究班平成10年度研究業績 119~126,1999
- 17) 縣 俊彦、清水英佑、大塚藤男、大野良之、橋本修二、高木廣文、稲葉 裕「NF1の定点モニタリング重複把握者の特性」厚生省特定疾患神経皮膚症候群調査研究班平成11年度研究業績 2000,5-9
- 18) 縣 俊彦、清水英佑、橋本修二、柳 修平、稲葉 裕、高木廣文、大塚藤男「NF1モニタリング調査の解析」厚生省特定疾患の疫学に関する研究班平成11年度研究業績 149-57,2000
- 19) 田中 隆、山本 博、広田良夫、竹下節子. 「特発性大腿骨頭壊死症定点モニタリング経過報告」厚生省特定疾患の疫学に関する研究班平成11年度研究業績 218-225,2000
- 20) 縣 俊彦、豊島裕子、清水英佑、高木廣文、早川東作、稲葉 裕、柳 修平、大塚藤男. NF1定点モニタリング1994-2000. 厚生省特定疾患の疫学に関する研究班平成12年度研究業績 2001:213-7.
- 21) 縣 俊彦、豊島裕子、清水英佑、高木廣文、早川東作、稲葉 裕、柳 修平、大塚藤男. NF1定点モニタリングの継続性と問題点. 厚生省特

- 定疾患神経皮膚症候群調査研究班平成12年度研究業績. 2001:5-7.
- 22) 田中 隆、山本 博、広田良夫、竹下節子. 特発性大腿骨頭壊死症定点モニタリングについて. 厚生省特定疾患の疫学に関する研究班平成12年度研究業績156-162,2001
- 23) 縣 俊彦、豊島裕子、清水英佑、高木廣文、早川東作、稲葉 裕、柳 修平、大塚藤男. NF1モニタリングでの継続把握者の特徴. 厚生労働省特定疾患の疫学に関する研究班平成13年度研究業績2002:213-7.
- 24) 縣 俊彦、豊島裕子、清水英佑、高木廣文、稲葉 裕、黒沢美智子、柳 修平)、西川浩昭、河 正子、金城芳秀、新村真人、大塚藤男. あせび会NF1患者の特性. 厚生労働省特定疾患神経皮膚症候群の新しい治療法の開発と治療指針作成に関する研究 平成13年度研究業績. 2002:9-14.
- 25) 縣 俊彦、清水英佑、高木廣文、河 正子、早川東作、稲葉 裕、黒沢美智子、柳修平、金城芳秀、新村真人、大塚藤男. NF1 (neurofibromatosis 1) の1985-2000年での臨床疫学的傾向の研究. 厚生労働科学研究 研究費補助金 特定疾患対策研究事業 特定疾患の疫学に関する研究班 平成14年度研究業績2003:103-112.
- 26) 縣 俊彦、清水英佑、中山樹一郎、三宅吉博、稲葉裕、黒沢美智子、新村真人、大塚藤男. 神経皮膚症候群調査研究班とのNF1 (神経線維腫症1) の定点モニタリング調査:進捗状況厚生労働科学研究 研究費補助金 特定疾患対策研究事業 特定疾患の疫学に関する研究班 平成14年度研究業績2003:113-116.
- 27) 縣 俊彦. 神経線維腫症1 (NF1) の過去20年での臨床疫学研究の総括 厚生労働科学研究 研究費補助金 特定疾患対策研究事業 神経皮膚症候群に関する研究班 平成14年度研究業績2003:5-12.
- 28) 縣 俊彦、中村晃士、西岡真樹子、佐野浩斎、清水英佑、高木廣文、河 正子、早川東作、柳修平、金城芳秀、稲葉 裕、黒沢美智子、大塚藤男、新村真人、三宅吉博、中山樹一郎、定点モニタリングのあり方の検討 厚生労働科学研究費補助金 難治生疾患克服研究事業特定疾患の疫学に関する研究班 平成15年度研究業績2004:105-111.
- 29) 縣 俊彦、清水英佑、松平 透、佐浩 斎、中村晃士、西岡真樹子、稲葉 裕、黒沢美智子、古村南夫、中山樹一郎、三宅吉博、高木廣文、金城芳秀、柳 修平、河 正子、神経線維腫症1定点モニタリング2003、厚生労働科学研究費補助金 難治生疾患克服研究事業 特定疾患の疫学に関する研究班 平成15年度研究業績2004:99-104.
- 30) 縣 俊彦、清水英佑、松平 透、佐野浩斎、中村晃士、西岡真樹子、稲葉 裕、黒沢美智子、古村南夫、中山樹一郎、三宅吉博、高木廣文、金城芳秀、柳 修平、河 正子、神経線維腫症1モニタリング研究、厚生労働科学研究費補助金 難治生疾患克服研究事業 神経皮膚症候群に関する研究班 平成15年度研究業績2004:9-15.
- 31) 縣 俊彦、清水英佑、松平 透、佐野浩斎、中村晃士、西岡真樹子、稲葉 裕、黒沢美智子、古村南夫、中山樹一郎、三宅吉博、高木廣文、金城芳秀、柳 修平、河 正子、個人情報と定点モニタリングについての研究、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 特定疾患の疫学に関する研究班 平成16年度研究業績2005:266-80.
- 32) 三宅吉博、縣 俊彦、横山徹司、佐々木敏、古村南夫、中山樹一郎、田中景子、牛島佳代、岡本和士、阪本尚正、小橋 元、鷺尾昌一、稲葉裕. 神経線維腫症1の症例対照研究、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 特定疾患の疫学に関する研究班 平成16年度研究業績2005:11-20.
- 33) 縣 俊彦、個人情報と神経線維腫症1定点モニタリングに関する研究、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 神経皮膚症候群に関する調査研究班 平成16年度研究業績2005:15-28.
- 34) 縣 俊彦、高木廣文、金城芳秀、稲葉 裕、黒沢美智子. 複数の疫学調査から見たNF1 (neurofibromatosis 1) の臨床疫学的傾向、特性. 第13回日本疫学会学術総会. (福岡. 2003.1)
- 35) 縣 俊彦、高木廣文、金城芳秀、稲葉 裕、黒沢美智子、三宅吉博. 個人情報保護と疫学研究のあり方. 第14回日本疫学会学術総会. (山形. 2004.1)
- 36) 縣 俊彦、高木廣文、金城芳秀、稲葉 裕、黒沢美智子、三宅吉博. 個人情報保護と疫学

- 研究. 第 15 回日本疫学会学術総会. (大津. 2005.1)
- 37) Agata Toshihiko, Shimizu Hidesuke, Takagi Hirofumi, Hayakawa Tosaku, Ryuu Shuhei, Saiki Keiitiro, Kinjo Yoshihide, Inaba Yutaka, Otsuka Fujio, Niimura Michito. A study of lish nodules (LN) of NF1 (neurofibromatosis 1) in Japan. *Journal of AOPO (Asia Pacific Academy of Ophthalmology)* 2005:20:261-2
- 38) 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、NF1 大規模モニタリング研究－モニタリング施設とそれいがいでの特性比較－、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 神経皮膚症候群に関する調査研究班 平成 21 年度研究業績 2010:235-52.
- 40) 縣 俊彦、結節硬化症 (TSC) 患者の医療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 神経皮膚症候群に関する調査研究班 平成 21 年度研究業績 2010:94-100.
- 41) 縣 俊彦、神経線維腫症 1 (NF1) 患者疫学像の変化 (1998-2008)、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 22 年度研究業績 2011:27-38.
- 42) 縣 俊彦、定点モニタリング研究－(NF1 の場合)－多変量解析による検討、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 神経皮膚症候群に関する調査研究班 平成 22 年度研究業績 2011:33-40.
- 43) 縣 俊彦、定点モニタリングの調査票作成経過－班員意見聴取と進捗状況、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 22 年度研究業績 2011:41-51.
- 44) 縣 俊彦、神経線維腫症 1 公費患者の最近の変化、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 23 年度研究業績、2012:7-11.
- 45) 縣 俊彦、神経線維腫症 2 型の患者像の 2004 年と 2008 年の相違、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 23 年度研究業績、2012:72-78.
- 46) 縣 俊彦、神経線維腫症 1 型 (NF1) の患者像臨床的特徴の変化－2004 年と 2010 年の比較－、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 神経皮膚症候群に関する調査研究班 平成 24 年度研究業績、2013:7-14.
- 47) 縣 俊彦、神経線維腫症 1 (NF1) 公費患者の継続的疫学的状況－2004 年と 2010 年の比較－、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 神経皮膚症候群に関する調査研究班 平成 24 年度研究業績、2013:15-20.

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, Niimura M. (Jikei Univ. Tokyo, Japan), Inaba Y (Zissen Women's Univ.), Kurosawa M. (Juntendo Univ.) Nishikawa H (Shizuoka Pre. Univ.) Ryuu S. (Tokyo Women's Medical Univ.) Nakayama J. (Fukuoka U.), Ohtsuka Y. Kawauchi Y. (Tsukuba U.). *Clinical and epidemiological changes of NF1 in Japan and Europa. 22nd congress of the european academy of dermatology and venerology Istanbul, Turkey. Oct 2-6 2013.*
- 2) 縣 俊彦、西川浩昭、稲葉 裕、黒沢美智子、神経線維腫症 1 型患者の認定開始当初から最近までの臨床的状況の変化. 第 78 回日本民族衛生学会、佐賀 (2013.11.15-6) 第 78 巻付録p65-6

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

山陰地方における神経線維腫症 1 型患者の現状について

研究分担者 吉田雄一 鳥取大学医学部感覚運動医学講座皮膚病態学分野准教授

研究要旨

神経線維腫症 1 型 (NF1) は皮膚をはじめ、骨、中枢神経系に様々な合併症を伴う難治性の疾患である。これまでに臨床個人調査票をもとにした定期的な疫学調査が行われてきたが、人口の少ない都市部以外の地域における NF1 の現状についての報告はない。そこで今回我々は 2007 年から 2013 年に鳥取大学病院皮膚科を受診した NF1 患者について調査を行った。

その結果、97 名 (男 44 名、女 53 名) の患者のうち 94.8% は鳥取県もしくは島根県在住であり、ほとんどは近隣県からの受診であった。年平均の受診患者は 13.9 名であり、ここ 7 年間で増加傾向にあった。過去の都市部での報告と比較してその数に差はなかったが、平均年齢 (29.5 歳) はやや高かった。男女比、家族歴は過去の報告と比較して差はなかった。また、症状についても、plexiform neurofibroma は 32.0%、骨の異常は 10.3% にみられ、過去の報告との差はなかった。悪性腫瘍の合併は 6.2% にみられた。いわゆるモザイク患者は 11.3% であった。特定疾患公費認定患者の割合は 26.8% であった。治療については 42.3% の患者に外科的治療が行われており、平均手術回数は 2.0 回であった。

今回の我々の調査により、山陰地方における NF1 患者の現状が明らかとなった。今後も定期的に調査を行い、年次変化、都市部との比較検討を行う必要があると思われる。

山元 修

鳥取大学医学部感覚運動医学
講座皮膚病態学分野

定できないように当院の規定を遵守して研究を遂行した。

A. 研究目的

神経線維腫症 1 型 (NF1) は皮膚の神経線維腫、びまん性神経線維腫、悪性末梢神経鞘腫瘍などの皮膚病変を含め様々な症候を合併する難治性の疾患である。現在まで定期的に疫学調査が行われてきたが、過疎県における NF1 患者についての報告は見当たらない。そこで今回我々は山陰地方における NF1 患者の現状について調査を行うこととした。

B. 研究方法

2007 年 1 月 1 日から 2013 年 11 月 30 日の 7 年間に鳥取大学病院皮膚科を受診した全 NF1 患者 (計 97 名) について調査を行った。

(倫理面への配慮)

患者の症状の解析について、患者の個人情報の特

C. 研究結果

期間中の受診患者は 97 名 (男 44 名、女 53 名) で年平均 13.9 名の受診があった (図 1)。患者のうち 75 名が県内在住であり、それ以外の患者も島根県 (17 名)、岡山県 (2 名)、広島県 (1 名)、山口県 (1 名)、兵庫県 (1 名) とすべて近隣県に在住していた (図 2)。2000-2006 年では年平均 1.6 名の受診であり、近年受診患者数は増加傾向にあった。また、都市部 (1999-2009 年の福岡大学病院皮膚科) と比較して、ほぼ同数の受診患者数であった。

受診患者の年齢分布は 9 歳以下の患者が最も多く、次いで 30 歳代、60 歳以上が多かった。平均年齢は 29.5 歳であり、過去の都市部からの報告 (24.7 歳) と比較してやや高かった (図 3)。

男女比 (1 : 1.2)、家族歴 (あり : 46.4%) につい