

nodular plexiform neurofibroma 内 (図 20c) よりも多くの mast cell が観察された<sup>8)</sup>。これらは本田や Riccardi のグループらの観察と、ほぼ同様の所見である。

### C. 考察と結論

研究結果の中で、症例ごとに考えるべきポイントについては、各々、細かく述べた。NF1 は multisystem disorder であり、種々の病変の出現頻度、発症時期には一定の特徴があるが、1 個人に全ての skin・organ manifestation が現れるわけでもなく、intrafamilial phenotype variation も稀ならず認められる。また今まであまり知られてこなかった、実は NF1 に関連し、NF1 に於いて頻度の高い腫瘍・developmental anomaly/abnormality も、ようやく知られるようになり、NF1 には、新たな NF1-ology が構築される必要があることも分かってきた。その後初めて NF1 の真のガイドライン・重症度分類がつくられることになる。また NF1 の RASopathy としての性格、Neurocristopathy としての性格が、NF1 関連腫瘍・形成異常の原因であることも判明したが、これらのことは、NF1 の児を、多くの科が、診療科横断的に、長期に亘って、しっかり見ていくことの必要性の根拠を与える。本稿では、種々の術前検査・実際の手術に複数科の協力を仰いで診療を行うことに始まり、特徴ある NF1 関連の種々の病変に対し、それぞれ当該科によって最良の治療・対応がなされていることを述べたが、これらの連携診療から得られる診療科横断的な知見や診療指針が、向後、より正確で妥当な診断基準・重症度分類・治療指針の構築・刷新の際に、最も重要な基盤となるものであることは、強調しておきたい。

### D. 健康危険情報

なし

### E. 研究発表

#### ①論文発表

- 倉持 朗 Von Recklinghausen 病の neurofibroma と mast cell、Visual Dermatology 第 14 巻 1 号、80-89、2015
- 倉持 朗 神経線維腫症 1 型 (von Recklinghausen 病)、別冊日本臨床. 新領域別症候群シリーズ No.29 神経症候群 IV、785-796、2014
- 倉持 朗 レックリングハウゼン病診療のための画像診断、日本レックリングハウゼン病学会雑誌、第 5 巻 1 号、36-49、2014
- 倉持 朗 Neurofibromatosis type 1 (NF1) をめぐって—真の NF1-ology の構築を目指して—、日本皮膚科学会雑誌、第 124 巻 13 号、2014
- Maruoka R, Takenouchi T, Torii C, Shimizu A, Misu K, Higasa K, Matsuda F, Ota A, Tanito K, Kuramochi A, Arima Y, Yoshida Y, Moriyama K, Niimura M, Saya H, Kosaki K. The Use of Next-Generation Sequencing in Molecular Diagnosis of Neurofibromatosis Type 1: a Validation Study, Genetic Testing and Molecular Biomarkers, Vol.18 No.11, 722-735, 2014
- Kobayashi D, Hirayama M, Komohara Y, Mizuguchi S, Wilson Morifuji M, Ihn H, Takeya M, Kuramochi A, Araki N, Translationally Controlled Tumor Protein Is a Novel Biological Target for Neurofibromatosis Type 1-associated Tumors, The Journal of Biological Chemistry, Vol.289 No.38, 26314-26326, 2014
- 倉持 朗 —扉をあける— 現代的な NF1-ology の構築を目指して、日本レックリングハウゼン病学会雑誌、第 4 巻 1 号、1-14、2013
- 倉持 朗 血管腫・脈管形成異常に対する画像診断の有用性、医薬の門、第 53 巻 4 号、234-238、2013
- 倉持 朗 神経線維腫症 1 型の結節状蔓状神経線維腫に於ける問題点、日本レックリン

グハウゼン病学会雑誌、第3巻1号、46-55、  
2012

②学会発表

○倉持 朗 Neurofibromatosis type1(NF1)  
をめぐって—真のNF1-ologyの構築を目指し  
て—; 第113回 日本皮膚科学会総会・学術  
大会 教育講演29:母斑・母斑症 2014  
年5月31日 京都

○倉持 朗 神経線維腫症1型(NF1)をみ  
ていくということ; 第6回日本レックリ  
ングハウゼン病学会学術大会 ワークショッ  
プ; レックリングハウゼン病の連携診療  
WS2 2014年11月16日 東京

文献

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 第2巻1号 27-39,  
2011

2) 倉持 朗 神経線維腫症1型(von  
Recklinghausen 病) 別冊日本臨床. 新領域  
別症候群シリーズ No.29 神経症候群IV  
785-796、2014

3) 倉持 朗 —扉を開ける—現代的な  
NF1-ology の構築を目指して. 日本レックリ  
ングハウゼン病学会雑誌 第4巻1号 1-  
14、2013

4) 倉持 朗、水越和歌、西川 亮ほか、  
Neurofibromatosis type1(NF1)にみられる  
Unidentified Bright Objects(UBOs) 日本レ  
ックリングハウゼン病学会雑誌 第1巻1号  
39-48、2010

5) 倉持 朗 Neurofibromatosis type1(NF1)  
をめぐって—真のNF1-ologyの構築をめざし  
て—日本皮膚科学会雑誌 第124巻13号  
2833-2840、2014

6) 倉持 朗 レックリングハウゼン病診療  
のための画像診断. 日本レックリングハウゼ  
ン病学会雑誌 5巻1号、36-49、20

14

7) 倉持 朗 神経線維腫症1型の結節状蔓  
状神経線維腫に於ける問題点. 日本レックリ  
ングハウゼン病学会雑誌. 第3巻1号 46  
-55、2012

8) 倉持 朗 von Recklinghausen 病の  
neurofibroma と mast cell. Visual  
Dermatology. 第14巻1号 80-89、  
2015

## 神経線維腫症1型の分節型 その臨床的特徴に関する研究

研究分担者 太田有史 東京慈恵会医科大学皮膚科学講座准教授

### 研究要旨

神経線維腫症1型（NF1）の分節型を4型に分類してその臨床的特徴を検討した。すなわち、1. 限局性に色素斑のみ見られる患者（限局性カフェオレ斑）、2. 神経線維腫のみの患者（限局性多発性神経線維腫）、3. 神経線維腫と色素斑を合併している患者（分節型神経線維腫症1型）、4. びまん性神経線維腫のみの患者の4型である。NF1の分節型の臨床像は過去の報告と大きな相違点はなかったが、そのchronologyについてはまだ不明な点が多い。一部の分節型には重大な合併症を併発するリスクがある。遺伝性については、色素斑のみの親からfull-blown NF1の子を生じる傾向があるが、おそらくその頻度はきわめて低いと考えられる。Mosaic generalized NF1については、報告があるが、まだ検討を要する。NF1の分節型と鑑別を要する病態については、NF1遺伝子ならびに近縁の遺伝子の関与を否定するものではなく注意深い観察が必要と思われる。

谷戸克己1、新村真人1、  
丸岡 亮2、小崎健次郎2、佐谷秀行3

1. 東京慈恵会医科大学皮膚科学講座
2. 慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター
3. 慶應義塾大学医学部先端医学研究所

### A. 研究目的

神経線維腫症1型（NF1）の分節型を4型に分類してその臨床的特徴を検討した。遺伝学的にNF1の分節型は、モザイクと考えられる。それが、胎生初期に生じた場合、mosaic generalized NF1と呼ばれるが、その存在に関して検証してみた。これまでの報告によるとこのタイプのNF1遺伝子変異は、microdeletion（全遺伝子欠失）を示すことが多いとされ、臨床的には、比較的軽症である特徴をもつ。また、NF1の分節型の親からfull-blownNF1の子を生じることがよく知られた事実であるが、親の臨床的特徴について考えてみた。さらに、NF1の分節型と鑑別を要する病態について考察した。

### B. 研究方法

平成25年1月から平成26年12月までの2年間に慈恵医大皮膚科神経線維腫症外来を受診した79例のNF1の分節型と考えられる患者を対象とした。平成24年3月から9月に臨床的に診断基準を満たしているNF1患者を対象に慶應大学小崎研究室で行われたNF1遺伝子変異解析で全遺伝子欠失が

確認された患者の臨床像を比較してみた。なお、倫理面への配慮として、遺伝子検査に先立って同意と説明を十分に行い、患者の個人情報匿名化したのち検査を施行している。

### C. 研究結果

神経線維腫症1型の分節型を4型に分類した。すなわち、

1. 限局性に色素斑のみ見られる患者（限局性カフェオレ斑）
2. 神経線維腫のみの患者（限局性多発性神経線維腫）
3. 神経線維腫と色素斑を合併している患者（分節型神経線維腫症1型）
4. びまん性神経線維腫のみの患者の4型である。

それぞれの病型の症例数は、

1. 限局性に色素斑のみ見られる患者は、58例（平均年齢9.2歳）、
2. 神経線維腫のみの患者は、6例（平均年齢61歳）、
3. 神経線維腫と色素斑を合併している患者は、9例（平均年齢48.2歳）、
4. びまん性神経線維腫のみの患者は、6例（平均年齢45.7歳）であった。

また、合併症も少なからずみられた。すなわち、

1. 限局性に色素斑のみ見られる患者（58例）には、発達障害1例、てんかん1例、側弯+脊髄空洞症+キアリ奇形1例、キアリ奇形1例を合併、
2. 神経線維腫のみの患者（6例）には、掌蹠膿疱

症 1 例を合併、

3. 神経線維腫と色素斑を合併している患者 (9 例) には、脊髄腫瘍 (頸髄) 1 例を合併、

4. びまん性神経線維腫のみの患者 (6 例) には、骨変形 3 例を合併した。

NF1 の分節型の親から full-blownNF1 の子を生じた場合の親の臨床的特徴について検討した。限局性に色素斑のみ見られる患者 (58 例) 3 例だけにその子供が NF1 を発症していた。他の分節型の病型を持つ親からの遺伝はなかった。

NF1 遺伝子変異解析で全遺伝子欠失が確認された患者の臨床像を比較してみた。全遺伝子欠失を示した 3 例のうち 2 例は、極めて多数の神経線維腫、比較的高身長、Dysmorphic face、認知機能などの発達面の障害、MPNST の発生をきたしたが、1 例は比較的軽症であった。この軽症例が mosaic generalized NF1 である可能性はあるが、さらなる検討を要する。

NF1 の分節型と鑑別すべき疾患 (症状) としては、1. Speckled lentiginous nevus (Naevus spilus)、2. 大きなカフェオレ斑、3. 刷毛でかいたような不規則な色素斑を挙げた。

#### D. 考察

1. NF1 の分節型の臨床像は過去の報告と大きな相違点はなかったが、一部の分節型には重大な合併症を併発するリスクがある。

2. 分節型の分類は 4 型に分けられることが多いが、その chronology についてはまだ不明な点が多い。

3. 遺伝性については、SM. Huson らの報告と同じく色素斑のみの親から full-blownNF1 の子を生じる傾向があるが、おそらくその頻度はきわめて低いと考えられる。

4. Mosaic generalized NF1 については、報告があるが、まだ検討を要する。

5. NF1 の分節型と鑑別を要する病態については、NF1 遺伝子ならびに近縁の遺伝子の関与を否定するものではなく注意深い観察が必要と思われる。

#### E. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. The use of next-generation sequencing in molecular diagnosis of neurofibromatosis type 1: a validation study.

Maruoka R1, Takenouchi T, Torii C, Shimizu A, Misu K, Higasa K, Matsuda F, Ota A, Tanito K, Kuramochi A, Arima Y, Otsuka F, Yoshida Y, Moriyama K, Niimura M, Saya H, Kosaki K. Genet Test Mol Biomarkers. 2014 Nov;18(11):722-35.

2. Clinical features of 58 Japanese patients with mosaic neurofibromatosis 1.

Tanito K, Ota A, Kamide R, Nakagawa H, Niimura M. J Dermatol. 2014 Aug;41(8):724-8.

#### F. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得、 実用新案登録なし。

## 神経皮膚線維腫における脊椎手術の実態調査

研究分担者 筑田 博隆 東京大学整形外科・脊椎外科講師

### 研究要旨

神経皮膚線維腫症患者では、脊髄腫瘍や側弯症などの合併がみられ、しばしば手術治療を要する。しかし疾患の稀少性ゆえ、脊椎手術を受けた症例の実態は明らかではない。本研究の目的は、DPCデータを用いて脊椎手術を受けた神経皮膚線維腫症患者の実態を明らかにすることである。DPCデータベースを利用することで、少数施設からでは収集困難な稀少疾患についての情報を得ることが可能となると期待される。

### A. 研究目的

DPC データを用いて脊椎手術を受けた神経皮膚線維腫症患者の実態を明らかにすることである。

### B. 研究方法

2008 年から 2013 年の DPC データベースから、神経線維腫症（ICD10 Q850）の診断名をもち、かつ、脊髄腫瘍切除術または側弯症手術を受けた患者について、年齢、性別、診断、手術内容、手術合併症、在院日数についての情報を抽出する。

（倫理面への配慮）

該当なし。

### C. 研究結果

研究対象期間中に、計 4749 入院が同定された。現在詳細な分析を実施中である。

### D. 考察

神経皮膚線維腫症患者の手術治療の実態を明らかにすることで、支援を必要とする患者数、年齢層などが判明するとおもわれる。

### E. 結論

DPC データベースを利用することで、稀少疾患である神経線維腫瘍においても、手術治療の実態は調査可能であった。今後より詳細な検討をおこなう。

### F. 健康危険情報

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

該当なし。

#### 2. 学会発表

該当なし。

### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

## カフェオレ斑のレーザー治療の現状と課題

分担研究者 古村 南夫 久留米大学医学部皮膚科 准教授

### 研究要旨

NF1 におけるカフェオレ斑の発症に、カフェオレ斑のレーザー治療は整容面での改善を目指し、ある程度の有用性が認められているが、色素斑の再発や照射後の痂皮形成、一過性の色素沈着などを来しかえって色調が増強する問題も指摘されている。レーザー治療の効果はレーザーの特性だけでなく、機器のスペックおよび照射パラメーターにも左右され、施設間の有効率の比較検討を含めた大規模な評価は難しい。当院レーザー外来の症例の検討では効きにくい色素斑の臨床像にある程度共通する特徴がみられた。しかし、患者ひとりひとりの治療反応性が大きく異なり、数値上は全く同じ治療でも機器や施術者、施設によって全く違う結果となる点には注意が必要である。また、ネット情報を見た患者が来院した場合には、医師との間で疾患や治療に関する知識のギャップが初診時から生じ、治療の継続などに影響する可能性があり、小冊子などを用いた十分な情報の提供が必要と考えられた。その一方で、レーザー技術の進歩により、最近、刺青除去や良性色素性病変に対する「ピコ秒レーザー」による治療が始まり、カフェオレ斑に対するレーザー治療の有用性の向上も期待されている。久留米大学病院における患者調査結果の検討や文献情報の検索を行い、カフェオレ斑診療の現状と課題を明らかにした。

### A. 研究目的

生下時から2歳頃までに多発するカフェオレ斑は神経線維腫症1型(NF1)の初発症状として確定診断や、他臓器病変の精査、経過観察の計画立案のためにも重要である。

しかし、整容目的以外にはカフェオレ斑の治療による除去の必要は通常ない。しかも、レーザー治療は有用性に限界があり、最適な治療選択としてレーザーを選んでも患者アウトカムへの改善には直接つながらないことが多い。しかし、技術進歩により今後、アウトカムの大きな改善が見込まれる可能性がある。

診療ガイドラインでは、治療アウトカムのエビデンス収集に加えて、カフェオレ斑の診療プロセスを重要臨床課題(key clinical

issues)として診断アルゴリズムの中で如何に位置付けるかが問題になる。

診療ガイドライン作成の目的は、患者、医療者双方の合意に基づいた意思決定支援である。実状に即した患者アウトカムを検討できるように、作成過程への患者参加の必要性が強調されており、NF1患者からの情報のフィードバックにはアンケート調査などを行う必要がある。

今回はこれらの点から、久留米大学病院における患者調査の検討や文献情報の検索を行い、カフェオレ斑診療の現状と課題を明らかにした。

## B. 研究方法

文献レビューやエキスパートオピニオン、これまでのアンケート調査、ネガティブな結果の症例報告などの確認など、上記目的に沿った情報収集、文献検索を行った。

得られた情報について、久留米大学病院のレーザー外来からの報告などを中心に、NF1のカフェオレ斑治療の患者アウトカムに影響する因子が明らかにされているかを調べた。

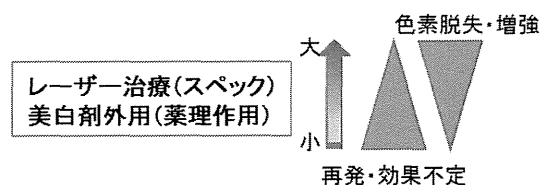
また、ガイドラインの診療アルゴリズムにカフェオレ斑診療を位置付けるために、NF1診療の流れに与える影響や意義について考察した。

## C. 研究結果

カフェオレ斑のレーザー治療は整容面の改善を目指し、ある程度の有用性が認められているが、色素斑の再発や照射後の痂皮形成、一過性の色素沈着などを来しかえって色調が増強する問題も指摘されている。

レーザー治療のエビデンスはメラニン顆粒を特異的に破壊しメラニン色素を除去できる方法であるQスイッチ付のルビー、アレキサンドライト、Nd:YAGレーザーが主流で、30%前後の患者に効果を認める報告が多い。しかし、再発や一過性の色素沈着、色素脱失がしばしば認められ、時に軽度の瘢痕や永続的な色素沈着・脱失も生じる(図1)。リスクの説明とインフォームドコンセントが重要であるが、リスク軽減の対策も機器の改良と技術開発により進んだ。ビームプロファイルの不均一性で、レーザービームが均一に照射できず、元々の色素斑が網状に残存したり、ドーナツ状の炎症後色素沈着や脱色素斑を生じたりする問題は、ビームプロファイル改善により最近減少している。

図1 カフェオレ斑の治療は色素除去作用の強さにより様々な問題を生じる



さらに、レーザーに代替する新しい治療として、光(Intense pulsed light)治療やRF(Radio frequency, ラジオ波)照射など、副作用の少ない効果の穏やかな機器を用いた治療や、長期外用が必要であるがハイドロキノンなどメラニン産生を阻害する美白剤も用いられる。しかし効果は不定で中止後は再発し、皮疹を減少させる効果はなく、最近の使用頻度が減少している。

Qスイッチレーザーによる治療は、色素斑の分布や濃度に大きな違いがあり有効率が一定せず、淡色化を認める患者が一定の割合で認められる一方、元通りに再発する例や変化しない場合もある。毛孔一致性の点状色素斑の出現や色素沈着の増強などの報告もある。

治療後の経過についても、2年以上の長期予後報告はなく、再発すれば治療を繰り返すことが多い。びまん性の淡褐色斑上にあるカフェオレ斑では、元々の均一な色調よりかえって目立つ色むらを残してしまうこともある。実際の有効例は10-20%程度と考えられる。

レーザー治療のエビデンスについては、レーザー治療の複雑度の高さが客観的な有用性評価を困難にしている。複雑度が高くなる要因には、機種毎に異なる照射スペック(ビームプロファイル、ピークパワー)、施術者により異なる照射設定(パルス幅、フルエンス)、術者による施術方法の違い(オーバーラップ、施術前後の併用療法、スキンケア)、患者の反応性の大きな差と、部位や皮疹によっても効果が変わり予測困難であること等が挙げられる<sup>1)</sup>。

レーザー治療の対象患者の背景について、時間的(年齢)、空間的(部位)あるいは形態的(色素斑の辺縁不整の程度)な背景によりカフェオレ斑患者を分類する方法がある。久留米大学病院(久留米大学形成外科および関連施設)にて昨年、有用性、再発の頻度と患者背景の関連を調べた。新生児期より認めるカフェオレ斑(扁平母斑)に対するQスイッチルビーレーザー治療後の再発症例200例を検討した。3ヵ月に1回の間隔で照射を行い、治療終了後6ヵ月以上経過した時点で治療効果を判定した。有効性は、皮疹の消失17.5%、改善18.5%、無効64.0%であった。またカイ

二乗検定を用いた統計学的検討では、部位と形状が治療効果と関連し、色素斑の部位では四肢(80.0%),色素斑の形状では円形(76.5%)で無効症例の比率が高かった(顔面・頸部 55.3%, 体幹 55.6%, 地図状 50.5%と比較)<sup>2)</sup>。

次に、久留米大学病院のレーザー患者アンケート調査の内容と結果について述べる。患者本人の治療満足度の調査が一般的であるが、レーザー治療ではその特殊性から詳細なインフォームドコンセントが必要となる。また、NF1 カフェオレ斑のレーザー治療は幼小児期の患者が多く、患者への説明と理解、本人の治療満足度よりも、保護者や家族への説明と理解、協力が重視される。しかし、初診時に家族に膨大な専門知識や情報を提供しても、一度に全て理解し受け入れることは不可能で、患者家族の理解度を深める説明用に疾患概念からレーザー治療や効果まで詳細に記載した通常に比べてかなり詳しい 10,000 文字の全文からなる小冊子を渡しアンケート調査した。初診前の情報源や、患者家族の不安内容、相談相手、冊子の内容や量、治療に対する理解度や意欲の向上について調査した。結果は、インターネットを用いた情報の事前収集が 78.3%と多数で、誤情報により初診時に医師とギャップが存在している可能性がある。患者家族は疾患より治療や将来の不安を抱えている事が多く、家族への正しい情報提供によりギャップを埋め理解度を高めることで将来の不安の払しょくが必要と考えられた。また、相談相手も家族同士が多い為、複数の家族同席でのインフォームドコンセントが効果的だが、家族で読む小冊子は不安解消と治療の動機づけに効果があった<sup>3)</sup>。

有用性の高いレーザー治療の開発については、パルス幅をさらに短くしたピコ秒レーザーの治療機器が上市され、光熱作用よりも光物理作用を生かしたレーザー治療への移行を目指した技術革新が進んでいる。レーザーで生じる衝撃波による破壊でメラニン色素粒子は熱破壊に比べてさらに細かく破砕され、熱変性もないため、少ない治療回数で、治療後比較的短期間に効率よく貪食除去される。刺青など皮膚の色素斑除去効果ではピコ秒レ

ーザーのほうが高いことが既に確認され、カフェオレ斑に対する治療効果の研究も始まっている<sup>4)</sup>。

遺伝病としての診療ガイドラインは、NF1 の遺伝相談ガイドラインが、National Society of Genetic Counselors (NSGC ; 米国遺伝カウンセラー学会) の推奨案として発表されている<sup>5)</sup>。カフェオレ斑と諸症候の発症年齢とその頻度の一覧が示されており、カフェオレ斑を伴う類縁の遺伝性疾患の鑑別の必要性も指摘されている。

類縁疾患鑑別は、遺伝子検査技術の進歩と Ras シグナル異常疾患 (RASopathy) 概念<sup>6)</sup> の確立に伴って、多発性分節型のカフェオレ斑 (体細胞モザイクの分節型 NF1, McCune-Albright 症候群などの鑑別)、カフェオレ斑のみの患者での NF1 [乳児~幼少期] や Legius 症候群の鑑別診断を含む遺伝子診断などにも対応できる環境が整備されつつある。体細胞モザイク変異の遺伝子診断についても、ペプチド核酸法と次世代シーケンサーによる変異の採血のみで可能な検出技術が進歩し一部の疾患では既に試みられているため、将来的には NF1 に関連した同様の検査も可能になると考えられる。

#### D. 考察

遺伝子診断技術の進歩と疾患概念の変化から、カフェオレ斑への対応については、NF1 の発症初期段階での皮疹の診断ばかりでなく、診療アルゴリズムに遺伝子診断も追加される状況を踏まえて、カフェオレ斑の診療や治療の意義を明らかにし、具体的なエビデンスに基づいた位置付けも検討する必要がある。

海外のレーザー治療成績が国内例より高い理由は、色素斑の褐色の色調が一定割合の面積以上で除去できれば、多少の脱色素斑の残存や、色調の不整が生じても有効例としてカウントされている点がある。肌の色の人種差による違いの影響や、カフェオレ斑自体の色調の相違も考えらえる。

加えて、最近の国内におけるレーザー治療の適応として、整容や美容を目的とした良性の色素性皮膚病変の除去では、一定の頻度で予測出来る有害事象は、治療開始前に施術の



適否を医療者側で判断すべきとされ、除去できればよいという考え方は受け入れ難くなっている。

レーザー治療の実状を踏まえた調査とエビデンス蓄積が必要であるが、成長に伴い効きにくくなる可能性(治療効果の年齢依存性)やびまん性色素増強や雀卵斑様色素斑上のカフェオレ斑の治療では治療後の脱色素斑、色調不整の残存がしばしばみられるなどの問題がある。小児では、家族の疾患や治療に対する理解度を高める必要性、信頼関係に基づく治療法の変更や併用治療、長期経過観察についてもガイドラインで配慮する必要があると考えられる。

多発性のカフェオレ斑で NF1 診断後の至適経過観察プロトコールとして、2歳以降でもカフェオレ斑の変化、雀卵斑様色素斑の出現、びまん性褐色斑についての確認などを行い、びまん性神経線維腫の出現などにも注意する必要がある。近年、欧米では移行外来 (pediatric-to-adult transition clinic) が開設され、複数科の専門医が同時に経過観察を行う時期を設定し、小児から成人先天性疾患の専門診療へと患者が移行できる体制を目指す方向にあり、ガイドラインでもこの点を配慮して診療アルゴリズムを構築する必要があると考えられる。また、カフェオレ斑の診療を希望する患者の受診のきっかけについても年齢により大きな変化がみられるため、NF1 の診断、治療に加え患者の要望に即した対応を考えていくことも重要であると考えられる (図2)。

図2 カフェオレ斑患者の皮膚科受診の動機

新生児期 診断・皮疹確認	～2歳 増数 2歳～ 増大、色調増強	思春期～ 見た目に支障
-----------------	-----------------------	----------------

## E. 結論

久留米大学病院における患者調査結果の検討や文献情報の検索を行い、カフェオレ斑診療の現状と課題を明らかにした。レーザー機器の進歩やネットによる大量の医療情報などへの対応に加えて、遺伝子診断なども含めた

診療科横断的な診断ガイドラインの作成が必要と考えられた。

## 参考文献

- 1) 古村南夫：フラクショナルレーザーの有用性、WHAT' s New in 皮膚科学，宮地良樹編，162-63，メディカルレビュー社，2014
- 2) 王丸陽光，王丸光一，古賀憲幸ほか：扁平母斑 200 例に対する Q スイッチルビーレーザー単独治療後の無効症例の検討．日形会誌，33：875-880，2013
- 3) 王丸陽光，王丸光一，古賀憲幸ほか：小児レーザー治療における保護者の意識調査と患者用説明冊子の有用性の検討．形成外科 56：743-749，2013
- 4) Fabi SG, Metelitsa, AI：Future directions in cutaneous laser surgery. Dermatologic clinics, 32, 61-69, 2014
- 5) Radtke HB, Sebold CD, Allison C, Haidle JL, Schneider G. Neurofibromatosis type 1 in genetic counseling practice: recommendations of the National Society of Genetic Counselors. J Genet Couns. 16:387-407, 2007
- 6) Rauen KA. The RASopathies. Annual review of genomics and human genetics 14:355-369, 2013

## F. 研究発表

### 2. 論文発表

- 1) Yan Y, Furumura M, Numata S, Teye K, Karashima T, Ohyama B, Tanida N, Hashimoto T. Various peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)- $\gamma$  agonists differently induce differentiation of cultured human keratinocytes. Exp Dermatol. 2015 24(1):62-5.

## G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## 神経線維腫症1型の新重症度分類に関する研究

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）は本邦において1998年から特定疾患の対象疾患であり、stage 4または5と認定された患者は医療費助成制度の対象であった。難病法の成立に伴い、2015年より特定疾患から指定難病への名称変更と対象疾病の拡充が行われることになり、NF1の重症度分類も見直されることとなった。その結果、重症度分類の細目が改訂され、stage 3と認定された患者も助成の対象に含まれることとなった。

今回我々はこれらの改訂に伴い、鳥取大学皮膚科（108名）と福岡大学皮膚科（222名）におけるNF1患者の重症度について解析を行った。その結果、stage 3もしくは4に該当する患者の割合は低かったが、患者の約3割はstage 5であった。Stage 5の患者では2/3以上がびまん性神経線維腫を合併していた。10歳以下では重症患者の割合は低かったが、NF1は児童福祉法の改正に伴い、小児慢性特定疾病にも含まれるようになった。両者は助成の対象基準が同一ではないため、申請の際には注意が必要である。

古賀文二、今福信一 福岡大学医学部皮膚科

### A. 研究目的

神経線維腫症1型（NF1）はカフェ・オ・レ斑、神経線維腫という特徴的な皮膚病変を主徴とし、そのほか骨、眼、神経系、副腎、消化管など様々な臓器に多彩な病変を生じる難治性の疾患である。

本邦ではNF1は1998年から特定疾患の対象疾患であり、stage 4または5と認定された患者は医療費助成制度の対象であった。NF1の予後は比較的良好であり、重篤な症状を合併する患者の割合は比較的少ないが、全身に神経線維腫が多発することにより患者のQOLは著しく低下し、生活上の問題が極めて大きい。

2014年の難病法の成立に伴い、2015年より特定疾患から指定難病への名称変更と対象疾病の拡充が行われることになり、NF1についても重症度分類の見直しが行われた（表1）。その結果、stage 3（顔面を含めて極めて多数の神経線維腫が存在する）と認定された患者も公費対象基準に含まれるようになった。

そこで今回我々はこれらの改訂に伴い、NF1患者の重症度の現状について調査を行うこととした。

### B. 研究方法

NF1の診断基準を満たし、2007年1月から2014年12月に鳥取大学病院皮膚科を受診した97名の患者（男性51名、女性57名）と1990年1月から2013年1月に福岡大学皮膚科を受診した222名の患者（男性97名、女性125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は、個人情報that特定できないように匿名化し、当該施設の規定を遵守して研究を遂行した。

### C. 研究結果

鳥取大学における患者の重症度はstage 1(37%)、stage 2(26%)、stage 3(2%)、stage 4(1%)、stage 5(34%)で福岡大学ではstage 1(42%)、stage 2(25%)、stage 3(0%)、stage 4(1%)、stage 5(32%)と大きな差はなかった。患者の約1/3はstage 3以上（比較的重症）であったが、stage 3もしくは4に該当する患者の割合は低かった（図1）。

年齢別にみると10歳以下の小児ではstage 1（軽症）の割合が高かった（図2）。

Stage 5の患者について症状別にみると2/3以上の患者はびまん性神経線維腫を合併していた（図3）。

表 1 新<重症度分類>神経線維腫症 I 型

DNB 分類	生活機能と社会的活動度
Stage 1 : D1であって、N0かつB0であるもの	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B2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	日常生活に軽度の問題があり、社会生活上の問題が大きい
Stage 4 : D3であってN1又はB1のいずれかを含むもの	日常生活に中等度の問題があり、社会生活上の問題が大きい
Stage 5 : D4、N2、B2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

Stage 3 以上に該当するものを対象とする

### 皮膚病変

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（1cm程度のものがおおむね1000個以上、体の一部から全体数を推定して評価してもよい）

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

### 骨病変

B0 骨病変なし

B1 軽度の骨病変（手術治療を必要としない脊柱または四肢骨変形）

B2 高度の骨病変（dystrophic type ないし手術治療を要する難治性の脊柱変形（側弯あるいは後弯）、四肢骨の高度の変形・偽関節・病的骨折、頭蓋骨欠損又は顔面骨欠損）

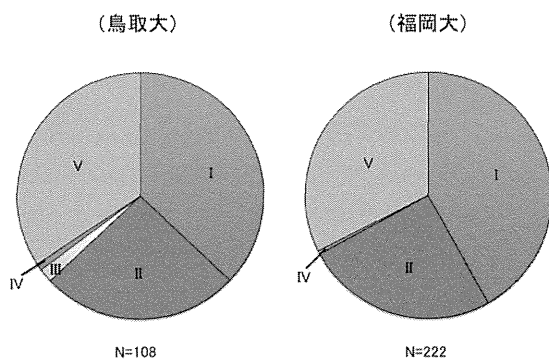


図1 重症度分類

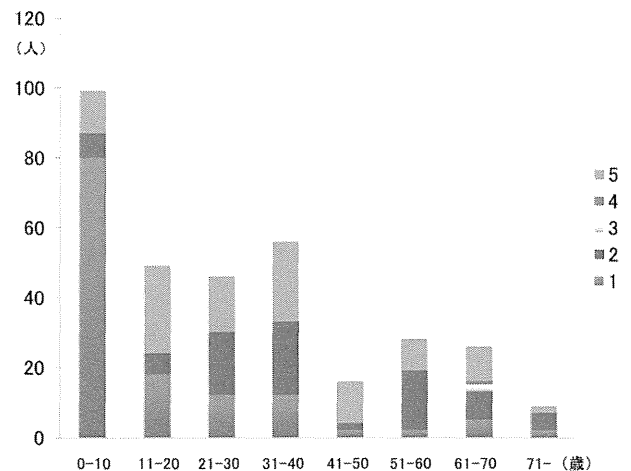


図2 年齢毎のstage (N=330)

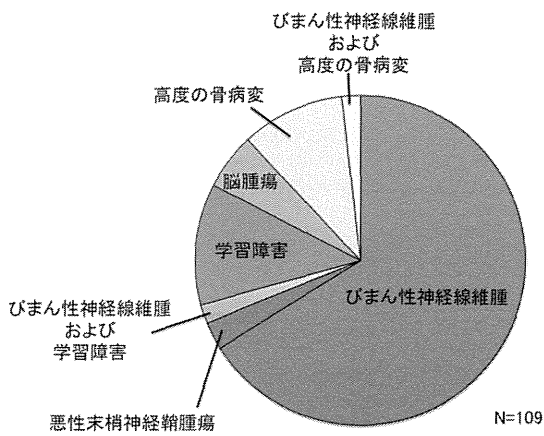


図3 Stage 5の症状

#### D. 考察

NF1 患者の生命予後は比較的良好であるが、根治治療はいまだ困難であり、症状に応じた対症療法が行われている。合併する症状には個人差が大きく、年齢ごとに出現する症状も異なるため、定期的にしかるべき医療機関において継続的なフォローが必要である。

今回我々は地方と都市部において患者の重症度の調査を行ったが、両者の重症度には大きな差はなかった。意外にも stage 3 と 4 に相当する患者の割合は少なかったが、1/3 以上は stage 5 であった。Stage 5 の患者ではびまん性神経線維腫による機能的な障害や著しい身体的苦痛により QOL が低下している場合が多く、定期的な治療が必要であると思われた。10 歳以下では軽症の患者が多かったが、その理由として健診などで指摘を受け紹介される場合や両親が心配になり早期に医療機関を受診している可能性が推測された。

#### E. 結論

NF1 の重症度基準の改訂により、stage 3 の患者も医療費助成の対象に含まれることとなったが、その割合は低かった。10 歳以下では他の年齢と比較して重症患者の割合は低かったが、NF1 は児童福祉法の改正に伴い、小児慢性特定疾病にも含まれるようになった。小児慢性特定疾病の助成対象基準は難病の基準とは微妙に異なっており、申請の際には注意が必要である。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 丸岡 亮、武内俊樹、清水厚志、鳥居千春、三須久美子、日笠幸一郎、松田文彦、太田有史、谷戸克己、倉持 朗、有馬好美、大塚藤男、吉田雄一、森山啓司、新村真人、佐谷秀

行、小崎健次郎：次世代シーケンサーを用いた NF1 遺伝子診断法の確立. 日レ病会誌 5(1): 19-22, 2014

- 江原由布子、吉田雄一、山元 修：神経線維腫症 1 型 (NF1) に生じた Epstein-Barr virus (EBV) 関連血球貪食性リンパ組織球症 (hemophagocytic lymphohistiocytosis: HLH) の 1 例. 日レ病会誌 5(1): 27-30, 2014
- Maruoka R, Takenouchi T, Torii C, Shimizu A, Misu K, Higasa K, Matsuda F, Ota A, Tanito K, Kuramochi A, Arima Y, Otsuka F, Yoshida Y, Moriyama K, Niimura M, Saya H, Kosaki K: The use of next-generation sequencing in molecular diagnosis of neurofibromatosis type 1: A validation study. Genet Test Mol Biomarkers. 18(11): 722-735, 2014

##### 2. 学会発表

- 吉田雄一.  
レックリングハウゼン病の最新の知見.  
第 6 回日本レックリングハウゼン病学会学術大会 11 月 15 日 2014 年 東京
- 鈴木収二、吉田雄一、江原由布子、山元 修.  
神経線維腫症 1 型患者に生じた腹臥位での皮膚腫瘍切除によって顕在化した一過性四肢麻痺.  
第 6 回日本レックリングハウゼン病学会学術大会 11 月 15 日 2014 年 東京
- 丸岡 亮、武内俊樹、清水厚志、鳥居千春、三須久美子、日笠幸一郎、松田文彦、太田有史、谷戸克己、倉持 朗、有馬好美、大塚藤男、吉田雄一、森山啓司、小崎里華、新村真人、佐谷秀行、小崎健次郎.  
次世代シーケンサーと解析パネルを用いた NF1 遺伝子診断法の構築.  
第 6 回日本レックリングハウゼン病学会学術大会 11 月 15 日 2014 年 東京

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

- 特許取得  
なし
- 実用新案登録  
なし
- その他  
なし

## 神経線維腫症1型の中樞神経合併症に関する調査研究

研究分担者 松尾 宗明 佐賀大学小児科教授

### 研究要旨

今回我々は、小児 NF1 患者の中樞神経合併症の実態を明らかにする目的で、臨床調査票を用いた調査研究を行った。一次調査として、全国の主要な病院の小児科と小児神経科医に調査票を郵送し、3 歳以上 15 歳以下の神経線維腫症 1 型患者の概数を把握し、調査研究への協力施設を募った。二次調査の主たる調査項目は、患者の知的レベル、ADHD-RS のスコア、SRS2（対人応答性尺度）のスコア、頭痛、偏頭痛の有無とした。一次調査は、1 5 3 1 通郵送し、そのうち 6 6 1 通（4 3. 2%）の返信があった。3 歳以上 15 歳以下の NF1 患者数は、760 名で内 565 名について二次調査票を郵送した。

### A. 研究目的

神経線維腫症 1 型(NF1)は、皮膚の多発性カフエ・オレ斑を特徴とする神経皮膚症候群でもっとも頻度の高い常染色体優性遺伝性疾患とされている。合併する中樞神経症状として知的障害、学習障害、てんかん、類もやもや病、視神経膠腫などが知られているが、近年、自閉症スペクトラム、注意欠如多動性障害、偏頭痛も高頻度で合併するとの報告が散見される。NF1 はわが国では、一定の重症度を満たす患者のみが、厚生労働省特定疾患の登録対象となっているため NF1 患者全体における中樞神経合併症の実態については不明である。我が国での NF1 患者の中樞神経合併症の頻度や好発年齢を明らかにすることは、今後の診療ガイドラインの作成などの資料としても重要である。今回我々は、小児 NF1 患者の中樞神経合併症の実態を明らかにする目的で、臨床調査票を用いた調査研究を行うこととした。

### B. 研究方法

一次調査  
全国の主要な病院の小児科と小児神経科医に調査票を郵送し、3 歳以上 15 歳以下の神経線維腫症 1 型患者の概数を把握し、調査研究への協力施設を募る。  
二次調査  
協力施設に対し二次調査票を郵送し、記入された調査票は患者さんから直接集計施設へ郵送していただき、結果の集計を行う。  
主たる調査項目  
患者の知的レベル、ADHD-RS のスコア、SRS2（対人応答性尺度）のスコア、頭痛、偏頭痛の有無  
その他の調査項目

視神経膠腫、脳血管異常、てんかんの有無（倫理面への配慮）

調査研究については、佐賀大学臨床研究倫理委員会の承認をうけた。

### C. 研究結果

一次調査は、1531 通郵送し、そのうち 661 通（43.2%）の返信があった。3 歳以上 15 歳以下の NF1 患者数は、760 名で内 565 名について二次調査票を郵送した。

### D. 考察

NF1 の頻度は人口 3000 人に 1 人といわれ、日本における 3 歳以上 15 歳以下の小児人口約 1500 万人から推計される患者数は 5000 人なので、今回は全体の約 15%の患者を把握できたことになる。

### E. 結論

今年度の報告時点ではまだ二次調査票の回収の途中の段階である。調査票は 500 名以上に郵送されており結果の集計が待たれる。

### G. 研究発表

1. 論文発表  
松尾宗明. 神経線維腫症. 臨床医が知っておきたい先天異常. 小児科臨床 66:1357-1362, 2013

松尾宗明. 神経線維腫症：小児の治療指針 小児科診療 77:849-850, 2014

Matsuo,M, Shraishi,K, Wada,K, Ishitsuka,Y, Doi,H, Maeda,M, Mizoguchi,T, Eto,J, Mochinaga,S, Arima,H, Irie,T. Effects of intracerebroventricular administration of 2-hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin in a patient with Niemann-Pick Type C disease.

**Molecular Genetics and Metabolism Reports 1 :**

391-400, 2014

2. 学会発表

松尾宗明：もやもや病剖検例の免疫組織化学的検討. 第56回日本小児神経学会総会. 浜松市

2014. 5. 30. 脳と発達 46 : S420

**H. 知的財産権の出願・登録状況**

特になし

## 神経線維腫症I型（NF1）患者の骨代謝に関する研究

研究分担者 舟崎 裕記 東京慈恵会医科大学整形外科准教授

### 研究要旨

神経線維腫症I型患者28例の骨密度(BMD)、骨代謝マーカー、骨質マーカーを調査し、骨病変あり群となし群で比較した。その結果、Z scoreが-1.0以下のものは7/24例、骨代謝マーカーではTRAP5bの高値を2例に認めた。骨質マーカーはホモシステインの高値が2例、血中ペントシジン（Pent）高値を9例に認めたが、BMDとPentとの相関はなかった。また、今回の調査では骨病変あり群となし群においてはこれらの因子に有意差は認めなかった。NF-1では骨密度と独立して骨質劣化例が存在することが判明したが、これらと骨病変との相関は観察されなかった。

斎藤 充 東京慈恵会医科大学整形外科准教授  
曾雌 茂 東京慈恵会医科大学整形外科准教授  
太田有史 東京慈恵会医科大学皮膚科准教授

### A. 研究目的

本研究の目的は、神経線維腫症 I 型患者 28 例の骨密度 (BMD)、骨代謝マーカー、骨質マーカーを調査し、NF-1 患者における骨粗鬆症と骨質劣化の頻度を調査するとともに、これらと骨病変との関連を検討することである。

### B. 研究方法

対象は、NF-1 患者の男12例、女16例の計28例で、調査時年齢は、21～83歳、平均46歳であった。骨病変はdystrophic typeの脊柱変形、あるいは四肢長管骨の変形としたが、あり群は16例で、平均年齢40歳、なし群は12例で、平均年齢52歳であった(p=0.08)。なお、骨病変はdystrophic typeの脊柱変形が13例、下腿骨変形が1例、肩関節変形が2例であった。患者の同意を得て採血を行い、次の各項目を測定した。1. 血液生化学 (RBC, RBC, WBC, Hb, Ht, PLT, ALT, AST, ALP, TP, Alb, Cr, Ca, IP) 2. 骨代謝マーカー (BAP, OC:骨形成マーカー、TRAP5b:骨吸収マーカー) 3. 骨質マーカー (ペントシジン(Pent):骨質劣化マーカー、ホモシステイン(HC):酸化ストレスマーカー) 4. 骨密度 (BMD) BMDの測定は24例に対してDEXA法により腰椎(L2-4)を対象とした。

なお、本研究はヘルシンキ宣言に則り、十分な倫理的配慮のもと施行した。

### C. 研究結果

1. 血液生化学的所見：異常が観察されたものはなかった。2. 骨代謝マーカー：骨形成マーカーはすべて正常範囲であったが、骨吸収マーカーであるTRAP5bの高値を2例に認めた。3. 骨質マーカー：HC；2例が高値であった。Pent；0.0230～0.191、平均0.0435( $\mu\text{g/ml}$ )であり、正常範囲を越えていたものは9例であった。4. BMD:全体のBMDは0.724～1.550、平均1.017( $\text{g/cm}^2$ )、Tスコアは-3.3～-2.8、平均-1.2、Z scoreは-2.2～-2.9、平均-0.3であった。このうち、T scoreが-2.5以下の骨粗鬆症は8例、1.0以下の骨減少症は6例であった。また、ペントシジンとBMDの相関は観察されなかった(相関係数:-0.14)。

骨病変あり群となし群で比較すると、年齢は骨病変あり群の方が若年であった(p=0.08)が、その他、BMD, Pentは2群間で有意差はなかった。

### D. 考察

近年、NF-1患者における骨密度低下などの骨代謝異常が報告され、これによって骨の脆弱性が生じ骨変形を惹起する要因となっている可能性が推測され<sup>1,2)</sup>、さらに、骨密度の低下により、本症患者の骨折リスクが増大するといった報告も散見される<sup>3,4)</sup>。今回、著者らが行った調査では、T scoreが-2.5以下であったものが8例(33%)、Z scoreが-1.0以下であったものが7例(29%)であり、骨粗鬆症の合併が20～40%とする過去の報告とほぼ同様であった。一方、本症における骨質に関して言及した報告は皆無であるが、今回の調査ではPentが高値であったものを9例(32%)に認めた。これは骨粗鬆症の頻度とほぼ一致したが、BMDとPentとの相関は観察されなかった。したがって、NF-1においては骨密度の低下のみならず、

これと独立して骨質低下例が少なからず存在することが明らかとなった。しかし、今回の調査でもこれらと骨病変との関連は見出せなかったことから、骨代謝異常が骨病変発生の主因である可能性は低いものと考えた。

NF-1では、コントロール群に比べてBMD低下例が多く、骨折リスクの増大もみられたが、骨折群と非骨折群を比べてみるとBMDに有意差はなかったと報告され<sup>5,6)</sup>、BMDの低下のみでは骨折リスクを説明することが困難である。近年では骨質は骨強度の約30%を占める重要な因子となっており、骨密度低下と骨質劣化の組み合わせにより、骨折リスクが大きく異なることが明らかとなっている<sup>7,8)</sup>。すなわち、骨密度低下のみで骨折リスクは3.6倍となるが、骨密度が正常であっても骨質低下が存在する場合には1.5倍となり、さらに両者が合併すると7.2倍になることが明らかとなっている<sup>8)</sup>。今回の調査で、NF-1患者には骨密度と独立して骨質低下例が約30%に存在したことから、今後は、骨折リスクの増大に関して、骨密度のみならず骨質も含めた縦断的研究が必要であると考える。

#### E. 結論

1. NF-1患者28例のBMDと骨質は、相関はなかったが、それぞれの低下例が約30%に存在した。
2. これらの骨代謝異常と骨病変との関連性はなかった。
3. 骨折リスクの増大に関しては今後も骨質を含めた縦断的研究が必要であると考える。

#### F. 文献

- 1) Lammert M, et al.: Decreased bone mineral density in patients with neurofibromatosis 1. *Osteoporos Int.* 2005;16:1161-1166.
- 2) Stevenson DA, et al.: Bone mineral density in children and adolescents with neurofibromatosis type 1. *J. Pediatr.* 2007;150:83-88.
- 3) Pierri NB, et al.: Generalized metabolic bone disease in neurofibromatosis type I. *Molecular Genetics and Metabolism* 2008;94:105-111.
- 4) Heervä E, et al.: A controlled register-based study of 460 neurofibromatosis 1 patients: increased fracture risk in children and adults over 41 years of age. *J Bone Miner Res.* 2012; 27: 2333-2337.
- 5) Tucker T, et al.: Bone health and fracture rate in individuals with neurofibromatosis 1 (NF1). *J Med Genet* 2009; 46:259-265.
- 6) Heervä E, et al.: A controlled register-based study of 460 neurofibromatosis 1 patients: increased fracture risk in children and adults over 41 years of age. *J Bone Miner Res.* 2012, 27: 2333-2337.
- 7) Saito M, et al.: Collagen cross-links as a determinant of bone quality: a possible explanation for

bone fragility in aging, osteoporosis, and diabetes mellitus. *Osteoporos Int.* 2010,21:195-214.

8) Shiraki M, et al.: The synergistic effect of bone mineral density and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphism (C677T) on fractures. *J Bone Miner Metab.* 2008; 26:595-602.

#### G. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし



福岡大学と鳥取大学における神経線維腫症1型（NF1）患者プロフィール

研究分担者 今福信一<sup>1</sup>、吉田雄一<sup>2</sup>

- 1) 福岡大学医学部皮膚科
- 2) 鳥取大学医学部皮膚科

研究要旨

福岡大学皮膚科に受診した248名（男性112名、女性136名）と、鳥取大学皮膚科に受診した108名（男性51名、女性57名）の神経線維腫症1型（NF1）患者を対象に患者プロフィールを明らかにすることを目的に疫学調査を行った。検討項目は初診時年齢、身長、体重（body mass index）、皮膚腫瘍切除歴で、すべて診療カルテ記載からデータを抽出し後ろ向き研究を行った。解析した結果、初診時の年齢は0-1歳と20-40歳が多かった。身長、BMIともに厚生労働省の示している国民統計より低値であり、NF1患者は低身長で痩せ形が多いことが示唆された。皮膚腫瘍切除は、受診者の1/3が受けていた。

現在まで、本邦の専門施設におけるNF1患者profileについては報告が無い。今回行った疫学調査よりNF1患者のプロフィールの一端が明らかとなった。

研究協力者 古賀文二 福岡大学医学部皮膚科

3回は8例、4回は5例、5回は3例で、6回以上も3例で、不明が12例であった。

A. 研究目的

現在まで、本邦の各専門施設における詳細なNF1患者プロフィールについては報告がない。今回、福岡大学と鳥取大学で共同し、多数例のNF1患者を集積し検討する。主にはNF1患者の①受診動向や、②身体的特徴、③手術治療がどの程度行われているか、などの調査を目的とする（福岡大担当）。またそれぞれの施設での患者重症度を新分類で評価し、検討する（鳥取大担当、別稿にて報告）。

B. 研究方法

福岡大学皮膚科248名（男性112名、女性136名、受診期間：1990年1月より2013年1月）、鳥取大学皮膚科108名（男性51名、女性57名、受診期間：2007年1月より2014年12月）、総数356名のNF1患者（男性163名、女性193名）を対象に診療カルテを用い、後ろ向きに疫学調査を行った。

C. 研究結果

- ① 初診時年齢は、1歳未満と10歳～40歳までが多かった。10～40歳では女性の割合が多かった。
- ② 20歳以上を対象に身長、BMIを検討した。平均身長は男性（61例）が162.3cm、女性（88例）が153.2cmで、平均BMIは男性（61例）が22.50、女性（87例）が21.46であった。
- ③ 皮膚腫瘍切除は、356例中102例が行われており、手術回数が1回の患者は59例、2回は12例、

D. 考察

- ① NF1の患者が医療施設に求めること（受診動機）を明確にすることは、今後研究すべき方向性ならびに改善点を明確にする上で重要である。今回は皮膚科分野に限った研究であったが、1歳未満が多かったのは主に診断についての相談であり、10歳以降はカレオレ斑や神経線維腫の出現に対する整容的な相談が多かった。一方で、受診動機が悪性末梢神経鞘腫瘍などの悪性腫瘍に関する相談は、他施設からの紹介以外ではほとんどなかった。
- ② 得られたdataは厚生労働省の平成24年国民栄養・健康調査のデータと平均値を比較し、NF1患者は低値であり痩せていた。
- ③ 皮膚科受診患者は先に述べたように1歳未満は診断について相談に来ることが多いが、10歳以上では皮膚腫瘍切除を希望し受診することが多く、2回以上の手術を受けている症例も多かった。

E. 結論

- ①、③ NF1患者が皮膚科に受診する際の主訴、動機、年齢層について報告した。③の項目で皮膚腫瘍切除希望が受診動機として多いことは、実は以前より皮膚科医にとっては周知であるが、現行の診療報酬体系では一度に多くの神経線維腫を切除しても保険請求では、それに値する対価は得られず、多くの医療機関では積極的に行われてい

ない。しかし皮膚の神経線維腫の切除は多くの患者にとって QOL の改善につながり、また神経の神経線維腫、びまん性神経線維腫は QOL の低下のみならず、将来的に悪性末梢神経鞘腫瘍に転化する可能性もあり、希望する患者にはり小さい病変で切除を行いやすい環境を整えることが重要であると考え。今後さらに他施設および他科とも共同し、正確に患者が医療機関に望む治療を明らかにしていきたい。

② また NF1 患者は痩せ形が多く、NF1 には何らかのエネルギー代謝に関する特別な機序がある可能性が示唆された。今後、注目し研究をつづけて行きたい。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 中山樹一郎、今福信一、徳永哲夫：神経線維腫症 1 型の色素性病変に対するレーザートーニング照射と Q スイッチルビーレーザー照射の併用効果に関する研究. 神経皮膚症候群に関する調査研究 平成 25 年度分担研究報告書：67-69, 2014
- 2) 古賀文二、今福信一、中山樹一郎：神経線維腫症 1 型の身長、体重 (BMI)、合併症に関する患者対照研究. 日レ病会誌 5(1)：50-53, 2014
- 3) 佐藤千江美、古賀文二、今福信一、中山樹一郎：NF1 神経線維腫より採取した線維芽細胞およびシュワン細胞に対する rapamycin および lovastatin の効果について. 日レ病会誌 5(1)：55-58, 2014
- 4) Koga M, Koga K, Nakayama J, Imafuku S. : Anthropometric characteristics and comorbidities in Japanese patients with neurofibromatosis type 1: a single institutional case-control study. J Dermatol. 41(10)：885-889, 2014

### 2. 学会発表

- 1) 古賀文二、今福信一：神経線維腫症 1 型患者のエネルギー代謝に関する疫学的検討. 第 6 回日本レックリングハウゼン病学会学術大会 (11 月 15-16 日)
- 2) 古賀文二、今福信一、吉田雄一：福岡大学と鳥取大学における NF1 患者プロフィール. 神経皮膚症候群に関する診療科横断的検討により科学的根拠に基づいた診療指針の確立調査研究班第 2 回班会議 (12 月 19 日)

## 神経線維腫症 2 型に対する治療の最適化

分担研究者 齋藤 清 福島県立医科大学脳神経外科教授

### 研究要旨

神経線維腫症 2 型 (NF2) には中枢神経および末梢神経系に多数の神経鞘腫や髄膜腫が発生し、長期予後も不良である。この原因の一つは、各腫瘍の治療が遅れることである。特に聴神経鞘腫については、聴力温存のために患者も主治医も治療を遅らせる傾向がある。そこで、治療の最適化として、早期治療への方向転換を提案する。MRI で腫瘍の成長が確認できれば早期に各腫瘍を治療する。聴神経鞘腫は、手術摘出を第一選択とし、できれば蝸牛神経を温存する。その他の神経鞘腫は、摘出が QOL を悪化させる時には定位放射線治療を行う。また、VEGF 抗体である bevacizumab の保険使用が可能となれば bevacizumab を第一選択とし、効果がない場合には早期に手術または定位放射線治療に移行することとする。髄膜腫は摘出術を第一選択とする。この方針を患者の会で説明したところ、bevacizumab に対する期待は大きい、概ね賛意が得られた。また、国内における NF2 患者と診療の現状を把握するために、2009 年～2013 年の臨床調査個人票を解析したところ、全国で 807 名が登録されていた。今回のデータでは、女性が男性より 1.3 倍多い、家族歴無しが有りの倍多いなど、国内での特徴がみとめられた。また 5 年間の経過で、臨床症状スコアが悪化したのは 1/3 であった。今後、新しい治療方針による治療を全国の主要大学と協力してすすめるとともに、成績を前方視的に解析して今回のデータと比較検討したい。

### A. 研究目的

神経線維腫症 2 型 (NF2) には中枢神経および末梢神経系に多数の神経鞘腫や髄膜腫が発生する。治療には摘出手術と放射線治療が用いられているが、これまでの解析では腫瘍の制御は困難で、多くの患者は聴力障害、顔面神経麻痺、嚥下障害、視力障害、歩行障害などに苦しみ、長期予後も 10 年生存率が 67% と不良である。そこで、長期予後を改善するための治療の最適化を提案する。

基本的治療方針を、MRI で腫瘍の成長が確認できれば早期に各腫瘍を治療することとする。聴神経鞘腫は、手術による摘出を第一選択とし、可能であれば蝸牛神経を温存する。その他の神経鞘腫は、摘出が QOL を悪化させる時には定位放射線治療を第一選択とする。また、VEGF 抗体である bevacizumab は約半数の神経鞘腫に縮小効果がある。保険使用が可能となれば bevacizumab を第一選択として、効果がない場合には早期に手術または定位放射線治療に移行することとする。髄膜腫は摘出術を第一選択とする。この方針を患者の会などで説明し、NF2 を多数治療している施設とともに実践して、長期予後の改善に繋がるかを前方視的に調査する。

### B. 研究方法

今年度は、国内における NF2 患者と診療の現状を把握するために、2009 年～2013 年の全国の臨

床調査個人票を解析した。NF2 患者はほとんどが臨床調査個人票により難病申請を行っていることと推測され、臨床調査個人票から患者数、現在の症状（重症度スコアを含む）と 5 年間の経過を把握することができる。

また、患者の会（あせび会）で講演を行い、治療方針について説明して患者の意見を伺った。

### C. 研究結果

#### C-1. 個人調査票解析

全国で 2009 年～2013 年に 807 名が登録されていた。まずこの期間の初回登録時のデータとして、男性 352、女性 453（未記入 2）で、年齢は 1～80 歳（平均 28 歳）であった。発症年齢は 25 歳未満の Wishart type が 362、25 歳以上の Gardner type が 338（不明 107）で、若年発症がやや多かった。家族歴有りは 195、無しは 390、不明 112（未記入 110）であり、国内では家族歴無しが有りの倍を占めた。診断は、診断基準の①が 626、②が 24、③が 60（未記入 97）であり、88% は両側聴神経鞘腫（診断基準①）で診断されていた。最近の経過では、軽快が 24、不変が 305、徐々に悪化が 424、急速に悪化が 30、不明が 4（未記入 20）であり、58% は状態が悪化していた。また、手術（または定位放射線治療）を受けていたのは 336（42%）、治療無しは 224（28%）、不明 8（未記入 239）で

あった。

中枢神経腫瘍について、聴神経鞘腫ありは右が683名(79%)、左694(80%)、両側656(75%)、三叉神経鞘腫は右264(30%)、左252(29%)、両側195(22%)であった。頭蓋内髄膜腫は348名(43%)にみられ、記載のある258名で腫瘍数は1~23(平均3.5、中央値2)個であった。また脊髄神経鞘腫ありは499名(62%)で、記載のある195名で腫瘍数は1~30(平均4.4、中央値3)個であった。

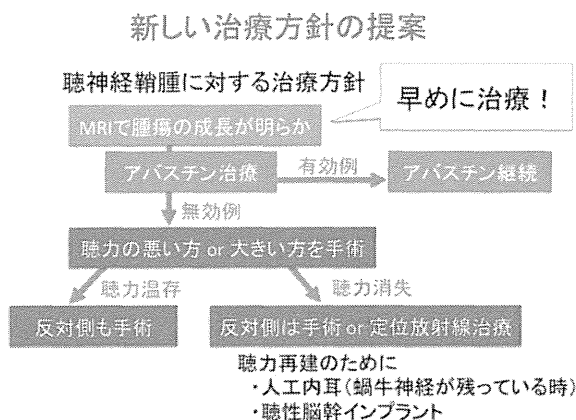
神経症状ありの例数は以下のものであった。右聴力>70dB:123(15%)、>100dB:272(34%)、左聴力>70dB:135(17%)、>100dB:296(37%)、顔面神経麻痺一側:217(27%)、両側:62(8%)、小脳失調:222(28%)、顔面知覚低下:223(28%)、嚥下・構音障害:188(23%)、一側失明:64(8%)、両側失明:13(2%)、半身麻痺:125(15%)、失語:27(3%)、記銘力低下:55(7%)、痙攣発作:70(9%)、軽度脊髄症状:342(42%)、高度脊髄症状:95(12%)。

神経症状のスコア合計は、0点(15%)、1点(6%)、2点(15%)、3点76(9%)、4点71(9%)、5点37(5%)、6~10点186(23%)、11~20点112(14%)、21~32点12(1%)で、平均5.5点、中央値は4点であった。

次に複数年に記載のあった545名について、神経症状スコアの変化を検討した。5年間の経過中にスコアが改善したのは44(8%)、不変は314(58%)、1~2点悪化は113(21%)、3~5点悪化は50(9%)、6点以上悪化は24(4%)であった。

## C-2. 患者意見

11月29日にあせび会において講演を行った。今回は25家族38名のご参加をいただき、「早期治療」へ治療方針の転換を提案した。患者の皆様はbevacizumabへの期待が大きく早期の保険診療を希望しておられたが、早期治療の方針については、概ね賛意をいただいた。



## D. 考察

臨床調査個人票には全国で807名の登録があった。このデータの悉皆性は確認されていないが、2009年の臨床調査個人票更新データをみると、各県の登録人数は1~97名であり、1県のみ0名であった。2005年の本研究班報告書では、病院を一年間に受診した患者数は約600名と推計されており(縣俊彦、平成18年度総括・分担研究報告書、pp8-13、2007)、807名という数は患者実数に近いと判断できる。

今回のデータでは、女性が男性より1.3倍多い、家族歴無しが有りの倍多いなど、これまでの報告(男性=女性、家族歴無し=有り)との違いが見られた。また、中枢神経腫瘍を有する患者の割合は低めの値であり、調査票の記載の限界かと考えられる。一方、臨床症状の割合や、58%で状態が悪化していることは、概ね予測通りといえる。臨床症状のスコア合計では、0点が15%であったが、今後0点の患者は重症度分類から特定医療費補助の対象外となる。

5年間の経過で、臨床症状スコアが悪化したのは1/3であった。症状の悪化群と非悪化群との比較を引き続き検討したい。また、このデータはNF2の現状を表しており、新しい治療方針による将来の治療成績との比較基準と考えている。

患者の会での講演では、新しい治療方針に概ね賛意が得られた。ただ、多くの患者は手術に対する不安が大きく、bevacizumab治療が可能であれば、第一選択として希望している。実際に効果があるのは1/2の患者であり、皆さんの期待は大きすぎるが、これまで他に治療方法がなかったことを考えれば十分理解ができる。次年度以降、新しい治療方針での診療を全国に普及すると同時に、bevacizumab治療の保険診療への手続きをすすめたいと考えている。

## E. 結論

NF2に対する治療の最適化として、早期治療への方向転換を提案する。今年度は2009年~2013年の全国の臨床調査個人票から、807名のNF2患者データを解析した。今後、新しい治療方針による治療成績を前方視的に解析し、このデータを比較して検討したい。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

齋藤 清、市川優寛、佐久間潤. 神経線維腫症2型: 別冊日本臨牀 新領域別症候群シリーズ No.29 神経症候群(第2版). 日本臨牀社, 大阪, pp797-800, 2014

Ando H, Natsume A, Senga T, Watanabe R, Ito I, Ohno M, Iwami K, Ohka F, Motomura K, Saito K, Morgan R, Wakabayashi T. Peptide-based inhibition of the HOXA9/PBX interaction retards the growth of