

- 2) Corless CL: Gastrointestinal stromal tumors: what do we know now? *Mod Pathol*, 2014; 27: S1-S16.
- 3) Kinoshita K, Hirota S, Isozaki K, et al: Absence of *c-kit* gene mutations in gastrointestinal stromal tumours from neurofibromatosis type 1 patients, *J Pathol*, 2004; 202: 80-85.
- 4) Mussi C, Schildhaus HU, Gronchi A, et al: Therapeutic consequences from molecular biology for gastrointestinal stromal tumor patients affected by neurofibromatosis type 1, *Clin Cancer Res*, 2008; 14: 4550-4555. (エビデンスレベル V)

CQ7: NF1 の認知機能の改善にスタチン製剤は有効か？

推奨度: C2~D

推奨文: NF1 の認知機能の改善にスタチン製剤の効果は証明されていない。

解説: スタチン製剤は HMG-CoA 還元酵素を阻害する作用があり、コレステロールの中間産物である farnesyl pyrophosphate の生成を抑制する。その結果、ras のファルネシル化は阻害される。NF1 のマウスモデルを用いた実験ではスタチン製剤による認知機能の改善がみられたため¹⁾、シンバスタチンによるランダム化比較試験が行われた。2008年に62名のNF1小児患者に対して12週間の試験が行われたが、効果はなかった²⁾。その後、投与期間を12ヵ月に延長して再度84名のNF1小児患者に対して試験が行われたが、明らかな効果は認められなかった³⁾。なお、現在ロバスタチンを用いたランダム化比較試験が海外で行われているが、まだ結果がでていない。

文献:

- 1) Costa RM, Federov NB, Kogan JH, et al: Mechanism for the learning deficits in a mouse model of neurofibromatosis type 1, *Nature*, 2002; 415: 526-530.
- 2) Krab LC, de Goede-Bolder A, Aarsen FK, et al: Effect of simvastatin on cognitive functioning in children with neurofibromatosis type 1, *JAMA*, 2008; 300: 287-294. (エビデンスレベル II)
- 3) van der Vaart T, Plasschaert E, Rietman AB, et al: Simvastatin for cognitive deficits and behavioural problems in patients with neurofibromatosis type 1 (NF1-SIMCODA): a randomized, placebo-controlled trial, *Lancet Neurol*, 2013; 12: 1076-1083. (エビ

デンスレベル II)

CQ8: NF1 に合併した注意欠陥・多動性障害 (ADHD) にメチルフェニデートは有効か？

推奨度: B

推奨文: メチルフェニデートは ADHD の治療に一般的に用いられている治療薬であり、NF1 に合併した ADHD にも有効である。ただし、メチルフェニデートの使用に際しては ADHD に精通した専門医による治療が望ましい。

解説: メチルフェニデートは神経伝達物質 (ドパミン、ノルアドレナリン) の細胞内への取り込みを抑制する中枢神経刺激薬である¹⁾。NF1 では半数近くに ADHD を合併するが、2002年にNF1に合併した ADHD (20名) に対してメチルフェニデート (5-15 mg/日) による治療を1年間行い、その有効性が報告された²⁾。2014年にはNF1に合併した ADHD に対するランダム化比較試験の結果が報告された。9週間のクロスオーバー試験であったが、4週間という短い投薬期間でもその効果が確認された³⁾。なお、メチルフェニデートは褐色細胞腫のある患者には使用禁忌となっているため、注意が必要である。

文献:

- 1) Engert V, Pruessner JC: Dopaminergic and noradrenergic contributions to functionality in ADHD: the role of methylphenidate, *Curr Neuropharmacol*, 2008; 6: 322-328.
- 2) Mautner VF, Kluwe L, Thakker SD, et al: Treatment of ADHD in neurofibromatosis type 1, *Dev Med Child Neurol*, 2002; 44: 164-170. (エビデンスレベル V)
- 3) Lion-Francois L, Gueyffier F, Mercier C, et al: The effect of methylphenidate on neurofibromatosis type 1: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial, *Orphanet J Rare Dis*, 2014; 9: 142. (エビデンスレベル II)

D. 考察

NF1 は合併する症状に個人差が大きく、年齢ごとに出現する症状も異なるため、継続的なフォローが必要である。

本邦では 2008 年に NF1 の診断・治療ガイドラインが作成されているが、近年様々な分子標的薬を用いた臨床試験が海外で数多く行われている。そこで最新の情報を含めて、治療に関する CQ の作成を行った。今年度は、NF1 に合併頻度の高い症状を中心に検討を行ったが、残念ながらエビデンスレベルの高い有用な治療法自体が少なく、大

規模な臨床試験が行われたものでも効果は低いものが多かった。そのため、推奨度はCQ2とCQ8を除いて全体的に低いレベルとなった。しかしながら、その治療法が有効であるのか、もしくは無効であるのかをエビデンスに基づいて決定することは、NF1患者の治療においては極めて重要であると考えられた。今回は主にNF1の皮膚病変、認知機能障害についての検討を行ったが、今後は他の合併症（脳腫瘍や骨病変など）についても各診療科の専門医に協力を依頼し、診療科横断的にエビデンスに基づいたCQを作成する必要がある。

E. 結論

今回NF1に比較的合併頻度の高い症状（カフェ・オ・レ斑、神経線維腫、悪性末梢神経鞘腫瘍、GIST、認知機能障害、注意欠陥・多動性障害）についてCQ案を作成した。今後は、中枢神経系合併症（脳腫瘍など）や骨病変（脛骨偽関節症など）についてのCQを加え、さらに推敲を重ねて将来的にNF1診療ガイドラインの改定を行う予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

- 論文発表
 - 吉田雄一：レックリングハウゼン病の最新の知見（本邦及び海外における現状と課題）. 日レ会誌 6(1): 8-12, 2015
 - 吉田雄一：家族性腫瘍学-家族性腫瘍の最新研究動向- Neurofibromatosis, type 1 (von Recklinghausen disease) (神経線維腫症1型). 日本臨床 73(6): 201-205, 2015
 - 吉田雄一：見てわかる小児の皮膚疾患. III 母斑・血管腫・遺伝性皮膚疾患. 扁平母斑, 神経線維腫症1型, Legius症候群. 小児科診療 78(11): 1542-1545, 2015
 - 吉田雄一：神経線維腫症1型（診断・治療の現状と最近の知見）. 日皮会誌 125(12): 2259-2266, 2015
 - Suzuki S, Yoshida Y, Ehara Y, Yamamoto O: Neurofibromatosis type 1 (NF1) with transient paraplegia after a surgical procedure in the prone position. Eur J Dermatol 25(5): 500-501, 2015
- 学会発表
 - 吉田雄一. 神経線維腫症1型（レックリングハウゼン病）診療 up-to-date. 第114回日本皮膚科学会総会 5月29日 2015年 横浜

- 古賀文二、吉田雄一、今福信一. 神経線維腫症1型（NF1）患者におけるbody mass indexについて：NF1は代謝がよい？ 第67回日本皮膚科学会西部支部学術大会 10月17日 2015年 長崎
- 鈴木収二、吉田雄一、山元 修. 神経線維腫症1型とCharcot-Marie-Tooth症候群が合併した1例. 第7回日本レックリングハウゼン病学会学術大会 11月29日 2015年 東京
- 古賀文二、吉田雄一、今福信一. 神経線維腫症1型におけるBMIと血液生化学因子についての検討. 第7回日本レックリングハウゼン病学会学術大会 11月29日 2015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

表 1. Clinical question(案)

- 1 カフェ・オ・レ斑にレーザー治療は有効か
- 2 皮膚の神経線維腫に外科的治療は有効か
- 3 びまん性神経線維腫に mTOR 阻害薬は有効か
- 4 びまん性神経線維腫にイマチニブは有効か
- 5 悪性末梢神経鞘腫瘍(MPNST)にイマチニブは有効か
- 6 NF1 に合併した GIST にイマチニブは有効か
- 7 NF1 の認知機能の改善にスタチン製剤は有効か
- 8 NF1 に合併した注意欠陥・多動性障害にメチルフェニデートは有効か

表 2. エビデンスレベルと推奨度決定基準

1. エビデンスレベルの分類

- I システマティックレビュー/メタアナリシス
- II 1つ以上のランダム化比較試験
- III 非ランダム化比較試験
- IV 分析疫学的研究(コホート研究や症例対照研究)
- V 記述研究(症例報告や症例集積研究)
- VI 専門委員会や専門家個人の意見

2. 推奨度の分類

- A 行うよう強く勧められる(レベル I, 良質のレベル II)
- B 行うよう勧められる(質の劣るレベル II, 良質のレベル III, 非常に良質なレベル IV)
- C1 行う事を考慮してもよいが、十分な根拠なし
(質の劣るレベル III, IV, 良質なレベル V, あるいはレベル VI)
- C2 根拠がないので勧められない(有効なエビデンスなし, あるいは無効のエビデンスあり)
- D 行わないように勧められる(無効あるいは有害であることを示す良質なエビデンスあり)

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型患者について二次調査を行った。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、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。二次調査票は、145通（25.7%）の回答があった。男性81名、女性63名（不明1名）。知的障害に関しては、128名の記載があり、128名中55名（42.9%）に知的障害または学習障害を認めた。ADHD-RSでは、6歳以上の117名中48名（28.2%）が90パーセント以上の値で、男女比は1.82:1であった。SRS-2では、144名中50名（34.7%）が60点以上で自閉症スペクトラム(ASD)が疑われ、男女比は1.78:1であった。頭痛は5歳以上の123名中62名（50.4%）で認め、性状などより偏頭痛が疑われる人は31名（25.2%；男21名、女10名）であった。その他の中樞神経合併症としては、てんかん24名（16.9%）、視神経膠腫11名（7.7%）、脳腫瘍5名（3.5%）、脳血管異常6名（4.2%）、水頭症2名などがみられた。

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
偏頭痛については、以下のものを3つとも満たせば確定例、2つを疑い例とした。

1. 持続時間1-2時間以上
2. ズキンズキンまたはガンガン
3. 吐き気を伴う または 過敏症状がある

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。

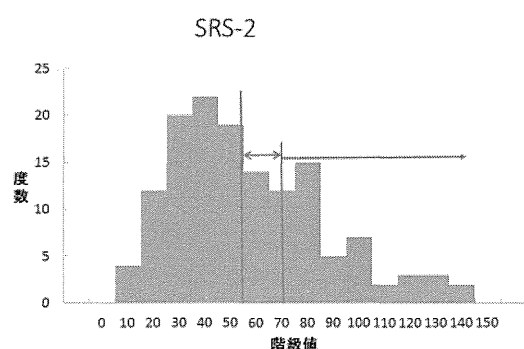
C. 研究結果

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。

二次調査票は、145通（25.7%）の回答があった。男性81名、女性63名（不明1名）。知的障害に関しては、128名の記載があり、128名中55

名 (42.9%) に知的障害または学習障害を認めた。ADHD-RS では、6 歳以上の 117 名中 48 名 (28.2%) が 90 パーセンタイル以上の値で、男女比は 1.82:1 であった。SRS-2 では、144 名中 50 名 (34.7%) が 60 点以上で自閉症スペクトラム (ASD) が疑われ、男女比は 1.78:1 であった。30 名が 76 点以上で重度の ASD の合併が疑われた (図 1)。頭痛は 5 歳以上の 123 名中 62 名 (50.4%) で認め、性状などより偏頭痛が疑われる人は 31 名 (25.2%; 男 21 名、女 10 名) であった。その他の中枢神経合併症としては、てんかん 24 名 (16.9%)、視神経膠腫 11 名 (7.7%)、脳腫瘍 5 名 (3.5%)、脳血管異常 6 名 (4.2%)、水頭症 2 名などがみられた。

図 1



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。今回の調査は小児科医を対象としたこともあり、発達遅滞などの中枢神経合併症の頻度は従来の報告に比し高い傾向にあった。なかでも ADHD、ASD の合併は多く注意が必要と思われる。約半数に頭痛の合併があり、とくに偏頭痛の合併が多かった。男女比は、ASD、ADHD、偏頭痛ともに一般人口のそれとは明らかに異なっており、発症に NF1 の遺伝的要因の関与が大きいことが示唆された。

E. 結論

NF1 では、発達障害や頭痛などの合併にも注意を払う必要がある。

G. 研究発表

1. 論文発表

Soga M, Ishitsuka Y, Hamasaki M, Yoneda K, Furuya H, Matsuo M, Ihn H, Fusaki N, Nakamura K, Nakagata N, Endo F, Irie T, Era T. HPGCD outperforms HPBCD as a potential treatment for Niemann-Pick disease type C during disease modeling with iPS cells. *Stem Cells*. 33:1075-1088, 2015

Tanaka Y, Yamada Y, Ishitsuka Y, Matsuo M, Shiraishi K, Wada K, Uchio Y, Kondo Y, Takeo T, Nakagata N, Higashi T, Motoyama K, Arima A, Mochinaga S, Higaki K, Ohono K, Irie T. Efficacy of 2-Hydroxypropyl- β -cyclodextrin in Niemann-Pick Disease Type C Model Mice and Its Pharmacokinetic Analysis in a Patient with the Disease *Biol.Pharm. Bull.* 38, 844-51, 2015

2. 学会発表

松尾宗明、石塚洋一、持永早希子、前田美由紀、榊原崇文、崎山快夫、和田幸樹、有馬英俊、入江徹美：ニーマンピック病 C 型の新規治療法。シンポジウム 10 代謝疾患の新規治療—神経症状をターゲットにした治療法。第 57 回日本小児神経学会総会。

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

神経線維腫症（NF1）に伴う関節病変の検討 － 重症度に与える影響－

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1型に伴う特徴的な関節病変の病態、頻度、重症度に与える影響などについて文献的考察を加えて検討した。本症に伴う特徴的な関節病変は皮膚腫瘍に隣接した骨、関節に発生し、成人期になっても関節脱臼、変形、不安定性などの関節機能の低下をきたすこともあり、重症度にも影響を与えていた。その合併頻度は少ないが、なかでも股、足関節の報告例が比較的多かった。本症に伴う特徴的な関節病変は皮膚病変や骨病変と合併することが多いため、現在の重症度分類との整合性も得られていた。

A. 研究目的

神経線維腫症に伴う代表的な骨病変として脊柱変形、下腿偽関節が知られているが、関節病変によって日常生活動作に支障をきたす症例もしばしば経験する。四肢の関節病変は可動性、支持性の点で本症の重症度を決定する際に重要な指標となりうるが、本症における関節病変の病態や発生頻度、日常生活動作に及ぼす影響や重症度分類との整合性などに関しては不明な点が多い。そこで、今回はこれらについて文献報告例を含めて検討した。

B. 研究方法

対象関節は肩、肘、股、膝、足関節とした。報告例の文献検索は、英文は、Pubmed. を用い、keywordを「neurofibromatosis type 1」and「joint」、和文では医中誌で「神経線維腫症」と「関節」とし、検索期間を過去15年とした。自験例を加えた報告例をもとに、年齢、罹患関節、関節周囲の腫瘍の有無、関節機能、治療法、重症度について調査した。

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

関節病変は股関節7例¹⁻⁶⁾、膝関節2例^{7,8)}、足関節8例、肩関節2例、肘関節1例であり（重複含む）、頻度は少なかったが、なかでも最も報告が多かったのは股、足関節であった。股関節では、年齢はいずれも成人で、4例が股関節脱臼、3例が変形性関節症であった。これらを見ても、股関節脱臼では、周囲に腫瘍が存在し、関節内にも浸潤し、骨頭変形と不安定性を生じて求心位が

保持できずに脱臼しているものであった。また、下肢の長管骨の脚長差のため、股関節に過度の負担がかかり、脱臼を助長しているものも存在した。一方、関節症性変化は、特徴的な変形はなく、関節裂隙の狭小化、骨頭変形、骨棘、骨硬化像などの変形性関節症に類似し、疼痛に対して人工関節置換術が選択され、良好な機能予後が得られていた。膝、足関節病変は、全例が皮膚、あるいは軟部腫瘍と合併していた。とくに、足関節では高度の骨変形も伴い、足関節の著明な不安定性によって身体の支持が不可であるものが多かった。軟部腫瘍が比較的限局されているものに対しては腫瘍切除術が行われていたが、足関節の著しい機能低下をきたしたものに対しては、病変が膝関節を含むかによって膝上、あるいは膝下切断術が行われていた。肩関節病変の報告はないが、一側上肢が腫瘍によって置換され、機能全廃となった5歳の症例に対して肩甲帯離断術を行ったもの、50歳代になって肩関節の変形性関節症が発症し、人工関節置換術を行った症例を経験した。前者では、上肢はほぼ腫瘍によって置換され、骨の病理組織学的所見では、骨内に神経線維腫が浸潤している所見が観察された。一方、後者では、皮膚神経線維腫のみで、びまん性神経線維腫はなく、術中に採取した軟部組織の病理組織学的所見でも腫瘍の存在はなかった。

D. 考察

本症に伴う特徴的な骨病変の合併頻度は脊柱変形で約10～23%¹⁴⁾、下腿偽関節症では約5%¹⁵⁾といわれている。本症では、びまん性の神経線維腫や末梢神経の神経線維腫によって近傍の骨、関節に過成長、変形をきたすことも知られているが、

関節病変に関して詳細に検討した報告はない。四肢の関節は上肢では主に巧緻性、下肢では支持性の面から重要であり、これらの障害は日常生活動作に大きな影響を及ぼし、重症度分類にも関与するため、今回、関節病変について過去の報告例も含めて検討した。その結果、本症に特徴的な関節病変の合併率は明確ではないが、脊柱変形や下腿偽関節に比べてまれであった。しかし、その関節病変の近傍には腫瘍が存在し、変形、不安定性による高度の機能障害を生じていた。とくに荷重関節である股関節では脱臼をきたすこともあった。一方、中、高年期になると、変形性関節症性の変化を生じているものも存在した。しかし、これらは周囲に腫瘍の存在はなく、骨の変形も軽度であり、人工関節置換術による良好な機能再建が得られており、本症との因果関係はほとんどないものと考えられた。本症に特徴的な関節病変は骨病変や神経線維腫も伴っていたことから、重症度分類ではB2に該当するため、その妥当性も示された。治療では、腫瘍の存在が軽度あるいは局在性の場合には腫瘍切除術が選択されるが、長管骨の高度変形、関節機能の全廃も伴う場合には切断術が行われていた。近年では、義肢技術が発達しており、切断部より中枢の機能、支持性が保たれていれば、術前より機能向上が期待されるが、義肢を装着する場合には、断端部皮膚の負荷が大きいことから、皮膚病変の状況などを考慮した切断高位の決定が重要と考えた。

E. 結論

本症に伴う特徴的な関節病変は皮膚腫瘍に隣接した骨、関節に発生し、その頻度は多くはないが、成人期になっても機能障害を生じることがあることから注意が必要である。これらの関節病変は皮膚腫瘍や骨病変と合併することが多いため、現在の重症度分類との整合性も得られていた。

F. 文献

- 1) Odent T et al. Total hip arthroplasty in a patient with neurofibromatosis type I and recurrent spontaneous hip dislocation. *Canad J Surg.* 2004; 47: 219-220.
- 2) 富所 潤ほか. Von Recklinghausen氏病に発症した変形性股関節症の1例. *中部整災誌.* 2004; 47:1259-1260.
- 3) Tyrakowski M, et al. Habitual dislocation of the hip in neurofibromatosis type 1. Case study. *Ortop Traumatol Rehabil.* 2010;12:250-256.
- 4) Galbraith JG et al. Recurrent spontaneous hip dislocation in a patient with neurofibromatosis type 1: a case report. *J Med Case Reports.* 2011; 5: 106.
- 5) Tangsataporn S, Shakib A, Kuzyk PR et al: Secondary Hip Osteoarthritis due to Neurofibroma

Treated with Total Hip Replacement. *Case Rep Orthop,* 2012;173921.

- 6) Alrumaih H et al. Neurofibromatosis induced hip arthritis. An unusual presentation. *Am J Case Rep* 2014; 15: 79-81.
- 7) Matsukawa Y et al. Unilateral developments of osteoarthritis and Charcot's joint in a patient with neurofibromatosis. *Med Sci Monit.* 2009; 15: CS113-116.
- 8) Patel J et al. Secondary Knee osteoarthritis due to neurofibromatosis type 1 treated with above the knee amputation: A case report. *Case Reports in Orthopedics.* 2013, doi.org/10.1155/2013/782106.
- 9) Blitz NM et al. Pedal plexiform neurofibroma: Review of the literature and case report. *J Foot Ankle Surg* 2002;41:117-124.
- 10) Pu LL et al. Large recurrent plexiform neurofibroma of the foot and ankle. *Microsurgery* 2004; 24: 67-71.
- 11) Bourne JT et al. Recurrent plexiform neurofibromatosis of the foot with extensive bone destruction. *J Pediatr Orthop B* 2009; 18: 176-8.
- 12) D'Orazi V et al. Misdiagnosis of plexiform neurofibroma of the medial planter nerve: case report. *Foot2014*http://dx.doi.org/10.1016/j.foot.2014.06.001.
- 13) DeFazio MV et al. Management of advanced plexiform neurofibromatosis of the foot presenting with skeletal deformation and intractable pain: An indication for proximal amputation. *The Foot* 2015; 25:30-35.
- 14) Crawford AH et al. The Immature Spine in Type-1 Neurofibromatosis. *J Bone Joint Surg,*2007; 89-A:123-142.
- 15) Stevenson DA et al. Descriptive analysis of tibial pseudarthrosis in patients with neurofibromatosis 1, *Am J Med Genetics,* 1999;84:413-419.

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

神経線維腫症 1 型患者の重症度判定に関する研究

研究分担者 今福信一 福岡大学医学部皮膚科学教室教授

研究要旨

神経線維腫症 1 型患者の重症度基準が変更となったが、実際に患者の重症度分布に関する疫学的な研究は少ない。皮膚、神経、骨、などの症状の分布を明らかにする上で、遠隔地から症例を登録して実際の患者の症状の重症度の判定を行うソフトウェアを開発することを目的として研究を行った。インターネットを通じて匿名化した患者の身体所見と写真を登録することで、公費負担の患者の頻度などを研究する。また、重症度基準に入っている皮膚の腫瘍の数については、自動計測ができるソフトウェアを併せて開発する。現在は症例登録の途中である。

A. 研究目的

神経線維腫症 1 型（レックリングハウゼン病、以下 NF1）患者の重症度は患者によって大きな差がある。生活に障害がある皮膚、神経、骨の症状は臨床的に推察できるものの、それらがどの程度の頻度で生じているかは軽症も含めた調査が必要であるが、現在までそのおおよそ疫学的な研究は行われていない。これは患者数が少なく、ひとつの医療機関に患者が少数しか受診しないことが一つの要因であると考えられる。

今回我々は匿名で患者登録を行い、自動的に重症度判定ができるインターネットを利用した全国どこからでも判定できるソフトウェアによる解決方法の開発を目的とした。

B. 研究方法

まず、患者の基本情報（年齢、性別、登録時の身長体重、家族歴の有無、病型（NF1~5、レジウス症候群）NF1、合併症（カフェオレ斑、小レックリングハウゼン斑、滲漫性神経線維腫、UBO、視神経膠腫、骨病変、発達遅滞、MPNST、GIST、乳癌）をインターネット経由で収集し登録出来るデータベースを構築する。それらの頻度分布について全国から症例を集めて調査する。また重症度に概ね 1000 個のという神経線維腫の数が記載されたが、これを人間が計数するのは難しく、実際日常生活に困っている患者の腫瘍の数ははっきりしているわけではない。これらの計数を自動化する目的で、画像解析ソフトウェアを開発し、主に背部の写真を用いて腫瘍の個数を自動判定するソフトを作成した。

（倫理面への配慮）インターネットを利用した研究であるが、患者登録は個人名や生年月日などの個人情報登録せず、また写真については背部のものを用いて個人が特定できないようにする。

C. 研究結果

上記のようなサーバー上で管理できるデータベース NF1 severity index provider (NF1-SIP)（図 1）を開発した。症例の登録を開始し、現在までに背部の写真を含む例は 17 例登録された

NF1-SIP 登録画面





ID	登録時刻	患者ID	写真	年齢	性別	病型	併発症	登録時刻	登録時刻	操作
01	11	000001		28	女性	NF1	軽症	2023/04/09 10:11	2023/04/09 10:11	削除
02	11	000002		69	男性	NF1	中等症	2023/04/09 10:11	2023/04/09 10:11	削除
03	11	000003		25	男性	NF1	軽症	2023/04/09 10:11	2023/04/09 10:11	削除
04	11	000004		38	女性	NF1	軽症	2023/04/09 10:11	2023/04/09 10:11	削除

図 1 NF1-SIP の登録画面

D. 考察

重症度を判定する患者登録システム NF1-SIP が稼動し、個人情報とは明かさず登録が可能となった。NF1-SIP を利用して、患者統計として重症度判定が妥当かの検討が行える準備が出来たといえる。また、専門的な診療のできる医のいない市町村での患者の重症度の判定のサポートも将来可能になると思われる。一般に全国の医療機関では NF1 患者の診療の経験が少なく、患者は知識に乏しい医療従事者の診療に不安や不満を持っていると考えられる。現在、画像解析による皮膚腫瘍の個数計数により重症度の判定をサポートできる機能の実装を行っている。今後実際の腫瘍数と正確性や身長、体重、撮影条件について精度を上げたソフトとして行きたい。問題点として、このデータベースを広報し、広く各地の医療機関から患者登録を促すホームページなどの案内を必要とすると思われる。

E. 結論

重症度を判定する患者登録システム NF1-SIP が稼動し、個人情報には明かさず登録が可能となった。今後、自動計数機能の実装と重症度の臨床疫学的な解析を行っていく予定である。

F. 健康危険情報

特記事項無し

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Koga M, Yoshida Y, Imafuku S. : Nutritional, muscular, and metabolic characteristics in patients with neurofibromatosis type 1. *J Dermatol.* doi:10.1111/1346-8138.13218, 2015
- 2) 今福信一、吉田雄一：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. 神経線維腫症候群に関する診療科横断的検討による科学的根拠に基づいた診療指針の確立 平成 26 年度総括・分担研究報告書：75-76, 2015
- 3) 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. *日レ病会誌* 6(1):64-67, 2015

2. 学会発表

- 1) 古賀文二、吉田雄一、今福信一：ワークショップ 神経線維腫症 1 型 (NF1) 患者における body mass index について：NF 患者は代謝がよい？ 第 67 回日本皮膚科学会西部支部学術大会 (10 月 17-18 日)
- 2) 古賀文二、今福信一：インターネットを用いた NF1 患者の神経線維腫の自動計数システムの構築. 神経線維腫症候群に関する診療科横断的検討による科学的根拠に基づいた診療指針の確立研究班 班会議 (11 月 27 日)
- 3) 古賀文二、吉田雄一、今福信一：神経線維腫症 1 型における BMI と血液生化学因子についての検討. 第 7 回日本レックリングハウゼン病学会学術大会 (11 月 29 日)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

臨床調査個人票の解析と治療指針

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) には多数の神経鞘腫や髄膜腫が発生する。これまでの解析で、患者の多くは聴力障害、顔面神経麻痺、嚥下障害、視力障害、歩行障害などに苦しみ、長期予後も不良である。そこで、治療の最適化として、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を基本的治療方針として、長期予後の改善をはかりたい。今年度は昨年度に続いて、2009 年～2013 年の全国臨床調査個人票に登録されていた 807 名について重症度や臨床経過に関係する因子を統計学的に解析した。神経症状のスコアは発症年齢が低いほど点数が高い傾向がみられた。経過中に臨床症状スコアが悪化することに関わる因子を多変量解析したところ、診断時の年齢が若い、頭蓋内髄膜腫があることが有為に関係していた。また、全国各地で NF2 患者を多く診療している 7 大学の代表者 10 名にお集まりいただき、これまでの研究の経緯、臨床調査個人票の解析結果、bevacizumab 治療成績、聴性脳幹インプラントの現状、新しい治療指針の検討などについて議論し、引き続き検討を重ねて新しい治療指針を確定し実践することとなった。

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。これまでの解析で、患者の多くは聴力障害、顔面神経麻痺、嚥下障害、視力障害、歩行障害などに苦しみ、長期予後も不良である。そこで、治療の最適化として、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を基本的治療方針として、長期予後の改善をはかりたい。

今年度は昨年度に続いて、臨床調査個人票の解析を進めて現状を確認すること、全国で NF2 を多く診療している施設の先生にお集まりいただき、これまでの経緯から今後の方針を検討することを目的とした。

B. 研究方法

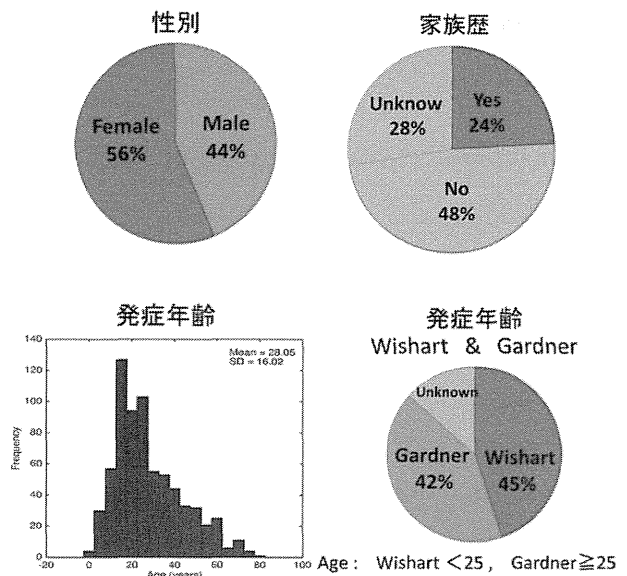
昨年度に調査した 2009 年～2013 年の全国臨床調査個人票に登録されていた 807 名について、重症度や臨床経過、これらに関係する臨床因子を統計学的に解析した。

また、全国各地で NF2 患者を多く診療している大学の代表者にお集まりいただき、治療指針や今後の方策について議論した。

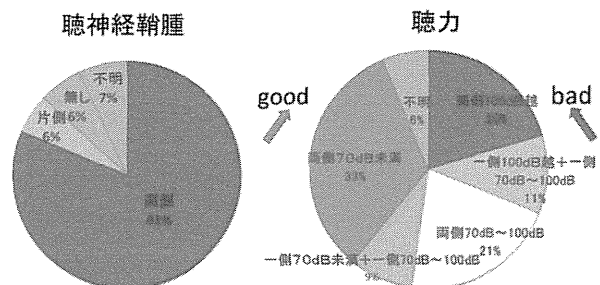
C. 研究結果

C-1. 臨床調査個人票の統計学的解析

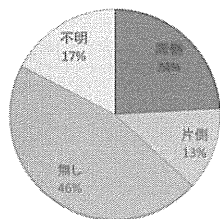
807 名の基礎データは昨年も報告したが、男性 352、女性 453 (未記入 2)、年齢は 1～80 歳 (平均 28 歳)、発症年齢は 25 歳未満の Wishart type が 362、25 歳以上の Gardner type が 338 (不明 107)、家族歴有りは 195、無しは 390、不明 112 (未記入 110) であった。



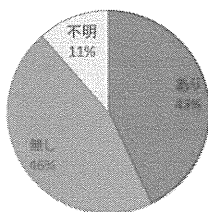
聴神経鞘腫は右が 683 名 (79%)、左 694 (80%)、両側 656 (75%) に、三叉神経鞘腫は右 264 (30%)、左 252 (29%)、両側 195 (22%) に、頭蓋内髄膜腫は 348 名 (43%)、脊髄神経鞘腫ありは 499 名 (62%) にみられた。



三叉神経鞘腫

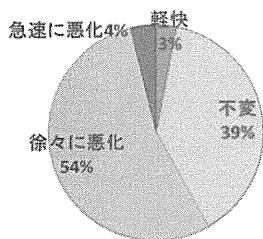


頭蓋内髄膜腫

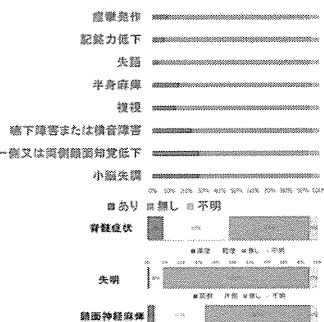


記載のあった258名で 腫瘍数は1~23個 (平均3.5、中央値2)個

最近の経過

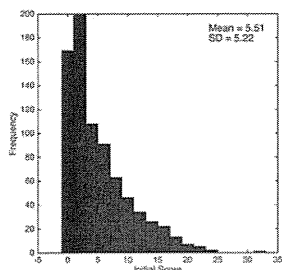


各臨床症状

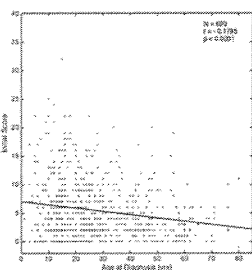


神経症状のスコア合計の分布と、発症年齢との関連を示す。スコアは0~3点が多く、発症年齢が低いほど点数が高い傾向がみられた。

臨床症状score合計と人数



score合計と発症年齢



臨床症状score悪化に関わる因子: 多変量解析

Category	Features	Reg Coeff	p-value
Clinical Features	1 Sex	n.a	n.a
	2 Age at Dx (yes)	-0.024	0.002
	Age (Wishart vs. Gardner)	n.a	n.a
	3 Family Hx	n.a	n.a
Oncological Features	4 Dx Criteria	n.a	n.a
	5 CN VIII NST	n.a	n.a
	6 CN V NST	n.a	n.a
	7 Intracranial meningiomas	0.617	0.033
	8 Spinal NST	n.a	n.a
	9 Treatment	n.a	n.a

Category	Features	Reg Coeff	p-value
Neurological Features	10 Hearing Loss	0.432	0.001
	11 Facial Paralysis	0.677	0.006
	12 Cerebellar Dysfunction	n.a	n.a
	13 Facial Parasthesia	n.a	n.a
	14 Dysphagia / Dysarthria	0.828	0.025
	15 Double Vision	n.a	n.a
	16 Vision Loss	1.738	0.000
	17 Hemiparesis	1.188	0.006
	18 Aphasia	n.a	n.a
	19 Memory Loss	n.a	n.a
	20 Tremor	n.a	n.a
	21 Spinal dysfunction	0.610	0.018
22 Initial Severity Score	-0.358	0.000	

最近の経過は、軽快 24、不変 305、徐々に悪化 424、急速に悪化 30、不明 4 (未記入 20) であり、58%は悪化していた。複数年に記載のあった 545 名について、経過中にスコア改善は 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。臨床症状スコアの悪化に関わる因子を多変量解析したところ、診断時の年齢が若い、頭蓋内髄膜腫があることが有為に関係していた。また、症状の中では聴力低下、顔面神経麻痺、嚥下構音障害、視力障害、半身麻痺、脊髄症状、スコアが低いことが悪化に関係していた。

C-2. 治療指針検討会

2015 年 10 月 15 日に、全国から 7 施設 10 名の先生にお集まりいただき、第一回の会議を行った (第二回は 2016 年 2 月 20 日に開催予定)。これまでの研究の経緯、臨床調査個人票の解析結果、bevacizumab 治療成績、聴性脳幹インプラントの現状、新しい治療指針の検討などについて議論し、今後の方針を議論した。その結果、引き続き検討を重ねて新しい治療指針を確定し実践することとなった。

D. 考察

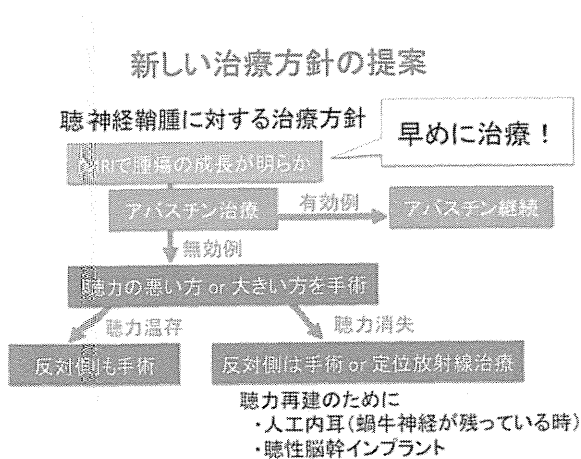
昨年に続いて解析した臨床調査個人票からは、NF2 の現状が明らかになった。昨年も触れたように、本邦では女性が男性より 1.3 倍多い、家族歴無しが有りの倍多いという特徴がある。聴神経鞘腫、三叉神経鞘腫、頭蓋内髄膜腫の頻度や聴力など神経症状については、過去の報告とほぼ同じであった。

臨床症状スコアについては、0 点 (重症度分類から指定難病から外れる) は 15%であったが、点数が低い方は症状が悪化しやすい傾向があり、NF2 には軽症例は存在しないと考えるべきであろう。また、発症年齢が低いほどスコアが高いことから、これまで知られていたように若年者が重症化する事実が明らかになった。

髄膜腫がある方が重症化しやすい事実は、これまでも臨床では経験している。髄膜腫を伴う例では merlin 遺伝子変異がより重症化しやすい異常であるためと考えられるが、今後の検討が必要である。

新しい治療方針では、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している。また、新しい治療として、bevacizumab 治療や聴性脳幹インプラントの保険収載を目指して検討を進める予定である。そのための全国的施設ネットワークを作ることも行った。これら新しい治療指針による長期成績を将来にわたって調査し、今回の調査結果と比較して、新しい治療指針

の有効性を証明したい。



E. 結論

昨年度に続いて、2009年～2013年の全国臨床調査個人票807名について解析した。神経症状のスコアは発症年齢が低いほど点数が高く。臨床症状スコア悪化には診断時若年者、頭蓋内髄膜腫の存在、臨床症状（聴力低下、顔面神経麻痺、嚙下構音障害、視力障害、半身麻痺、脊髄症状）、スコアが低いことが関係していた。今後も全国の主要施設と協力して、早期に成長腫瘍を治療するという新しい治療指針を実践し、bevacizumab治療や聴性脳幹インプラント手術の普及をはかりたい。

F. 研究発表

1. 論文発表

齋藤 清、市川優寛、佐久間潤. Neurofibromatosis type 2 (神経線維腫症2型): 日本臨床増刊号 家族性腫瘍学 家族性腫瘍の最新研究動向. 日本臨床社, 大阪, pp206-210, 2015

齋藤 清、市川優寛、佐久間潤. 神経線維腫症 II 型. Clinical Neuroscience 33: 455-458, 2015

2. 学会発表

齋藤 清ら、NF2 に対する治療方針の提案. 第31回白馬脳神経外科セミナー, 志賀高原, 2/6-7, 2015

岩楯兼尚、齋藤 清ら、日本国内における神経線維腫症2型の現状: 臨床調査個人票の解析から. 第20回日本脳腫瘍の外科学会, 名古屋, 9/25-26, 2015

齋藤 清ら、神経線維腫症2型に対する治療方針の提案. 日本脳神経外科学会第74回学術総会, 札幌, 10/14-16, 2015

Oda K, Furukawa Y, Saito K: A case of spinal epidural AVF associated with neurofibromatosis type 1. Skull Basecon 2015, Bangalore, India, 10/8-11, 2015

G. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

結節性硬化症の診療に関する研究

研究分担者 水口 雅 東京大学大学院医学系研究科発達医科学教授

研究要旨

結節性硬化症(tuberous sclerosis complex, 以下 TSC)患者の約 10%に上衣下巨細胞性星細胞腫(subependymal giant cell astrocytoma, 以下 SEGA)が発生する。SEGAは増大すると頭蓋内圧亢進症状を呈し、TSC患者の主要な死因のひとつである。SEGA治療の主なオプションは外科手術(摘出、ときにVPシャント)と薬物治療(mTOR阻害薬)であり、放射線治療(ガンマナイフ)の適応となる患者は少ない。外科手術と薬物治療にはそれぞれの長所、短所がある。

2012年にmTOR阻害薬everolimusがTSCに合併するSEGAに対する保険適応を得たことにより、日本におけるSEGAの治療体系は大きく変貌しつつある。新しい診療ガイドラインが必要となった。関係する国内の諸学会(日本脳腫瘍学会、日本TSC学会、日本小児神経学会)は共同してSEGA診療ガイドラインの作成に着手した。2015年初め、脳腫瘍学会脳腫瘍ガイドライン作成委員会の下部にSEGAワーキンググループが組織され、SEGA診療ガイドラインの策定を進めている。

A. 研究目的

結節性硬化症(tuberous sclerosis complex, 以下 TSC)の治療は今世紀に入って大きく変貌した。2008年頃からmTOR阻害薬であるsirolimus(rapamycin)やeverolimusにTSCに合併する脳・腎臓の腫瘍を縮小させる効果があることを報告する高インパクトの論文が相次いで刊行された。複数の臨床研究と治験を経てeverolimusは欧米諸国で治療薬として認可された。日本でも2012年にはeverolimusが脳腫瘍(上衣下巨細胞性星細胞腫 subependymal giant cell astrocytoma, 以下 SEGA)と腎臓腫瘍(血管筋脂肪腫 angiomyolipoma, 以下 AML)に対して、2014年にはsirolimusが肺腫瘍(リンパ脈管平滑筋腫症 lymphangiomyomatosis, 以下 LAM)に対して、認可された。臨床研究ないし治験の過程で、mTOR阻害薬にはてんかん、自閉症など腫瘍以外の脳症状を改善させる効果もあることが判明した(水口: 脳と発達 2015;47:106)。現在てんかん発作の抑制を主要なアウトカムとする治験が進められている。

本年度の研究ではSEGAの診療ガイドライン策定に向け、従来の知見を整理し、今後の方向性を展望した。

B. 研究方法

TSCにともなうSEGAに関する最近の論文や学会発表をレビューして、治療に関する問題点をまと

めた。

日本脳腫瘍学会が診療ガイドライン策定を目的として立ち上げたSEGAワーキンググループに日本小児神経学会を代表する委員として参画した。

(倫理面への配慮)

SEGAワーキンググループ委員就任にあたって、脳腫瘍学会脳腫瘍ガイドライン作成委員会に対して利益相反の開示を行った。

C. 研究結果

1. SEGAの治療:mTOR阻害薬導入による変化

上衣下巨細胞性星細胞腫(SEGA)はTSC患者の約10%に生じる良性腫瘍で、Monro孔付近の側脳室壁に好発する。発症年齢は学童期をピークとするが、胎児期から青年期(25歳まで)に及ぶ。1ないし数個が発生して緩徐進行性に増大し、やがてMonro孔を通る脳脊髄液の流れを妨げて、水頭症をきたす。臨床的に、初期は無症状であるが、増大すると周囲の脳組織の圧迫や頭蓋内圧亢進による神経症状、例えば運動・知的機能の脱落、視力の低下、てんかん発作の増加、行動の変化などを表す。

SEGAに対する治療法のうち、治癒を期待できる方法は手術的な切除のみであり、原則として治療の第一選択は手術である。アプローチには経皮質的、経脳梁的、内視鏡的の3とおりがあり、どれを選択するかは施設や患者により異なる。SEGAは

脳の深部にあり、出血しやすく、手術は易しくない。手術の成績には施設間で大きな差がある。術後の合併症には運動麻痺、出血、水頭症、知的退行などがあり、各々の率が数%～20%に及ぶ(Berhouma et al: World J Pediatr 2010;6:103)。再手術が必要となる例も少なくない。手術適応のない、あるいは遺残腫瘍のある症例に対し定位放射線治療(ガンマナイフ)が施行されることもある。

近年、mTOR 阻害薬による化学療法が実用的となり、SEGA の治療に有力な選択肢が加わった。第3相治験(二重盲検プラセボ対照ランダム化並行群間比較試験)では、投与開始後24週の時点で実薬(everolimus)群では対照群に比し有意な腫瘍縮小効果が確認された(Franz et al: Lancet 2013;381:125)。症例による差はあるものの、平均的には開始後3月で腫瘍は数十%縮小し、6月以降は横ばいになる例が多い。消失はしない。投与を続けていれば多くの例で数年間にわたり縮んだ状態が続くが(Franz DNet al: Lancet Oncol 2014;15: 1513)、投与を中止すると多くの例で再び増大する。SEGA 以外の副次的な効果として、てんかん発作の減少、行動異常の軽減、顔面血管線維腫や腎 AML の縮小、肺 LAM の改善などが観察されている。副作用のうち口内炎ないし口腔内潰瘍はほぼ100%に生じるが、年単位で投与を続けていると徐々に率が下がる。高脂血症と月経異常も10%以上で見られる。他には感染症の頻発ないし重症化する例が散見された。基本的には長期間、治療を継続することになるが、5～10年以上経過した後のデータは現在のところないので、先の見通しが立たない。

2. 日本における SEGA ガイドライン策定

TSC に合併した SEGA の診療ガイドラインのため、SEGA ワーキンググループが2015年始めに組織された。同年中に SCOPE を作成し、日本脳腫瘍学会ガイドライン作成委員会の承認を得た。画像診断、手術、薬物療法、放射線治療の4チームに分かれて、システマティックレビューを行い、構造化抄録をまとめた。2015年度末の段階で、策定作業が進行中であり、1～2年以内に完成、公表される見込みである。

D. 考察

mTOR 阻害薬の参入により、SEGA 治療のプロトコールは複雑化した(図)。とりわけ手術か化学療法かの選択にあたっては、患者の神経症状の有無、SEGA の数、大きさ、局在、浸潤に加えて全身状態、合併する他の症状、家族の希望、治療の費用、医療機関の経験と技術などさまざまな因子が考慮されることになる。

手術の利点として(1)全摘された SEGA は通常、

再発しない。ただし全摘後でも10～20%の患者は脳室腹腔短絡術(VP シヤント)を要するという。(2)年少で摘出を受けた患者の長期予後は良い。(3)経時的に画像検査していれば、増大する腫瘍が症候化する前に摘出できると期待される。手術の欠点として(1)大きな SEGA では樹地中の全身管理や全摘が困難である。不完全な摘除は再発につながる。(2)摘出は脳の皮質や白質に傷害を与えうる。(3)頭蓋内圧亢進をとまなう症候性の小児患者では、大きな合併症も生じうる。

mTOR 阻害薬の利点として(1)非侵襲的である。SEGA の体積は有意に減少する。(2)付随的な効果を期待できる。すなわち顔面血管線維腫や腎 AML の縮小、肺 LAM の改善、てんかん発作の減少などである。自閉症症状の改善も見られる。mTOR 阻害薬の欠点として(1)口内炎、間質性肺炎、無月経、免疫抑制、高脂血症など多彩な副作用がある。定期的な薬物モニターを要する。(2)休薬すると腫瘍はしばしば再増大する。(3)長期にわたる服薬が必要となる。いつまで服薬するかを目処が立たない。(4)医療費が高額となる。

E. 結論

TSC 治療における mTOR 阻害薬の導入は、SEGA の診療体系にも大きな変革をもたらしつつある。現在、日本における SEGA 診療のガイドラインが策定されつつある。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 水口雅. 結節性硬化症の中樞神経症状と治療. 脳と発達 2015; 47(2): 106-111.

2) 水口雅. 結節性硬化症. Clinical Neuroscience 2015; 33(4): 459-462.

2. 学会発表

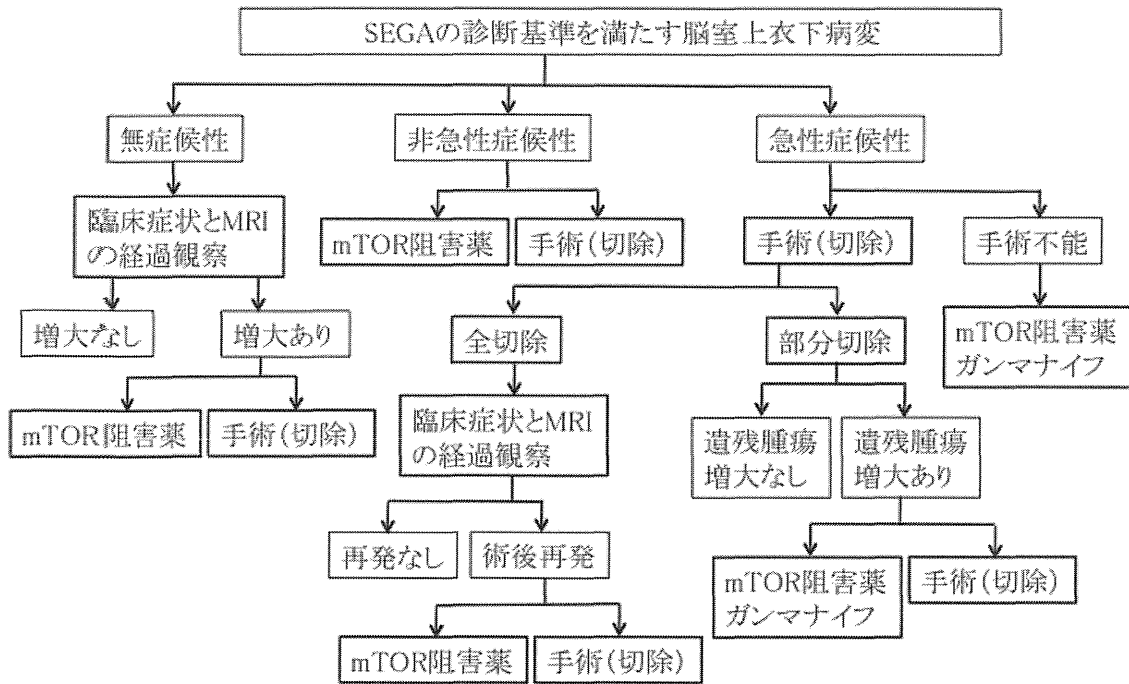
1) 水口雅. 結節性硬化症—治療の進歩—. 第118回日本小児科学会学術集会、大阪、2015年4月19日

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他
いずれもなし。

図 上衣下巨細胞性星細胞腫(SEGA)治療のフローチャート



結節性硬化症の最近の特徴、問題点、実態の解明に関する研究

研究分担者 金田眞理 大阪大学医学部皮膚科講師

研究要旨

結節性硬化（TSC）は1990年代に原因遺伝子が、2000年代にはいって基礎的な病態が解明され、2010年頃からはその病態に基づいた新規の治療法が開発されるなど、急速な変化を遂げている疾患の1つである。しかしながら本邦においては、全国レベルの患者数の調査すら行われていないのが現状で、早期の現状把握が求められている。一方、本症は全年齢にわたって認められる全身の疾患で、かつその程度や侵襲器官も様々で、現状把握が難解な疾患の1つである。幸い大阪大学医学部皮膚科の遺伝病外来では、250人近い結節性硬化症の患者をフォローしており、年代や病状も様々で、TSC患者のコフォートの1つとして本症の現状の解析に寄与できると考えた。そこで倫理委員会の許可を得た上で、過去10年間、当科でフォロー中の患者の臨床データを解析し、現状把握を試みた。結果的には、古くからの報告に比して、てんかんやいわゆる精神発達遅滞などの神経症状の占める割合が減少し、かわって腎病変やLAMなどの呼吸器病変の死因に占める割合が増加している事が判明した。さらに、皮膚病変に関しては、精神発達遅滞が重度な患者に高頻度に重症な顔面の血管線維腫が認められ、そのような患者は良い治療法がなく放置されている傾向があることもわかってきた。

A. 研究目的

結節性硬化症は1990年代に原因遺伝子が、2000年代にはいって基礎的な病態が解明され、2010年頃からはその病態に基づいた新規の治療法が開発されるなど、急速な変化を遂げている疾患の1つである。しかしながら、本邦においては、その全体数の調査すら、行われていないのが現状で、早期の現状把握の必要性が言われている。そこで、本邦における結節性硬化症の現状の解明を目指した。

B. 研究方法

結節性硬化症は全年齢にわたって認められる全身の疾患で、かつその程度や侵襲器官も様々で、全国レベルの現状把握が難解な疾患の1つである。幸い大阪大学医学部皮膚科の遺伝病外来では、20年以上前から結節性硬化症の患者をフォローしており、現在250人近い患者が通院している。患者の年代や病状も様々で、TSC患者の1つのコフォートとして解析するには最適な集団である。そこで、2001-2011年の間大阪大学医学部皮膚科の遺伝病外来でフォロー中の結節性硬化症患者で長期間フォローを行い、臨床データがそろっている患者を対象として、各症状の割合程度、治療法などについて解析を試みた。

（倫理面への配慮）

本試験は大阪大学医学部附属病院倫理委員会承認された後ろ向き研究として施行した。

C. 研究結果

166人中女性96人男性70人で、48%の患者が20歳未満で、52%の患者が20歳以上、さらに20%の患者が50歳以上であった。神経症状に関しては、てんかんの既往が全く無い患者が37%、逆に難治性てんかんの患者が20%で、過去にてんかんの既往があるかもしくは現在抗てんかん薬を服用中の患者が67%であった。また、脳CTやMRIで上衣下結節を認めた患者が75%、上衣下巨細胞性星細胞腫（SEGA）を認めた患者が2%であった。皮膚症状に関しては、診断基準の大症状に示されている血管線維腫、全額や頭部の局面、白斑、爪線維腫、シャグリンパッチなどの症状が全くない患者は1%であった。腎症状に関しては腎血管筋脂肪腫を有するものが61%、腎嚢腫を有する患者が28%、腎血管筋脂肪腫と腎嚢腫の両方を有する患者が18%であった。さらに肺症状に関しては、CTでMMPHを指摘された患者が72%、LAMを指摘された患者が31%、このうちLAMとMMPHの両方を有していた患者は31%であった。MMPHは発症頻度に男女差はなかったが、LAMは大部分が女性でLAMの疑いを指摘された男性患者は2人のみであった。またCT像によるLAMの変化は、数は少ないが、10代前半からでも認められた。さらにこの若年でLAMが認められた患者では腎の血管筋脂肪腫が大きく重症であった。年齢別の変化では、白斑と精神神経症状は年齢増加に伴いその頻度が減少し、逆に腎血

管筋脂肪腫は年齢増加とともに増加した。しかしながら腎囊腫は、年齢による変化は認められなかった。皮膚症状は、白斑以外は年齢が長ずるに従ってその頻度が増加していた。

重症の顔面血管線維腫を有する患者は全例重度の精神発達遅滞を有していた。それに対して、精神発達遅滞がない、あるいは軽度の患者では重度の顔面の血管線維腫は認められなかった。さらに顔面の血管線維腫の治療に関しては、重度の顔面血管線維腫の患者は、全身麻酔で手術的治療を行う以外に方法がなく、放置されていた。さらに、最近2年間で死亡患者5人のうち1人は事故が原因であったが、残りの4人は原因としてLAMの関与が考えられた。一方腎血管筋脂肪腫の破裂による死亡はなかった。また大きな子宮筋腫の摘出で、組織学的にPEComaと診断できた患者が2人いた。この患者はいずれもLAMを有していた。

D. 考察

以上より、頻度が増加している症状は、年齢増加に伴って増える症状であり、最近の本症患者数の増加と考え合わせると、乳児期や小児期に神経症状を呈さずに、大人になって初めて皮膚、呼吸器、腎の病変で皮膚科や、泌尿器科、呼吸器内科で診断される患者が増加してきていることが推察された。また本症では以前より、子宮筋腫の頻度が高いといわれているが、組織検査をしないでPEComaの確定診断をすることは難しく、子宮のPEComaとTSC、あるいはTSC-LAMとの関係を論じるのは困難であった。さらに結節性硬化症の死亡原因として腎血管筋脂肪腫よりもLAMによる患者が増えていた。

E. 結論

最近の結節性硬化症はその臨床症状の頻度が一昔前とはかわってきており、さらに、新しい治療法の出現や医療制度の変化に伴って、臨床症状の頻度や問題点も変化しつつある。従って、本症の問題点を引き続き調べて対応していく必要があると思われる。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Toshiro Nishida, Masahiko Tsujimoto, Tsuyoshi Takahashi, Seiichi Hirota, Jean-Yves Blay, Mari Wataya-Kaneda Gastrointestinal stromal tumors in Japanese patients with neurofibromatosis type I. Journal of Gastroenterology. 2015 ; In press

2. Mari Tanaka, Haruhiko Hirata, Mari Wataya-Kaneda, Ichiro Katayama, Mitsuhiro Yoshida. Lymphangiomyomatosis and Multifocal Micronodular Pneumocyte Hyperplasia in Japanese Patients with Tuberous Sclerosis Complex. Respiratory Investigation. 2015 ; in press.
3. Wataya-Kaneda M: Mammalian target of rapamycin and tuberous sclerosis complex. J Dermatol Sci. 2015;79(2):93-100.
4. Tanaka M, Yang L, Wataya-Kaneda M, Suzuki T, Okamura K, Hozumi Y, Yang F, Katayama I: Case of Hermansky-Pudlak syndrome 1 in a Japanese infant. J Dermatol. 2015;42(9):906-7.
5. Okamura K, Abe Y, Fukai K, Tsuruta D, Suga Y, Nakamura M, Funasaka Y, Oka M, Suzuki N, Wataya-Kaneda M, Seishima M, Hozumi Y, Kawaguchi M, Suzuki T: Mutation analyses of patients with dyschromatosis symmetrica hereditaria: Ten novel mutations of the ADAR1 gene. J Dermatol Sci. 2015;79(1):88-90.
6. Wataya-Kaneda M, Tanaka M, Yang L, Yang F, Tsuruta D, Nakamura A, Matsumoto S, Hamasaki T, Tanemura A, Katayama I: Clinical and Histologic Analysis of the Efficacy of Topical Rapamycin Therapy Against Hypomelanotic Macules in Tuberous Sclerosis Complex. JAMA Dermatol. 2015; 151(7):722-30.
7. Yang L, Yang F, Wataya-Kaneda M, Tanemura A, Tsuruta D, Katayama I: 4-(4-hydroxyphenyl)-2-butanol (rhododendrol) activates the autophagy-lysosome pathway in melanocytes: insights into the mechanisms of rhododendrol-induced leukoderma. J Dermatol Sci. 2015; 77(3):182-5.
8. Tanemura A, Yang L, Yang F, Nagata Y, Wataya-Kaneda M, Fukai K, Tsuruta D, Ohe R, Yamakawa M, Suzuki T, Katayama I: An immune pathological and ultrastructural skin analysis for rhododendrol-induced leukoderma patients. J Dermatol Sci. 2015; 77(3):185-8.
9. Ryouhei Ishii, Mari Wataya-Kaneda, Leonides Canuet, Norio Nonomura, Yasutomo Nakai Masatoshi Takeda Everolimus improves behavioral defects in a patient with autism associated with tuberous sclerosis: a case report. Neuropsychiatric Electrophysiology 2015;1:6 DOI 10.1186/s40810-015-0004-x.

10. Koguchi-Yoshioka H, Wataya-Kaneda M, Nakano H, Tanemura A, Akasaka E, Sawamura D, Katayama I: Severe scoliosis associated with the WNT10A mutation. *J Dermatol*.2015; 42(3):322-3.
11. Koguchi-Yoshioka H, Wataya-Kaneda M, Yutani M, Murota H, Nakano H, Sawamura D, Katayama I: Atopic diathesis in hypohidrotic/anhidrotic ectodermal dysplasia. *Acta Derm Venereol*.2015;95(4):476-9.
12. Koguchi-Yoshioka H, Wataya-Kaneda M, Yutani M, Nakano H, Sawamura D, Katayama I: Partial anhidrosis demonstrated by Q-SART in a patient with a novel mutation in the EDARADD gene *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015 Jul;29(7):1443-4
2. 学会発表
 1. 結節性硬化症 up date:基礎と臨床 金田眞理 第113回日本皮膚科学会総会 2015
 2. mTOR inhibitors for treatment of tuberous sclerosis Mari Wataya-Kaneda 2015WCD Vancouver 2015.6.8-13
 3. 希少難治性疾患 結節性硬化症 金田眞理 中部 神戸 2015.10.30
 4. Topical mTOR inhibitors for tuberous sclerosis. Mari Wataya-Kaneda. International Symposium on Intractable Skin Diseases: Current Advances and Medical Innovations Okayam 2015.12.13
 5. Silencing of tuberous sclerosis complex (TSC) 2 via siRNA causes reduction of autophagy and impairment of melanogenesis in cultured human skin epidermal melanocytes: implication for a potential mechanism of hypopigmented macules in tuberous sclerosis complex. Lingli Yang, Mari Wataya-Kaneda, Mari Tanaka, Fei Yang, Atsushi Tanemura, Chiharu Tateishi, Daisuke Tsuruta, Masamitsu Ishi, Ichiro Katayama. 2015WCD Vancouver 2015.6.8-13
 6. Diminishing sweating in patients with tuberous sclerosis and the relationship to mTOR signaling pathway. Fei Yaung Mari Wataya-Kaneda, Lingli Yang, Ichiro Katayama. The 40th annual meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology 2015.12.11-13
 7. Disruption of the autophagy^lysosome pathway is involved in hypopigmented macules in patients with tuberous sclerosis complex. Lingli Yang, Fei Yaung Mari Wataya-Kaneda, Ichiro Katayama. The 40th annual meeting of the Japanese

Society for Investigative Dermatology
2015.12.11-13

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

①特願 2015-059041発明の名称：発明の名称：ラパマイシンおよびその誘導体を含有する神経線維腫症1型治療用外用剤

②PCT/JP2014/131788: ラパマイシンおよびその誘導体を含有する発汗抑制剤

神経皮膚症候群の重症度分類に関する検討

研究分担者 須賀 万智（東京慈恵会医科大学 環境保健医学講座 准教授）

研究要旨：本研究班は、神経皮膚症候群を構成する4疾患について、診断基準と重症度分類の策定（改定）を進めている。今後、疫学調査を行い、将来的には、海外との比較が必要になると考えられることから、本研究では、対象4疾患の重症度に係る研究報告を調べ、各疾患の重症度が海外の研究でどのように評価されているかをまとめた。重症度の評価方法は研究ごとに異なり、それぞれの方法の妥当性は不明であった。何を以て“重症”とするかを見極めて、評価の目的に対応した適切な方法を確立する必要がある。

A. 研究目的

本研究班は、神経皮膚症候群を構成する4疾患（神経線維腫症1型、神経線維腫症2型、結節性硬化症、色素性乾皮症）について、診断基準と重症度分類の策定（改定）に取り組み、診療指針の整備に資することをおもな目的とする。昨年度、策定（改定）した診断基準と重症度分類に基づき、疫学調査を行い、現状を把握すること、さらに、将来的には、海外と比較し、日本の患者の特徴を明らかにすることが求められる。

本研究では、対象4疾患の重症度に係る研究報告を調べ、各疾患の重症度が海外の研究でどのように評価されているかをまとめた。

B. 研究方法

医学文献データベースPubMedを用いて、対象4疾患の重症度に係る最近10年間の研究報告を調べた。キーワードは各疾患名（MeSH Major Topic）とseverity（all fields）を組み合わせ、言語は英語に限定した。

C. 研究結果

神経線維腫症1型 neurofibromatosis type 1 に関して、キーワード検索で43件見つかり、そのうち抄録から該当したのは

15件だった。表1に概要を示した。15件とも疾患に特異的な尺度を使用しており、最も多かったのは Riccardi severity scale であった。

神経線維腫症2型 neurofibromatosis type 2 に関して、キーワード検索で10件見つかり、そのうち抄録から該当したのは1件だった。表2に概要を示した。疾患に特異的な尺度は見あたらなかった。

結節性硬化症 tuberous sclerosis に関して、キーワード検索で55件見つかり、そのうち抄録から該当したのは2件だった。表3に概要を示した。どちらも神経症状に特化した尺度を使用していた。

色素性乾皮症 xeroderma pigmentosum に関して、キーワード検索で14件見つかり、そのうち抄録から該当したものはなかった。

D. 考察

神経皮膚症候群を構成する4疾患について、文献レビューを行い、海外の重症度の評価方法をまとめた。神経線維腫症1型は、他に比べ、研究報告件数が多く、おもに Riccardi severity scale が使用されていた。しかし、総じて、重症度の評価方法は研究ごとに異なり、それぞれの方法の妥当性は不明であった。

表 1 神経線維腫症 1 型の重症度に係る最近 10 年間の研究報告

筆頭著者, 発表年	対象	重症度	評価方法	文献
Plasschaert, 2014	小児	Children Social Behavior Questionnaire (Lutejin, 2002)	質問紙 (親)	1
Granström, 2014	成人	1. Riccardi severity scale (Riccardi, 1992) 2. Perceived disease visibility : 外見に関する 4 項目の合計点	質問紙 (本人)	2
Garg, 2013	小児	Riccardi severity scale (Riccardi, 1992)	カルテ情報	3
Walsh, 2013	小児	NIH 診断基準の該当項目数	カルテ情報	4
Garg, 2013	小児	Riccardi severity scale (Riccardi, 1992)	カルテ情報	5
Hummelvoll, 2013	成人	Severity grading scale (Huson, 1989)	医師による評価	6
Pasini, 2012	小児	1. Riccardi severity scale (Riccardi, 1992) 2. Visibility rating scale (Ablon, 1996)	カルテ情報	7
Martin, 2012	小児	診断所見 17 個の該当項目数	カルテ情報	8
Cosyns, 2012	成人	Riccardi severity scale (Riccardi, 1992)	医師による評価	9
Boley, 2009	成人	Neurocutaneous severity : 神経線維腫とカフエオレ斑の個数	医師による評価	10
Krab, 2009	小児	Child Health Questionnaire (Landgraf, 1996)	質問紙 (親、本人)	11
Krab, 2008	小児	Riccardi severity scale (Riccardi, 1992)	医師による評価	12
Oostenbrink, 2007	乳児	Infant/Toddler Quality of Life Questionnaire (Landgraf, 1994)	質問紙 (親)	13
Barton, 2007	小児	Riccardi severity scale (Riccardi, 1992)	医師による評価	14
Ribeiro, 2007	成人	Riccardi severity scale (Riccardi, 1992)	医師による評価	15

表 2 神経線維腫症 2 型の重症度に係る最近 10 年間の研究報告

筆頭著者, 発表年	対象	重症度	評価方法	文献
Neary, 2010	成人	MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36)	質問紙 (本人)	16

表 3 結節性硬化症の重症度に係る最近 10 年間の研究報告

筆頭著者, 発表年	対象	重症度	評価方法	文献
Wong, 2013	小児 成人	Neurologic severity : 発達障害、癲癇、自閉症、精神神経障害の合計点	医師による評価	17
Chou, 2008	小児	Neurological severity : 発達遅延・精神遅滞、癲癇、自閉症の合計点	カルテ情報	18