

神経皮膚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

研究分担者 錦織 千佳子 神戸大学大学院医学研究科内科系講座皮膚科学分野教授

研究要旨

神経線維腫症1型（NF1）、神経線維腫症2型（NF2）、結節性硬化症（TSC）および色素性乾皮症（XP）はいずれの疾患も他臓器に病変がおよび、診療科横断的なアプローチが必要となる。次第に症状は進行するために、適切な診療ガイドライン策定への社会的要請は強い。本年度はNF1・NF2については日常診療の現場での一助になるよう、クリニカルクエスチョンを含む診療ガイドラインの改訂版を作成した。小児NF1の症状の評価、脊髄腫瘍の頻度など、実質的な重症度分類に沿った正確な診断のために必要な情報を診療科横断的に討議しガイドラインの改訂版に盛り込んだ。TSCについては、近年明らかとなったシグナル伝達病としての本疾患に対する治療法の変遷、重症度と薬剤使用についての基準も加味した診療ガイドラインの改訂と改訂を行なった。XPについては、昨年策定した患診療指針の周知をはかるとともに、重症度スケールを用いた臨床評価を進めている。我が国におけるXPの現況を知るために患者が集積する神戸大学内での患者登録システムへの入力を進めた。平成28年11月から新たに本研究班に加わった遺伝性プロトポルフィリン症については、診断上必須である遺伝子診断の充実を図り、合わせて、血中のポルフィリン値の測定との関連性についても検討した。

A. 研究目的

神経皮膚症候群は神経と皮膚に病変を生ずる難病で、神経線維腫症1型（NF1）、神経線維腫症2型（NF2）、結節性硬化症（TSC）、色素性乾皮症（XP）が含まれるが、何れの疾患も多臓器病変であり、整容上の問題、機能障害、生命の危機などの多様性がある。NF1・NF2・TSCについては近年の病態解明の結果、シグナル伝達病という新しい概念で捉えられつつあり、その経路を制御する薬物治療の出現や、遺伝子診断技術の進歩など新知見が増え、診療科横断的な診療体制の必要性が一層増しており、その実態に応じた早期の診療ガイドラインの改定が望まれていた。XPについては昨年策定した診療ガイドラインの普及と啓発活動の充実、症例の集積も情報の集積をめざした。さらに、平成27年度に遺伝性ポルフィリン症が指定難病に制定されたことから、本年11月からポルフィリン症が神経皮膚症候群の中の一つに加えられたが、遺伝子診断が確定診断に必須となっているため新規症例ならびに診断未確定例を収集し、遺伝子変異の性状と臨床症状との関連を検討することが喫緊の課題と考えた。

本疾患群は現時点で根治療法はなく、患者・家

族の新治療法の開発に対する要望や社会的要請は強いので、本研究により患者の治療、ケア、QOLの改善に寄与する全国的な診療体制を築くことをめざした。

研究分担者

佐谷秀行（慶應義塾大学）
倉持 朗（埼玉医科大学）
太田有史（東京慈恵会医科大学）
筑田博隆（群馬大学）
古村南夫（福岡歯科大学）
吉田雄一（鳥取大学）
松尾宗明（佐賀大学）
舟崎裕記（東京慈恵会医科大学）
今福信一（福岡大学）
齋藤 清（福島県立医科大学）
水口 雅（東京大学）
金田眞理（大阪大学）
須賀万智（東京慈恵会医科大学）
森脇真一（大阪医科大学）
林 雅晴（東京都医学総合研究所）
上田健博（神戸大学）
中野英司（神戸大学）
中野 創（弘前大学）
竹谷 茂（関西医科大学）

B. 研究方法と結果

倉持が 30 年間 NF1 の診療を続けてきた中で、筆者が手術を行ってきた症例、画像診断を行った症例、従来報告されることの無かった rare case と考えられる症例を、検討した。その中で新たに知ることのできた事実や問題点、十分な根拠をもって有用性が認識できた対応上の工夫、有用な画像診断法を、今回まとめた。

太田は 217 人中 188 人 (86.8%) の病因と考えられる変異は次のとおりである。すなわち、frameshift 変異: 70 人 (37.6%)、nonsense 変異: 62 人 (33.3%)、splicing 変異: 20 人 (10.8%)、大きな欠失: 23 人 (12.4%) (内、全遺伝子欠失: 13 人 (7%)、数エクソン欠失: 10 人 (5.4%))、missense 変異: 11 人 (5.9%) であった。既報告と同様に NF1 遺伝子変異に hot spot はなかった。NF1 遺伝子のタイプと 17 の臨床症状について相関を検討したが、明らかな関連性は見出せなかった。例外は、全遺伝子欠失をもつ症例である。全遺伝子欠失をきたした症例は、臨床症状から二つのグループが含まれていることが示唆された。そのひとつが、dysmorphic な顔貌、比較的高身長 (日本人レックリングハウゼン病患者の平均身長と比較して) や神経線維腫が多数生じているグループ。もうひとつがモザイクのグループである。Post-zygotic mosaic での発症のため生じる臨床症状は比較的軽い傾向があることが明らかとなった。

筑田は DPC データベースを用いて脊髄腫瘍切除患者 5,482 名の入院中の術後合併症と 90 日以内の再入院のリスク因子を調査した。多変量解析の結果、神経線維腫症 1 型は脊髄腫瘍切除術後の 90 日以内再入院のリスク因子であった。統計解析を終了し、論文投稿中である。

古村は Q スイッチレーザー治療のカフェオレ斑に対する有用性と問題点について、まず本年度の前半に、国内の専門家から意見 (エキスパートオピニオン) を収集し、本年度の後半には、実際の治療症例に対する効果なども参考にして有用性を評価し、カフェオレ斑のレーザー治療の問題点を明らかにし、それらの結果も診療ガイドラインに反映させた。

吉田は H26 年より研究班の班員、研究協力者により構成されるメンバーで定期的に審議を行い、新重症度分類に関する検討 (H26)、治療に関するエビデンスに基づいた CQ の作成 (H27) を行ってきたが、H28 年度 (今年度) は各分野の専門家と綿密に連携し、最終的に NF1 診療ガイドラインの改定委員会の委員長として、改定版作成の取りまとめを行った。

松尾は小児の NF1 患者を対象に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 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。協力施設に対し二次調査票を郵送し、145 通 (25.7%) の回答があった。その後、結果の集計、解析を行った。調査において、知的障害 13.2%、学習障害を含む広義の知的な問題のため特別支援の必要な患児は 42.9%、注意欠如多動症 (ADHD) は 38.4%、自閉スペクトラム症 (ASD) は 20.2% と高率であった。それぞれの合併も多く、ADHD と ASD の合併は 18.9%、ASD と知的な問題の合併は 16.2%、ADHD と知的な問題の合併は 22.5%、3 つの状態全ての合併は 14.4% であった。頭痛の訴えも多く、5 歳以上の約半数 49.6% で頭痛の訴えがあり、その約半数の 25.2% で偏頭痛が疑われた。その他の中枢神経合併症は、てんかん 13.2%、視神経膠腫 7.6%、脳腫瘍 3.4%、脳血管障害 4.1%、水頭症 1.4% であった。それらの結果を踏まえて診療ガイドラインの改訂版に反映させた。

舟崎は Clinical Question: 神経線維種症に伴う下腿偽関節症に外科的手術は有効か、の作成にあたり、文献的検討を行った。PubMed で、key word を neurofibromatosis type 1 とし、保存療法、髄内釘、血管柄付骨移植、イリザロフ法の治療成績に関する 2000 年以降の文献を抽出し、NF1 の診療ガイドライン改定版の作成に反映させた。

今福は「デジタル画像とソフトウェアを用いた NF1 患者の神経線維腫の重症度判定システムの構築をめざしてきた。指定難病の申請には、神経線維腫 (NF) の数を計測しなければならないが、煩雑で計測者によってばらつきが出る可能性がある。このような背景の下、我々はインターネットを用いた NF1-severity index provider system (NF1-SIP) という自動計測システムを提案した。本システムは民間ソフトウェア会社と共同制作し、背部の臨床写真を用いて瞬時に NF の数を計測する。すでに昨年までに実際の臨床写真を用いて検討を行い、模擬のインターネット site を作成し、概ね確立できたが、NF の個数を測定する際の認識率、部位別精度がどの程度なのかなど課題が残ったため、平成 28 年度では、これらの課題について追加検討を行った。その結果、顔面症例は、目視と NF1SIP の計測に大きな差があった。背部症例は、目視と NF1SIP の計測が近似している症例が多かった。さらにこの背部の写真の中で近似していたものとそうでないものを解析し、条件について検討を行った。背部は顔面と異なり二次元的構造 (面) であり、少し肩甲骨を引いた姿勢で周囲に衣類など入れず、余白を減らすという条件を整えると比較的正確に計測できた。どちらの部位においても解像度の低い写真では、認識率が低下していることが分かった。

齋藤は NF2 の疫学調査（2009 年～2013 年の臨床調査個人票 807 名分を解析）を実施し、NF2 患者の現状について把握した。

治療指針の改定については、国内各地区の担当医師による検討会を 3 回開催して作成し、患者会および各学会で講演して患者および専門家の意見を伺い、最終決定した内容に従って難病情報センターの神経繊維腫症 II 型診断・治療指針を改定した。

水口／金田は(1) TSC に伴う腎 AML 診療ガイドラインは日本泌尿器科学会と日本結節性硬化症学会が共同して作成に取り組んだ。「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2007」に基づいて作成した。(2) 結節性硬化症に合併する上衣下巨細胞星細胞腫(SEGA)の診療ガイドラインは平成 28 年を通じて推奨文を作成し、案をとりまとめている。(3) 2016 年 8 月に公表された「TSC に伴う腎 AML 診療ガイドライン」や現在策定中の「TSC に合併する SEGA の診療ガイドライン」など臓器・腫瘍ごとの個別化した治療指針、ならびに新しい疾患概念や重症度分類を包含し、疾患全体を俯瞰できる包括的なガイドラインの作成を本研究班と日本皮膚科学会と結節性硬化症学会共同で進め、パブリックコメント、外部査読を経て、日本皮膚科学会の承認を得た。

須賀は NF1 患者の死亡に関係する臨床学的所見として、悪性腫瘍、特に悪性末梢神経鞘腫瘍が重要であり、現行の指定難病の重症度 (DNB) 分類はエビデンスと整合性を取れた基準であることがあらためて裏付けられた。一方、NF1 患者の QOL に関係する臨床学的所見として、具体的なデータは見つからなかった。

森脇は琉球大学、沖縄県の協力を得て沖縄県のある離島に現地調査に赴き、皮膚症状、家族歴聴取、詳細な問診、可能であれば XPD 遺伝子解析を実施したところ、同島には XPD 遺伝子変異 (エクソン 19 の c. g1833T 変異 (p. R601L)) が蓄積している、すなわち創始者効果があることが判明した。

林は (1) 歯科・口腔衛生問題の患者家族会調査結果を、第 58 回日本小児神経学会学術集会 (2016 年 6 月 8 日) で「色素性乾皮症とコケイン症候群の歯科的問題—家族会に対するアンケート調査」として口演発表した。年齢が長じるにつれ神経障害が重症化し、10 歳以上で食事のむせがみられ、20 歳以上で経管栄養が開始された。歯科受診は定期的ではなく、歯科・口腔問題の発生頻度も低かった。(2) 口腔衛生的介入を行った 27 歳男性 A 群 XP (XP-A) 患者での経験を、研究協力者が第 22 回日本摂食嚥下リハビリテーション学会 (2016 年 9 月 23 日) で「唾液誤嚥をきたす A 群色素性乾皮症患者に対し歯科矯正的アプローチが有効であった一例」としてポスター発表し

た。経口摂取不可に伴い生じた歯列不正 (狭窄歯列) 矯正による口腔容積の適正化が唾液嚥下や口腔機能の改善につながることを明らかにした。

(3) 日本における色素性乾皮症 (XP) の整形外科・リハビリテーション医療の実態を把握するために、「色素性乾皮症の整形外科・リハビリテーション医療の調査研究」を企画・準備した。調査対象は、全国の大学医学部・医科大学の整形外科ならびにリハビリテーション診療部、日本小児総合医療施設協議会に所属する小児医療機関の整形外科とする。最近 5 年間における XP 患者の診療経験を尋ねる一次調査 (葉書) を発送し、回答を集計する。次に二次調査では協力可能な関係者から患者の情報詳細を得る。実施主体の東京北医療センターで倫理審査を申請し承認を得た (番号 169)。

上田は XP 患者の神経症状を含めた日常生活動作の障害がどのように進行するのかを明らかにするため、XP 患者において普遍的に評価可能な重症度スコアの作成を目的とし、新たに来院した患者の重症度スコアを評価するとともに、これまで評価したものを統合して解析した。合計スコアは、個人差はあるがいずれの症例でも幼少期から年齢とともに増悪した。下位項目に関して、Section 1 (日常生活動作) の大半の項目は幼少期から障害が存在したが、喉頭機能、寝返り動作、排泄機能については 10 歳前後まで障害なく経過した。Section 2 (運動機能) においては、多少の時期の違いはあるがいずれも年齢とともに増悪を示した。Section 3 (高次機能) においては、知的障害は幼少期から存在したが、意欲の減退は 10 歳代前半までは認めなかった。以上より XP-A 患者においていくつかの機能は、小児期に保たれる傾向が示された。

中野英司／錦織は前年に構築した患者登録システムを用いて、引き続き神戸大を受診した患者の登録を行った。XP 患者全国調査を実施した。全国調査などで患者数の把握などを行っていたが、個々の患者の継時的な病状の変化などをとらえることは困難であった。現状を把握するとともに、症状の変化を情報として蓄積することで XP の病態の解明につなげる。また、今後の治療への反応性などを評価するうえでも有用なデータベースとなることが期待される。

中野創は遺伝性ポルフィリン症が疑われた症例 26 家系の患者およびその家族の白血球由来ゲノム DNA を抽出し、当該病型の原因遺伝子の配列を決定した。必要に応じて RNA 構造解析、MLPA 法を行った。

竹谷は EPP 患者の原因酵素である FECH 活性を測定して遺伝子変異との関係を調べた。その結果、FECH 遺伝子に変異が認められたにも関わらず酵

素活性は健常者と同等であった。また、仮想ポルフィリン輸送体である ABCB6 遺伝子配列の変異を調べた結果、数種類のバリエーションを認めた。現在更なる機能解析を行っている。

(倫理面への配慮)

患者の症状の解析については、個人情報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。

患者および家族に、画像診断を含む全ての検査に関してはそれらの意義・手順・危険性を、実際の手術や対応法の全てに関しては、それらに関する十分な科学的根拠・有用性・安全性・危険性・必要になった際の代替治療を、納得をしてもらうまで説明した。また臨床写真や組織写真などを用い報告・記録することに関しては、十分に説明し、同意を得た。また写真は本人と特定できないよう、一部をブラックで覆うなどした。

C. 考察

NF1、NF2、TSC 各疾患を担当する研究分担者間での情報共有と相互の協力関係のもと、診療ガイドラインの改訂と重症度分類に沿った診療体制の構築に向かって一歩前進できた。今まで疫学的な調査があまりなされてこなかった整形外科領域の病変についても、DPC を用いた疫学的なビッグデータが出ることにより、より客観的な時代の推移、治療効果の推移なども評価できるようになるものと思われる。NF1 診療ガイドライン改訂版では皮膚病変と骨病変についての記載を明確化し、医療現場の状況をタイムリーに政策に反映させる事ができた。診療科横断的な研究班としての強みを生かして専門外からの疑問をクリニカルクエストとして、それに対する回答を文献的に考察する形で、今回のガイドラインを現場の医師が使いやすいものとして作成できたと自負している。

一方、NF1 の遺伝子変異が明らかにされ、症状相関について検討できるようになり、太田と佐谷により、遺伝子型-症状相関について調べられたが、結論としては、以前から言われている通り、NF1 において遺伝子型-症状相関は低いと思われる。一方で、今後出てくる様々なシグナル阻害薬の有効性などは、やはり遺伝子変異との関連でも見ていく必要があると思われるので、今後、これらのデータを共有の財産としてデータベース化することも重要だと思われる。と重症度分類の決定手法は特に重要になるとと思われる。

NF2 についても、807 例の患者調査の結果がまとめられ、重症度分類と組み合わせることにより、今後の治療方法の評価と連動できることが期待される。

NF2 については、斎藤班員が提案している治療アルゴリズム「治療の時期を逸さないように治療計画を立てる」方針として、それを全国の主要大学と協力して進めるべく、平成 28 年 10 月に難病センターの診断・治療指針(医療従事者向け)を改訂したので、今後の手術成績を、患者の overall の生存率、予後、QOL について前方視的に解析して今回のデータと比較検討して、本提案を検証していく必要がある。

TSC も本疾患担当の研究分担者の共同作業で現在の医療現場の状況と世界の方向性に沿った診療ガイドラインの改訂と重症度分類の策定ができた。

XP については昨年策定した XP 診療ガイドラインの周知徹底を図るべく、学会を通じて、新しいガイドラインの紹介と啓発に努めた結果、最近では、東京、北海道、遠方からの診断依頼も増えた。また、従来、遠方からの診断依頼は幼少期から症状が顕在化する XP-A 群が圧倒的に多かったが、最近では XP の遺伝子診断が保険適応となっていることも周知され、XP の診断依頼へのハードルが下がり、広く疑い例をすくい上げるための診断を依頼されるようになってきた。その中には XP-C 群、XP-D 群といった従来は日本ではあまり報告のなかった症例も散在し、症例の集積が進みつつある。

XP の診療ガイドラインを策定により、XP の診断における地域格差が解消され、XP 診療における標準化が期待される。病院間の連携が活発化・迅速化し、XP 患者の早期確定診断の地域格差が狭まる事により、適切な遮光始動の早期開始、ひいては皮膚癌発症の予防が可能となり、医療費抑制にも繋がる。

重症度スコア 2014 を用いて神戸大学の症例で引き続き、経時的な変化を見ているが、これまで評価したものを統合して解析したところ、合計スコアは、個人差はあるがいずれの症例でも幼少期から年齢とともに増悪した。下位項目に関して、Section 1 (日常生活動作) の大半の項目は幼少期から障害が存在したが、喉頭機能、寝返り動作、排泄機能については 10 歳前後まで障害なく経過した。Section 2 (運動機能) においては、多少の時期の違いはあるがいずれも年齢とともに増悪を示した。Section 3 (高次機能) においては、知的障害は幼少期から存在したが、意欲の減退は 10 歳代前半までは認めなかった。以上より XP-A 患者においていくつかの機能は、小児期に保たれる傾向が示された。XP の重症度別患者数の把握、将来における XP 難病認定基準の見直し、個々の XP 患者に対しての患者家族の QOL を高めるためのきめ細かで適切なテーラーメイド対応を行うための礎を築くことを可能とする。

XP の全国大会で患者や患者家族、XP 患者を担

当する教育者などを対象に、最近の XP の診療の実際、新しいガイドラインの策定、研究の状況、や治療開発の現状などについても説明した。

E. 結論

NF1、NF2、TSC の診療ガイドラインの改訂と XP の重症度分類の改訂を行なった。各診療科横断的に統合的観点から各疾患の診療ガイドラインの改訂が新しい疾患概念、新しい治療薬などを含めた、現在の医療実態に合ったものとなった。XP の診療ガイドラインの英語版を作成した。XP 患者を施設内で登録し、データベース化する事を目的として security に配慮した患者登録システムを開発した。昨年開設した XP の診断についてのホームページを更新した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 中野英司、錦織千佳子：色素性乾皮症. 遺伝子医学 MOOK 別冊 シリーズ 1 “最新遺伝性腫瘍・家族性腫瘍研究と遺伝カウンセリング”、三木義男編、メディカル ドゥ、大阪、157-162、2016
2. 錦織千佳子：ヒトの紫外線高感受性遺伝病. 新版放射線医科学—生体と放射線・電磁波・超音波—、近藤隆、島田義也、田内広、平岡真寛、三浦雅彦、宮川清、宮越順二編、医療科学社、東京、137-139、2016
3. 錦織千佳子：色素性乾皮症の現状とその対処法. 新薬と臨床 65(2) : 237-242, 2016.
4. Nakano E, Masaki T, Kanda F, Ono R, Takeuchi S, Moriwaki S, Nishigori C : The present status of xeroderma pigmentosum in Japan and a tentative severity classification scale. *Exp Dermatol* 25 Suppl3 : 28-33, 2016.
5. Ono R, Masaki T, Mayca Pozo F, Nakazawa Y, Swagemakers SM, Nakano E, Sakai W, Takeuchi S, Kanda F, Ogi T, van der Spek PJ, Sugawara K, Nishigori C : A 10-year follow-up of a child with mild case of xeroderma pigmentosum complementation group D diagnosed by whole-genome sequencing. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 32(4) : 174-180, 2016.
6. Moriwaki S, Kanda F, Hayashi M, Yamashita D, Sakai Y, Nishigori C (Xeroderma pigmentosum clinical practice guidelines revision committee) : Xeroderma pigmentosum clinical practice guidelines. *J Dermatol*, in press

7. 中村文香、中野英司、辻本昌理子、錦織千佳子、永田敬二：基底細胞癌発症を契機に 9 歳で診断に至った軽症型色素性乾皮症 A 群の 1 例. *日本小児皮膚科学会雑誌* 36(1) : 55-60, 2017.
 8. 錦織千佳子：光発がん. 光と生命の事典、日本光生物学協会、光と生命の事典編集委員会、朝倉書店、東京、印刷中
 9. 錦織千佳子：色素性乾皮症. 小児慢性特定疾病「診断ガイドライン」、診断と治療社、東京、印刷中
 10. 錦織千佳子：レックリングハウゼン (Recklinghausen) 病 (神経線維腫症 I 型). 小児慢性特定疾病「診断ガイドライン」、診断と治療社、東京、印刷中
 11. 錦織千佳子：「色素性乾皮症の診療ガイドライン」の検証. 皮膚疾患最新の治療 2017-2018、渡辺晋一、古川福実編、南江堂、東京、印刷中
 12. 錦織千佳子：色素性乾皮症. 小児科臨床、印刷中
2. 学会発表
 1. 錦織千佳子：なぜ光線過敏症が起こるのか？～多様な原因と病態. 第 115 回日本皮膚科学会総会. 2016.6
 2. Nishigori C : Involvement of inflammation in photocarcinogenesis. Annual meeting of Korean Society for photomedicine. 2016.6
 3. 為定由佳理、中野英司、辻本昌理子、錦織千佳子、永田敬二：基底細胞癌を生じた軽症色素性乾皮症 A 群の小児例. 第 38 回日本光医学・光生物学会. 2016.7
 4. 錦織千佳子：光老化と皮膚ガンその予防. 第 34 回日本美容皮膚科学会総会市民公開講座. 2016.8
 5. Nakano E, Ono R, Kanda F, Takeuchi S, Moriwaki S, Nishigori C : Xerodermapigmentosum as the model of photoaging-The present features of XP in Japan. 第 17 回光老化研究会. 2016.8
 6. Kunisada M, Hosaka C, Nakano E, Enomoto H, Nishigori C : The effects of Cxcl1 antagonist on UVB-induced skin inflammation in Xeroderma pigmentosum type A deficient mice. 16th World Congress on Cancers of the Skin. 2016.8-9
 7. Tamesada Y, Nakano E, Tsujimoto M, Masaki T, Niizeki H, Nishigori C : A child case of xeroderma pigmentosum complementation group C. 4th Eastern Asia Dermatology Congress. 2016.11
 8. 錦織千佳子：紫外線の皮膚への作用. 第 80 回日本皮膚科学会東京支部学術大会. 2017.2

9. 錦織千佳子：太陽光と皮膚がん. 太陽紫外線
防御研究委員会第27回シンポジウム. 2017.3

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし