

神経線維腫症1型の診療ガイドラインの改定（案）

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

研究要旨

神経線維腫症1型（neurofibromatosis 1: NF1）は皮膚をはじめ、各種臓器に多彩な病変を生ずる遺伝性の疾患である。合併する症候の原因解明や新規治療法の開発をめざして精力的に研究が行われているが、今なお根治治療は極めて難しい疾患である。しかしながら、医療技術の進歩に伴い、症状に応じた対症療法は少しずつ工夫されつつある。

本邦においては2008年に日本皮膚科学会からNF1（レックリングハウゼン病）の診断基準および治療ガイドラインが作成されたが、すでに9年が経過した。近年、様々な先天性疾患がRAS/mitogen activated protein kinase（MAPK）経路に関与する遺伝子の異常により生じることが明らかになり（RASopathies）、NF1と鑑別を要する新しい疾患も報告されている。また、現在海外では様々な薬剤を用いたNF1に対する臨床試験が行われている。一方、国内ではNF1は特定疾患から指定難病へと移行し、重症度分類が改定された。

そこで今回、厚生労働省（難治性疾患克服研究事業）「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」研究班のNF1の各専門領域の班員らにより診療ガイドラインの改定を行うこととした。この改定版では第1章でNF1診療の基本的事項に関する2008年版ガイドラインの改定を行うとともに第2章でNF1の主な症状に関するエビデンスに基づいたクリニカルクエスチョンを作成した。

倉持 朗（埼玉医科大学皮膚科）
太田有史（東京慈恵医科大学皮膚科）
古村南夫（福岡歯科大学総合医学講座皮膚科学分野）
今福信一（福岡大学医学部皮膚科）
松尾宗明（佐賀大学医学部小児科）
筑田博隆（東京大学附属病院整形外科）
舟崎裕記（東京慈恵医科大学整形外科）
齋藤 清（福島県立医科大学脳神経外科）
佐谷秀行（慶應義塾大学医学部先端医科学研究所
遺伝子制御部門腫瘍生物学）
錦織千佳子（神戸大学大学院医学研究科皮膚科学
分野）

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2008年にNF1の診断・治療ガイドラインが作成されたが、すでに9年が経過した。その後、海外では分子標的薬を用いた臨床試験も数多く行われている。そこで、日本皮膚科学会、日本レックリングハウゼン病学会の協力のもと、診

療科横断的にNF1診療ガイドラインの改定を行うこととした。

B. 研究方法

本ガイドラインの改定は厚生労働省（難治性疾患克服研究事業）「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」研究班の班員、研究協力者により構成されるメンバーで、2014年6月から定期的に審議を行った。

この改定版では第1章でNF1診療の基本的事項に関する2008年版ガイドラインの改定を行うとともに第2章でNF1の治療に関するエビデンスに基づいたクリニカルクエスチョン（clinical question: CQ）を提示した。医学文献データベースPubMedを用いてCQについての研究報告を検索した。エビデンスのレベルと推奨度については日本皮膚科学会ガイドラインで採用されている基準を参考にして決定した。

（倫理面への配慮）

本研究は文献検索を主体とした研究であり、倫理面での配慮には該当しなかった。

C. 研究結果

本ガイドラインの改定（案）は現時点における我が国の NF1 の基本的、標準的治療の目安を示すものである。

主な変更点は以下に示す。

- ・ 第 1 章では NF1 と鑑別すべき疾患の追記を行った。
- ・ 検査の項では小児期に注意すべき検査項目について提示を行った。また、神経学的な項目について加筆を行った。さらに遺伝学的検査の注意点についても追記した。
- ・ 治療の項では各領域の専門家の意見をもとに最新の治療指針に改定した（特に神経系の病変と骨病変）。さらに小児期に合併する症状に対する項目を追記した。
- ・ 第 2 章では NF1 の治療に関するエビデンスに基づいた 13 項目の CQ を新たに作成した。

D. 考察

NF1 は様々な症状を合併するが、症状に個人差が大きく、年齢により出現する症状も異なる。NF1 は比較的まれな遺伝性疾患でもあるため、これまでエビデンスに基づいたガイドラインの作成が困難であった。

本邦では 2008 年に、海外でも 2007 年に NNF1 の診断・治療ガイドラインが作成されたが、内容に関しては主に専門家の意見により構成されていた。

しかしながら、近年作成されているガイドラインの多くは CQ に対する推奨される治療法が主体となってきている。そこで今回新たに CQ の項目を追加し、大幅な改定を行った。特に海外で数多く行われている最新の臨床試験の結果についてもできる限り検索し、NF1 に合併頻度の高い症状を中心に記載した。

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が、医師・患者双方に有用であると考えられる項目を優先して記載した。

今後はさらに他の合併症についてもエビデンスに基づいた CQ を作成していく必要がある。

E. 結論

今回、改定を行ったガイドライン（案）が日常診療の一助となることを期待している。

今後も必要に応じて随時 NF1 診療ガイドラインの改定を行っていく予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yoshida Y: 71 Neurofibromatosis. *Dermatology for skin of color 2nd eds* (Kelly, A. P., Taylor, S. C., eds), McGrawHill, pp499-504, 2016
2. Koga M, Yoshida Y, Imafuku S: Nutritional, muscular and metabolic characteristics in patients with neurofibromatosis 1. *J Dermatol* 43(7): 799-803, 2016
3. Moriya S, Hirose J, Yoshida Y, Yamamoto O: Malignant peripheral nerve sheath tumour arising from solitary sclerotic neurofibroma. *Acta Derma Venereol* 96(5): 706-707, 2016

2. 学会発表

1. 山元 修, 守屋真我, 広瀬惇平, 吉田雄一.
再発を繰り返した孤発性硬化性神経線維腫内に生じた低悪性度末梢神経鞘腫の 1 例.
第 76 回日本皮膚科学会沖縄地方会 2 月 13 日 2016 年 沖縄
2. 吉田雄一.
神経線維腫症 1 型の診断・治療ガイドラインと指定難病医療費助成制度.
第 115 回日本皮膚科学会総会 6 月 3 日 2016 年 京都
3. 吉田雄一.
レックリングハウゼン病の過去・現在・未来.
第 8 回日本レックリングハウゼン病学会学術大会 12 月 4 日 2016 年 米子
4. 江原由布子, 吉田雄一, 山元 修.
神経線維腫症 1 型における皮膚神経線維腫の経時的変化.
第 8 回日本レックリングハウゼン病学会学術大会 12 月 4 日 2016 年 米子

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