

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。平成26年度にNF1、NF2、TSCの診断基準と重症度分類飲み直しを行い、平成27-28年にかけてそれぞれの疾患を担当する班員の間で診療情報を共有しながら、日常診療の現場での一助になるよう、クリニカルクエストを含む診療ガイドラインの改訂版を作成した診療ガイドラインの改訂を行った。NF1、NF2については今まであまり注意を払われいなかった小児NF1の発達障害の側面の解析、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を行なった。診療科横断的な統合的観点から各疾患の診療ガイドラインが改訂され新しい疾患概念、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については平成26-27年にかけて診療ガイドラインの策定を行い、平成28年度はその周知を図るとともに、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の現状を知るために、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会発しを平成27年に開発し、平成28年から患者が集積する神戸大学の施設内でXP患者の登録システムへの入力を進めている。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多臓器病変を生ずる遺伝性の難病で、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）が含まれる。NF1は骨奇形・腫瘍・色素斑が整容上大きな問題で、巨大腫瘍を生じると機能障害が著しい。NF2は進行性の聴神経腫瘍や脳脊髄腫瘍を生じ生命予後も良くない。TSもてんかん、顔面皮疹、各種臓器に生ずる腫瘍など問題も多い。XPは光線過敏症や皮膚がんの多発と神経症状が生じ、患者・家族のQOLは著しく低い。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・TSについては平成20年に本研究班が中心となって策定した診療指針があるが、それ以降多くの新発見が出ている。適切な医療の実施には、多様な指標に基づく重症度評価と予後の把握が必須である。そのためには、重症度評価を加味した診療指針の改訂が必要である。本研究班では、診断の確立、多様な臨床評価を用いた疫学調査を実

施する。平成26年度に調査票の評価項目の検討、平成27年度に疫学調査を実施し、臨床情報を診療科横断的に検討し、平成28年度に診療指針の策定と改訂を実施し、関係学会とも協力して周知する方針として、研究を進めた。XPの遺伝子診断は2008年に先進医療、2012年から保険適応となり、診断率は上がったが、未確定例も多いので、引き続き、診断を進める必要がある。患者登録システムの構築し、遺伝子変異-症状相関の解析を推進をめざした。平成28年度から新たにポルフィリン症も本研究班に加えられ、まずは診断に必須である遺伝子診断のシステムを構築する必要がある。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)
小野竜輔 (神戸大学)

B. 研究方法と結果

倉持はNF1の最適な診療のモデルケースを探索した。(1)NF1に対する診療科横断的対応；中枢神経病変として脳外科での対応を依頼するものに、視神経膠腫・毛様細胞性星細胞腫、Unidentified Bright Objects(UBOs)、類もやもや病、血管病変(NF1-vasculopathyはただし、種々の臓器で生じ得る)がある。その他にも、たとえ皮膚科の診療の中で臨床診断を確定しても、精神神経科や小児科、また種々の療育の施設に依頼するものに、限局性学習症・注意欠陥多動症・自閉スペクトラム症といった発達障害が、視機能障害は生じないものの眼科に経時的な観察を依頼するものに櫻井—Lisch結節が、整形外科的に対応を依頼するものに骨病変・脊髄腫瘍・脊柱変形・先天性脛骨異形成症が、内分泌内科・内分泌外科に依頼するものに褐色細胞腫が、消化器内科・消化器外科に依頼するものに消化管間質腫瘍(GIST)が、小児血液科に依頼するものに若年性骨髄単球性白血病が、乳腺腫瘍科に依頼するものに乳癌がある。

これらは、NF1という疾患がRASopathyであり、Neurocristopathyでもあること、NF1に生じる種々の腫瘍・形成異常の発生にもsecond hitとしてのNF1の体細胞変異が関わっていること、NF1の有するcancer susceptibilityという性質が幾つかの臓器において病変を発症させること、に関わっている。

(2)外科的対応：皮膚科が主体的に関わっている末梢神経鞘腫瘍に対する治療の進歩に関しては、まず巨大な瀰漫性神経線維腫の出血に対する対応・工夫の進歩が挙げられる。術前の十分な画

像的検討、巨大例に対する術前の選択的動脈造影・塞栓術、ハーモニックやリガシユアの使用により、以前よりはるかに出血が抑えられ、巨大例に対する分割手術が可能となった。なお、術後の特殊な固定方法も重要である。結節状蔓状神経線維腫は、極めて多数生じたり、異時性・多中心性に生じたりする厄介さのほか、悪性化(悪性末梢神経鞘腫瘍:MPNST)のリスクを有することから、極めて慎重な対応を有する。特にこの腫瘍への放射線照射がMPNSTの発生を誘発することから、検査を含めて結節状蔓状神経線維腫への放射線照射は避ける必要がある。切除・摘出術がなされるが、特に患児が小さいうちにスジコ状に集簇した塊状物の形態を呈することがあり、この時期での切除(繰り返し行う)は有用である。MPNSTは多くの場合、結節状蔓状神経線維腫から発生するため、結節状蔓状神経線維腫の極めて慎重な追跡、また悪性化を来たした場合は超早期にこれを検出することが求められる。ただし、現時点で生化学的マーカーは初期悪性化病変の検出にあたっては有効なものがあるとはいえず、また早期悪性化病変を描出する有効な画像診断の組合せも検討途中である。有効な化学療法剤や分子標的薬が現れれば、advanced MPNSTに対しても有用な、手術とのcombinationによる対応も構築されるであろうが、まだ有効で現実的に使用しうるものは無い状態である。実質的で施行可能な方法が進歩することは、重要である。

(3)NF1の臨床における新たな側面：NF1の診療の中で、従来知られていなかったskin・organ manifestationが診られ、それらに対する具体的対応が必要になることがある。これら臨床所見の伶俐な解析と正確な解釈は、NF1という病態の理解をさらに深め、NF1診療に於いてさらに熟考していくべき事項を明らかにし、将来、より良い診断法や診療指針を再構築することに、寄与する基盤になるものと考えられる。①NF1とDown症候群(Trisomy型)・壊疽性膿皮症の合併例(4歳女児)、②NF1とneurodegeneration with brain iron accumulation(NBIA)と考えられる神経変性症との合併例、③NF1に生じた末梢神経鞘腫瘍—特に結節状蔓状神経線維腫に対するelastographyを含む超音波診断の有用性の評価の検討、④mosaic NF1男性に生じていた瀰漫性神経線維腫内の結節状蔓状神経線維腫から生じたMPNSTの症例、について報告した。(倉持)

太田は分節型の臨床的特徴を検討し、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、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-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。(H26)

217 名中 188 人 (86.6%) の病因と考えられる NF1 遺伝子変異が判明した。特に、NF1 遺伝子全体を含む染色体 17q11 領域の大きな欠失を示した症例には、特徴的な臨床症状を持つ二つのグループが含まれていた。そのひとつが、従来から報告の多い **dysmorphic** な顔貌、学習障害、心血管奇形、小児期の過成長や皮膚の神経線維腫が極めて多数生じる傾向があり、MPNST が高頻度に生じるグループ。もうひとつがモザイクのグループである。モザイク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。すなわち、NF1 遺伝子の大きな欠失を示した患者の一部は予後が比較的良好であり、これは遺伝カウンセリング上、重要な点といえる。NF1 遺伝子全欠失を示した症例以外で変異のかたちからその臨床を予見することはできなかった。(H27-28)

筑田は DPC データベースを用いて神経線維腫症患者における脊椎手術の実態調査を行った。神経線維腫症患者が受ける脊椎手術の実態調査ができた。また、神経線維腫症患者は脊髄腫瘍切除術後の 90 日以内の再入院のリスク因子であることを明らかにした。

古村は神経線維腫症 1 型のカフェオレ斑に対するより有用性の高い治療アルゴリズム策定を目標として、レーザー治療の臨床的有用性や新しい治療法に関する情報を収集・分析した。これらのデータを他の班員と共有し、診療ガイドラインに反映させた。

吉田は 2015 年に難病法の成立に伴い、まずは重症度分類の改訂に着手した。新重症度分類に基づいた調査では患者の 3 割は重篤な症状を合併していた。次いでエビデンスに基づいた治療指針を示すために治療に基づいた CQ の作成を行った。最終的に 7 年前に作成された NF1 の診療ガイドラインを詳細に検討し、最新の情報に基づいた治療指針に変更し、各領域の専門家の意見を集約し、NF1 診療ガイドライン(改訂版)の作成を行った。

松尾は NF1 小児における知的レベルの調査を行った。その結果、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。その他の中樞神経合併症は、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。これらの新たに分かった事実は最新の神経線維腫症診療ガイドライン改定版に反映させた。

舟崎は 1) 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、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。2) 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が、重症度分類との整合性は得られていた。3) 下腿偽関節症に対する保存療法は骨癒合が期待できない。手術を行った場合、骨癒合率は 80%以上で、骨癒合不全、再骨折、下肢長差、足関節変形などの問題も残されているが、日常生活動作の向上が期待できる。

今福は平成 26 年度は神経線維腫症 1 型(NF1)患者の代謝関連疾患の合併に関する研究について検討した。

①初診時の年齢は、0-1 歳と 20-40 歳が多かった。0-1 歳の群では男女差はなかったが、20-40 歳では女性が多かった。カルテ記載から 0-1 歳の受診動機は圧倒的に診断についての相談であった。20-40 歳については NF の切除依頼が多かった。②20-89 歳の成人を対象に平均を算出した。体重(BMI)は男性が 22.50±3.93 で女性が 21.46±2.83 で BMI は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。③既往症、併存症では、アレルギー性疾患が多い印象であったが、対照がなく有意に高値であるかは不明であった。④皮膚腫瘍切除術は、全体の 28.6% (102/356 名) で受けており、皮膚腫瘍切除は、皮膚科受診者の 1/3 が受けていた。NF1 患者は痩せ形が多いことに注目し、血液生化学データに特徴がないか患者対照研究も行った。98 例(男性 41 例、女性 57 例)の NF1 患者を対象に 173 例(男性 74 例、女性 99 例)の非 NF1 患者を対照群とした。結果、TG、Cr、CK、AST、ALT、LDH の 5 項目について NF1 群では対照群と比較し低値であり、これらの中でピアソンの積率相関係数で検定を行い、対照群では BMI と TG および ALT において相関が見られたが、NF1 群では相関がなかった。一般的に ALT は BMI と相関が見られることは既に知られているが、NF1 群では相関が見られなかったことは、NF1 患者においては脂肪肝が少なく脂質代謝に関連する、もしくは炎症が起りにくく制御している特殊な経路がある可能性が示唆された。

平成 27-28 年度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に関する研究を行ない、多数例を集積し検討した結果、顔面は NF1-SHP での腫瘍数を測定するのに不適であり、背部は条件を整えれば目視で測定した腫瘍数と近似した測定が可能なことを明らかにした。

齋藤は NF2 診療の現状把握のために 2009 年～2013 年の臨床調査個人票 807 名分を解析した。その結果、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の特徴がみとめられた。また、神経症状スコアは発症年齢が低いほど点数が高い傾向がみられ、経過中のスコア悪化に関わる因子は、診断時の年齢が若い、頭蓋内髄膜腫があることなどであった。次に、全国各地で NF2 患者を多く診療している 9 大学の代表者にお集まりいただき、これまでの研究経緯、臨床調査個人票の解析結果、新しい治療指針などについて議論した。また、脳神経外科関連学会研究会での意見も踏まえ、NF2 治療の基本方針として MRI で腫瘍の成長が確認できれば「時期を逸しないように」各腫瘍を治療することとした。患者の会では、bevacizumab に対する期待が大きかった。難病情報センターの診断・治療指針（医療従事者向け）は、2016 年 10 月に改定した。主な改定点は、「治療時期が遅れると手術が困難になることも多いため、時期を逸しないように治療を計画する」、「同一術野内に摘出可能な腫瘍があれば、後遺症が予測されない限りできるだけ摘出する」などである。

水口は TSC に伴う腎 AML ガイドラインを 2016 年 8 月に刊行した。SEGA ガイドラインも 2017 年度中に完成見込みである。

金田は本邦における TSC 患者の特性の解析、今回新規診断基準、重症度分類、診断治療ガイドラインの作成を行った。今後の社会ニーズ変化を迅速に取り入れて、ガイドラインの修正をこまめに行っていく必要があると考えられた。

須賀は文献レビューを行ない、診療ガイドライン策定への助言を行なった。その結果、日本の NF1 の疫学調査は、厚労科研費研究班による 1985 年と 1994 年の全国調査以降、報告されていなかった。文献レビューの結果、海外まで目を向けても、NF1 の疫学研究が決して多くないことが示された。

森脇は新たな難病行政の展開のため、他の班員と協力して XP 診断基準、重症度分類を含む新たな XP 診療ガイドラインを策定した。また XP 診断センターを維持し（56 検体を解析、15 例の新規 XP を同定）、その過程で得た患者情報から、沖縄県のある離島において、XPD 創始者効果があることが判明した。

林は色素性乾皮症（XP）患者において、神経症

状に関連した歯科分野、整形外科分野の合併症に関する診療ガイドライン作成を目指して調査研究を進めた。平成 26 年度、全国の大学歯学部、日本小児総合医療施設協議会に所属する医療機関の歯科・口腔外科を対象とした全国調査を企画したが、共同研究機関での倫理審査委員会で承認が得られず、調査を実施できなかった。平成 27 年度、歯科医療機関を対象とした全国調査の pilot study として、家族会の協力を得てアンケート調査を行った。A 群 XP（XP-A）患者 9 例（4～29 歳）では 10 歳以上で食事時のむせがみられ、20 歳以上で経管栄養が開始されたが、歯科的問題の発生頻度は低かった。CS 患者 14 例（1～25 歳）では食事時のむせは XP-A 患者より少なく、年長でも経口摂取が試みられていた。約 2/3 で定期的歯科受診が行われ、う歯や歯列不正も高率にみられたが、唾液減少や口内炎の発生頻度は低かった。平成 28 年度、家族会アンケート調査結果を学会発表するとともに、口腔衛生的介入を行った 27 歳男性 XP-A 患者での経験も学会発表し、経口摂取不可に伴い生じた歯列不正の矯正が嚙下・口腔機能の改善につながることを明らかにした。同時に日本での 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、「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、倫理審査委員会の承認を受けた。

上田は XP の重症度スコアにおける各 Section の合計スコアは、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。ただし下位項目のうち、喉頭機能、寝返り動作、排泄機能、意欲に関しては小児期は保たれる傾向があった。同年齢では重症度スコアの高い患者ほど、頭部 MRI での脳萎縮が強く、かつ神経伝導速度が遅い傾向がみられた。さらに個々の患者において脳容積の経時的な減少と重症度スコアの悪化は関連していることを明らかにした。

平成 26 年度に小野が神戸大学皮膚科における XP 患者登録システムを構築した。平成 27-28 年度に錦織／中野英司が入力を開始し、神戸大学の機関内限定ではあるがデータベースの作成を進めている。データベース登録患者数は 191 名で、うち未診断例が 37 名、諸検査の結果 XP ではないと診断した例が 22 名であった。また、同様に検査の結果ほかの疾患であったのが 6 名（DNA 修復障害を有するコケイン症候群 1 名、硫黄欠乏性毛髪発育異常症 1 名を含む）、遺伝子診断の結果保因者であったのが 12 名おり、残りの 114 名が XP 患者であった。

中野創は遺伝性ポルフィリン症が疑われた 26 家系中 13 家系で遺伝子変異が同定され、確定診断が得られた。内訳は、骨髄性プロトポルフィリン症（EPP）12 例、異型ポルフィリン症 1 例であ

った。変異が同定されなかった 13 家系のうち、1 例は骨髄形成不全症候群に合併した後天性骨髄性プロトポルフィリン症であった。EPP12 例中 4 例で肝機能障害を認めた。そのうち 1 例は肝不全を来し、肝移植が検討された。

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。

(倫理面への配慮)

患者の症状の解析については、個人情報が入り込ま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。

患者と患者家族には、現実的な対応の実践にあたり、検査法の手順・危険や、実際の診療・手術その他の対応に関しての科学的根拠・安全性を、納得してもらうまで詳しく説明し、満足した結果が得られなかった際の代替治療・対応についても十分に説明し、同意を得た。本研究班の報告にあたっては、完全にプライバシーは守られていること、臨床や病理組織の提示において用いられる写真についても、完全に本人と同定できないようになっていることを説明し、報告の同意を得た。

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。今まであまり注意を払われてこなかったものの、最近問題とされることが多い、NF1 小児における発達障害についての解析を松尾らが中心となって行い、また、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を用いた解析を踏まえて、診療科横断的に、診療ガイドラインの改訂ができた。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ションとして、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。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。このことにより客観的な年齢的な症状の推移、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。太田は神経線維腫症 1 型 (NF1) の分節型 (モザイク) の親から full-blownNF1 の子を生じる親の臨床的特徴について 1. 限局性カフエオレ

斑のみ 2. 限局性多発性神経線維腫のみ 3. 神経線維腫と色素斑を合併 (分節型神経線維腫症 1 型 4. びまん性神経線維腫のみの 4 型にまとめ、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結論付けた。このことは遺伝子診療の場では重要な知見と考える。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、佐谷の全面的な協力を得て、太田が遺伝子型-症状相関について調べたが、NF1 における結論となった。このことは以前から、予想はされていたが、今回まとまったデータであるので、遺伝子診療の場では重要な知見である。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まり、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。新しい治療薬の適正な使用と言う観点からも TSC の診療ガイドラインの改訂版は患者にも医療経済的にも資すると考える。

XP については平成 26-27 年にかけて診療ガイドラインを策定し、平成 28 年はそ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が、XP が指定難病に制定されたこととも相まって、XP 疑いの診断依頼が増えた。また、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、少しでも疑ったら紹介されるようになり、専門医ではない医師における XP の診断率が向上していることが窺われ、当初の目的であった“XP の診療ガイドラインの策定により、XP の診断における地域格差を解消し、XP 診療における標準化”がある程度達成できているのではないかと考えている。それらの症例のなかには 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。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と考える。

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おり、これらのことが、XP の重症度別患者数の把握につながり、将来における治療薬の評価や 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。

ポルフィリン症については平成 28 年から本研究班に加えられたが、まだ患者の実態や診療現場のニーズも十分にはつかめていないので、今後その辺りの基礎データを蓄積する必要があると考えている。

E. 結論

当初の目的通り、NF1、NF2、TSC の診療ガイドラインの改訂を行うことができた。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をさくせいすることにより、新しい疾患概念、新しい治療薬などを含めた、現在の医療水準と医療実態に合ったものとなった。XP については平成 26-27 年にかけて診療ガイドラインの策定を行った。XP の早期診断と的確な診療と患者指導に資するものと思われる。平成 28 年から XP 患者の施設内入力を開始し、データベース作成を進めている。今後の診療ガイドラインの策定に資すると考えている。平成 28 年度から本研究班に加えられたポルフィリン症についても遺伝子診断のシステムなどを確立できた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Nishigori C : Photocarcinogenesis and inflammation. *Cancer and Inflammation Mechanisms: Chemical, Biological, and Clinical Aspects*. Hiraku Y, Kawanishi S, Ohshima H eds. John Wiley & Sons, Inc, USA, 271-283, 2014.
2. Nakano E, Ono R, Masaki T, Takeuchi S, Takaoka Y, Maeda E, Nishigori C : Differences in clinical phenotype among patients with XP complementation group D: 3D structure and ATP-docking of XPD in silico. *J Invest Dermatol* 134(6) : 1775-1778, 2014.
3. Toga T, Kuraoka I, Watanabe S, Nakano E, Takeuchi S, Nishigori C, Sugasawa K, Iwai

S : Fluorescence detection of cellular nucleotide excision repair of damaged DNA. *Sci Rep* 4(4) : 5578, 2014.

4. Yogianti F, Kunisada M, Nakano E, Ono R, Sakumi K, Oka S, Nakabeppu Y, Nishigori C : Inhibitory effects of dietary *Spirulina platensis* on UVB- induced skin inflammatory responses and carcinogenesis. *J Invest Dermatol* 134(10) : 2610-2619, 2014.
5. Makino-Okamura C, Niki Y, Takeuchi S, Nishigori C, Declercq L, Yarosh DB, Saito N : Heparin inhibits melanosome uptake and inflammatory response coupled with phagocytosis through blocking PI3k/Akt and MEK/ERK signaling pathways in human epidermal keratinocytes. *Pigment Cell Melanoma Res* 27(6) : 1063-1074, 2014.
6. 錦織千佳子 : 色素性乾皮症 (XP) バリエント型. *皮膚病診療* 36(11) : 998-1006, 2014.
7. 錦織千佳子 : 色素性乾皮症. *皮膚疾患 最新の治療 2015-2016*, 渡辺晋一、古川福実編、南江堂、東京、102、2015
8. 錦織千佳子 : 光線過敏症. *南山堂医学大辞典 第 20 版*, 鈴木肇編、南山堂、東京、796、2015
9. 錦織千佳子 : 色素性乾皮症. *南山堂医学大辞典 第 20 版*, 鈴木肇編、南山堂、東京、986、2015
10. 錦織千佳子 : 光線過敏症. *今日の診断指針 (第 7 版)*, 金澤一郎、永井良三、医学書院、東京、1604-1605、2015
11. 錦織千佳子 : 一日光角化症の診断・治療—フィールド癌化を考慮した日光角化症の治療. *皮膚病診療* 37(別冊) : 1-6, 2015.
12. 錦織千佳子 : 色素性乾皮症. *皮膚科の臨床* 57(6) : 892-900, 2015.
13. Kuwabara A, Tsugawa N, Tanaka K, Uejima Y, Ogawa J, Otao N, Yamada N, Masaki T, Nishigori C, Moriwaki S, Okano T : High prevalence of vitamin D deficiency in patients with xeroderma pigmentosum-A under strict sun protection. *Eur J Clin Nutr* 69(6) : 693-696, 2015.
14. Goto N, Bazar G, Kovacs Z, Kunisada M, Morita H, Kizaki S, Sugiyama H, Tsenkova R, Nishigori C : Detection of UV-induced cyclobutane pyrimidine dimers by near-infrared spectroscopy and aquaphotomics. *Sci Rep* 5 : 11808, 2015.
15. 錦織千佳子 : Xeroderma pigmentosum NER 欠損型とバリエント群の原因遺伝子とそのクロストーク. *日本臨牀 (家族性腫瘍学)* 73(増 6) : 401-408, 2015.
16. Nishigori C : Current concept of

- Photocarcinogenesis. *Photomed Photobiol Sci* 14(9) : 1713-1721, 2015.
17. 錦織千佳子：慢性光線性皮膚炎. 皮膚病診療 37(9) : 835-839, 2015.
 18. 福永淳、錦織千佳子：光線過敏症. 医学と薬学 72(10) : 1685-1695, 2015.
 19. 錦織千佳子：色素性乾皮症, 先天性ポルフィリン症. 小児科臨床 78(11) 特大号 : 1597-1602, 2015.
 20. 錦織千佳子：紫外線の皮膚への作用と防御、治療. 太陽紫外線防御研究委員会学術報告 25 : 35-40, 2015.
 21. 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 ドウ、大阪、157-162、2016
 22. 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
 23. 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.
 24. 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.
 25. 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, Sugasawa 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.
 26. 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
 27. 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.
 28. 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
 29. 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
 30. 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
 31. 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
 32. 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：光線過敏症の最近の動向. 第113回日本皮膚科学会総会・学術大会. 2014.5-6
 2. 錦織千佳子他：小児色素性乾皮症C群の1例. 第38回日本小児皮膚科学会学術大会. 2014.5-6
 3. 正木太朗、中野英司、錦織千佳子、鈴木民夫：特異な臨床症状を示した小児色素性乾皮症C群(XP-C)の1例. 第36回日本光医学・光生物学会. 2014.7
 4. 梅達也、倉岡功、渡邊駿、中野英司、竹内聖二、錦織千佳子、菅澤薫、岩井成憲：細胞の紫外線損傷 DNA 修復能の蛍光検出. 第36回日本光医学・光生物学会. 2014.7
 5. Nishigori C : UV and Melanoma: Insights from Clinical View Points. XXII International Pigment Cell Conference. 2014.9
 6. Nishigori C : Photocarcinogenesis is a complex process caused by DNA damage, inflammation and immunosuppression. 16th International Congress on Photobiology. 2014.9
 7. Nakano E, Ono R, Masaki T, Takeuchi S, Takaoka Y, Sugasawa K, Nishigori C : Genotype -Phenotype Correlation Among Xeroderma Pigmentosum Complementation Group D. The 3rd Eastern Asia Dermatology. 2014.9
 8. 正木太朗、竹内聖二、松田外志朗、錦織千佳子：ナローバンド、ブロードバンドUVB照射後のケラチノサイトとメラノサイトにおけるマイクロアレイ解析. 第73回日本癌学会学術総会. 2014.9
 9. 竹内聖二、正木太朗、松田外志朗、錦織千佳子：角化細胞と色素細胞における、UVB照射時のマイクロアレイを用いた遺伝子変動解析. 第73回日本癌学会学術総会. 2014.9
 10. 竹内聖二、松田外志朗、小野竜輔、錦織千佳子：A群色素性乾皮症患者細胞における低線

- 量紫外線照射時の網羅的遺伝子発現解析. 第 57 回日本放射線影響学会. 2014.10
11. 松田外志朗、竹内聖二、小野竜輔、錦織千佳子：低線量紫外線照射が遺伝子発現プロファイルに与える影響. 第 57 回日本放射線影響学会. 2014.10
 12. 錦織千佳子：光線過敏症 最近の話題. 第 368 回日本皮膚科学会山形地方会. 2014.12
 13. Nakano E, Takeuchi S, Ono R, Masaki T, Nishigori C : NER assay based on flow cytometry of pyrimidine dimer immunocytochemistry: comparison with unscheduled DNA synthesis using autoradiography. 日本研究皮膚科学会 第 39 回年次学術大会・総会. 2014.12
 14. Masaki T, Takeuchi S, Matsuda T, Nishigori C : Microarray analysis in the keratinocyte and melanocyte exposed to Narrow-band UVB and Broad-band UVB. 日本研究皮膚科学会 第 39 回年次学術大会・総会. 2014.12
 15. 錦織千佳子、正木太朗、中野英司、竹内聖二、山下大介、荻田典生、酒井良忠：診療科横断的な色素性乾皮症の診療経験. 第 438 回日本皮膚科学会京滋地方会. 2014.12
 16. Takeuchi S, Matsuda T, Ono R, Nishigori C : Transcriptome analysis with microarray in the human fibroblast exposed by low dose of UV. 15th International Congress of Radiation Research. 2015.5
 17. 錦織千佳子：神経皮膚症候群における現状と未来－皮膚科医としての使命－. 第 114 回日本皮膚科学会総会・学術大会. 2015.5
 18. 中野英司、正木太朗、小野竜輔、笠木伸平、中町祐司、河野誠司、深井和吉、新関寛徳、錦織千佳子：異常な日光皮膚炎症状を伴わない小児の色素性乾皮症の 2 例. 第 39 回日本小児皮膚科学会学術大会. 2015.7
 19. Kunisada M, Yogiarti F, Nishigori C : Inflammation and Photocarcinogenesis. 2015 University of Washington and Kobe University joint symposium. 2015.9
 20. 錦織千佳子：紫外線感受性疾患の基礎と臨床. 第 67 回日本皮膚科学会西部支部学術大会. 2015.10
 21. Kunisada M, Yogiarti F, Nishigori C : The role of Inflammation in Photocarcinogenesis. The 7th Asia & Oceania Conference on Photobiology. 2015.11
 22. Nishigori C : Establishing evidence-based clinical guidelines for neurocutaneous syndromes Study Summation. International Symposium on Intractable Skin Diseases: Current Advances and Medical Innovations. 2015.12
 23. 錦織千佳子：光線過敏症と遮光. 第 79 回日本皮膚科学会東京・東部支部合同学術大会. 2016.2
 24. 錦織千佳子：小児における光線過敏症診断の実際－診断から遮光指導まで. 第 46 回日本小児皮膚科学会 小児皮膚科学セミナー. 2016.3
 25. 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
 26. Nishigori C : Involvement of inflammation in photocarcinogenesis. Annual meeting of Korean Society for photomedicine. 2016.6
 27. 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
 28. 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
 29. Nakano E, Ono R, Kanda F, Takeuchi S, Moriwaki S, Nishigori C : Xeroderma pigmentosum as the model of photoaging-The present features of XP in Japan. 第 17 回光老化研究会. 2016.8
 30. 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
 31. 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
 32. 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
 33. 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