

神経線維腫症1型における重症度因子の解明と 科学的根拠に基づいた診療指針の確立

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。新重症度分類に基づいた調査を行ったところ、患者の約3割は重篤な症状を示し、その要因としてびまん性神経線維腫が大半を占めることが分かった。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、エビデンスに基づいた治療に関するクリニカルクエスチョン（clinical question: CQ）を作成し、NF1診療ガイドラインの改定を行った。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の主な症状に関するエビデンスに基づいたCQを加えた。

本ガイドラインが幅広い診療科で活用され、日常診療の一助となることを期待している。

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、本研究班の班員により、診療科横断的に科学的根拠に基づいたNF1診療ガイドライン（改定版）の作成を行うこととした。

B. 研究方法

NF1診療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。

2015年の難病法成立に伴い、まずは本邦におけるNF1患者の重症度に関する検討を行った上で、日常診療に直結する治療に関するクリニカルクエスチョン（clinical question: CQ）を作成し、最終的にNF1診療ガイドライン（改定版）を作成した。

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

NF1 の新重症度分類をもとに鳥取大学における NF1 患者の調査を行ったところ、重症度は stage 1 (37%) , stage 2 (26%) , stage 3 (2%) , stage 4 (1%) , stage 5 (34%) であった。患者の約 1/3 は stage 5 (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。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。

そこで、治療に関する CQ を作成し、ガイドラインの改定を行った。

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。今回の我々の検討により、NF1 患者の約 3 割は重篤な症状を合併することが分かった。その要因としてはびまん性神経線維腫が約 7 割を占めていた。

近年、様々な疾患に対して海外や本邦で診療ガイドラインが作成されている。単一の疾病（例えば悪性腫瘍）であれば、通常エビデンスに基づいた治療法に関する CQ も同時に作成されることが多いが、NF1 は多彩な症状を合併するため CQ の作成はこれまで行われていなかった。そこで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 CQ を作成した。残念ながら有効な治療自体が少なかったが、現時点における推奨度を示した。NF1 は比較的真の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。しかしながら、今回我が国の NF1 の標準的な治療指針を示すため、科学的根拠に基づいたガイドラインの改定を行った。本ガイドラインが幅広い診療科で活用され、日常診療の一助となることを期待している。

E. 結論

今回、研究班のメンバーにより、診療科横断的に科学的根拠に基づいた NF1 の診療ガイドライン（改定版）を作成した。

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. 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
2. 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
3. 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
4. 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
5. 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
6. 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
7. 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
8. 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
9. Yoshida Y: 71 Neurofibromatosis.

Dermatology for skin of color 2nd eds (Kelly, A. P., Taylor, S. C., eds), McGrawHill, pp499-504, 2016

10. Koga M, Yoshida Y, Imafuku S: Nutritional, muscular and metabolic characteristics in patients with neurofibromatosis 1. *J Dermatol* 43(7): 799-803, 2016
11. 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. 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
2. 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
3. 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.
次世代シークエ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
4. 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
5. 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
6. 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
7. 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

8. 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
9. 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
10. 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
11. 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