

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

研究分担者 今福信一 福岡大学医学部皮膚科学

研究要旨

現在まで、本邦の各専門施設における詳細な神経線維腫症1型（NF1）患者の代謝関連合併症については報告がない。今回我々は、福岡大学と鳥取大学の2施設共同で、多数例のNF1患者を集積し検討を行った。最初にNF1患者の受診動向や、身体的特徴、合併症、既往症、手術治療などの程度行われているか、などの調査を目的とし研究を行った。初診時の年齢は、0-1歳と20-40歳が多かった。20-40歳の群では女性が多かった。身長、Body Mass Index (BMI)ともに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。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。皮膚腫瘍切除は、皮膚科受診者の1/3が受けていた。これらの結果の中で、BMIが低値である（やせ形が多い。）という点に注目し、NF1患者には肥満になりにくい何らかのエネルギー代謝経路が存在する可能性を考え、血液生化学データを対象に栄養、筋量、代謝における特異性について追加の患者対照研究を行った。対照と有意差があった項目は、5項目（中性脂肪、クレアチンキナーゼ、クレアチニン、AST、ALT、特にLDHでは顕著）ですべてNF1群が低値であった。また通常、BMIと相関がみられるはずのALTがNF1群では相関を示さず、これらのことからNF1患者ではALT、LDHが上昇しないようにさせる、たとえば炎症が起こりにくくなるような特殊な機序が働いている可能性が示唆された。今回の2つの研究を行い、NF1患者のプロファイルの一端を明らかにすることができた。今後、さらに対象数を増やして集積研究を行うことで、NF1の更なる詳細が明らかになることが期待される。

A. 研究目的

現在まで、本邦におけるNF1の多施設共同疫学研究はない。NF1は遺伝学的な研究が積極的に行われている一方で、今後phenotypeの研究も併行して必要になると考える。また多施設で情報を共有することで患者、疾患の全体像が把握でき、ひいては現在行われている治療、検査の標準化や問題点が明確になることが期待される。

B. 研究方法

福岡大学と鳥取大学に来院したNF1患者のデータを集積して対象に後ろ向き観察研究を行う。まずNF1患者を対象に①初診時年齢、②身長、体重（body mass index : BMI）、③既往症、併存症、④皮膚腫瘍切除の有無の項目をカルテより抽出し検討した。この研究で得られた結果より次にBMIに反映される可能性のある栄養、筋量、代謝の3要素に関係する血液生化学項目（総コレステロール、中性脂肪(TG)、尿酸、クレアチンキナーゼ(CK)、クレアチニン(Cr)、総タンパク、アルブミン、ヘモグロビン(Hb)、AST、ALT、LDH)についてNF1患者を対象に、非NF1患者を対照群（皮膚良性腫瘍切除を受けた患者で術前にスクリーニングとして行った血液検査データ）として設定し、患者対照研究も行った。検定法は student's *t* test

（ $P < 0.05$ を有意）にて行った。BMIと各項目との相関については、ピアソンの積率相関係数にて検定を行った。significant probability (P) < 0.05 かつ correlation coefficient (r) > 0.4 は、中程度の相関関係があると判断し、 $0.2 < r \leq 0.4$ は弱い相関関係があると判断した。

（倫理面への配慮）

本研究を遂行するにあたり、福岡大学病院、鳥取大学医学部のそれぞれの倫理審査委員会の承認を得た。

C. 研究結果

福岡大学皮膚科 248 名（男性 112 名、女性 136 名、受診期間：1990 年 1 月より 2013 年 1 月まで）、鳥取大学皮膚科 108 名（男性 51 名、女性 57 名、受診期間：2007 年 1 月より 2014 年 12 月まで）で総数 356 名（男性 163 名、女性 193 名）を対象とした。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。② 20-89 歳の成人を対象に平均を算出した。身長は男性 $162.3\text{cm} \pm 7.44$ 、女性が $153.2\text{cm} \pm 6.65$ であった。体重(BMI)は男性が 22.50 ± 3.93 で女性が 21.46 ± 2.83 であった。③既往歴、併存症については、アレルギー性鼻炎が 7.5%、気管支喘息が 8.4%、アトピー性皮膚炎

が14%にみられた。他、心血管系の合併症が3.1%にみられた。④皮膚腫瘍切除術は、全体の28.6% (102/356名)で受けており、手術を行った回数は1回が57.8%(59/102名)と最も多く、2回が11.7%(12/102名)で、6回以上行われたのは2.9%(3/102名)であった。Stagingとしては、stage 5 41.1%(42/102名)が最も多く、stage 2が39.2%(40/102名)であった。

また血液生化学データの研究においては、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。TG、Cr、CK、AST、ALT、LDHの項目において、NF1群ではcontrol群と比較して低値であった。この中でTGについては解釈が困難であったが、AST、CKは筋量を反映していると考えられた。BMIと関連があるかそれぞれの項目で、ピアソンの積率相関係数にて検定を行ったところTGとALTは対照群にのみ相関があり、NF1群では相関がなかった。Cr、CKについては、NF1群、対照群ともに相関がなかった。ASTについては男女で結果が異なり、一定していなかった。

D. 考察

①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。②身長、BMIともに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皮膚腫瘍切除は、皮膚科受診者の1/3が受けていた。BMIが低値であることからBMIに関係する血液生化学項目について特徴がないかを調べた。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て低値であり、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、もしくは炎症が起こ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。

E. 結論

本研究を行い、NF1患者には痩せ形が多いこと、また体重増加が起こりにくい特殊な代謝もしくは何らかの経路がある可能性が示唆された。本研究によりNF1患者のprofileの一端が明らかとなった。NF1は稀な遺伝性疾患であり、多彩な臨床症状が報告される。その為、稀な合併症や軽微な異常値に対する疾患特異性は、単施設では症例数

が少なく、評価できない可能性が高い。今後、多施設の協力の下、多数例を集積研究することで、NF1の更なる詳細を明らかにできる可能性がある。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 中山樹一郎、今福信一、徳永哲夫：神経線維腫症1型の色素性病変に対するレーザートーニング照射とQスイッチルビーレーザー照射の併用効果に関する研究. 神経皮膚症候群に関する調査研究 平成25年度分担研究報告書：67-69, 2014
- 2) 古賀文二、今福信一、中山樹一郎：神経線維腫症1型の身長、体重(BMI)、合併症に関する患者対照研究. 日レ病会誌 5(1)：50-53, 2014
- 3) 佐藤千江美、古賀文二、今福信一、中山樹一郎：NF1神経線維腫より採取した線維芽細胞およびシュワン細胞に対するrapamycinおよびlovastatinの効果について. 日レ病会誌 5(1)：55-58, 2014
- 4) Koga M, Koga K, Nakayama J, Imafuku S. : Anthropometric characteristics and comorbidities in Japanese patients with neurofibromatosis type 1: a single institutional case-control study. J Dermatol. 41(10)：885-889, 2014
- 5) 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)患者プロファイル. 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
- 6) 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
- 7) Koga M, Yoshida Y, Imafuku S. : Nutritional, muscular, and metabolic characteristics in patients with neurofibromatosis type 1. J Dermatol. 43(7)：799-803, 2016
- 8) 今福信一：神経線維腫症1型患者の重症度判定に関する研究. 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27年度総括・分担研究報告書：85-86, 2016
- 9) 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. 日レ病会誌 7(1)：73-75, 2016

2. 学会発表

- 1) 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. 第 6 回日本レックリングハウゼン病学会学術大会 (2014 年 11 月 15-16 日)
- 2) 古賀文二、今福信一、吉田雄一：福岡大学と鳥取大学における NF1 患者プロフィール. 神経皮膚症候群に関する診療科横断的検討により科学的根拠に基づいた診療指針の確立調査研究班第 2 回班会議 (2014 年 12 月 19 日)
- 3) 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 (2015 年 10 月 17-18 日)
- 4) 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 (2015 年 11 月 27 日)
- 5) 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 (2015 年 11 月 29 日)
- 7) 古賀文二、今福信一：蒙古斑との境界部に halo を呈した巨大カフェオレ斑の幼児例. 第 8 回日本レックリングハウゼン病学会学術大会 (2016 年 12 月 4 日)
- 8) 古賀文二、吉田雄一、今福信一：NF1 患者の神経線維腫の自動計数システムの構築 (続報). 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 (2016 年 12 月 9 日)

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