

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)
分担研究報告書

血管系母斑・母斑症、特にスタージ・ウェーバー症候群、における統一した診断基準と重症度分類の
確立と
それを基盤とした遺伝子解析からの病因解明

研究分担者 川上 民裕 聖マリアンナ医科大学皮膚科准教授

研究要旨

母斑・母斑症、特にスタージ・ウェーバー症候群の臨床におけるさまざまな問題点を(1)-(3)の活動を通じて検証し、その発展に貢献している。(1)母斑・母斑症の代表的存在であるスタージ・ウェーバー症候群を対象とした本研究班と三村班・井上班の3班統一の新規診断基準・重症度分類がついに完成した。すでに日本皮膚科学会で承認、今後は関係各学会に提出・承認、さらに厚労省へ提出予定である。(2)“スタージ・ウェーバー症候群における遺伝子異常の検討から、症状との関係を解析、早期診断と治療を開発する”とのタイトルで、多施設共同の臨床研究を企画し、臨床治験委員会を通過、開始している。すでに獲得された標本のGNAQ遺伝子変異を検証中である。(3)(1)の連携のため参加している三村班(研究協力者)では、新規診療ガイドラインを作成のため、ワーキンググループに配属され、スタージ・ウェーバー症候群でも使用される色素レーザー照射の検証および、「血管腫・脈管奇形診療ガイドライン(仮題)(改訂中)」執筆に参画している。

A. 研究目的

(1) 母斑・母斑症の代表的存在であるスタージ・ウェーバー症候群には、本研究班と「難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究」班(研究代表者 聖マリアンナ医科大学放射線医学 病院教授 三村秀文先生)と「希少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的研究」班(研究代表者 国立病院機構 静岡・てんかん神経医療センター 院長 井上有史先生)が関与している。すでに井上班のみで作成された診断基準・重症度分類が存在しているので、3班合同の、より改善されより横断的な新規診断基準と重症度分類を完成する。そして、厚生労働者や関連の各学会に働きかけ、改正や承認を受ける。

(2) スタージ・ウェーバー症候群、特に顔面の色素斑をもつ患者の遺伝子解析を行い、病因を解明する。最近、報告されたGNAQ遺伝子異常を含んだ遺伝子検証をすすめていく。この遺伝子異常検討から、臨床症状の関係を解析して、早期診断、治療法を開発する。

(3) (1)の連携のため参加している三村班(研究協力者)では、新規診療ガイドラインを作成している。血管腫の治療で施術される色素レーザー照射(スタージ・ウェーバー症候群でも使用される)の効果を、過去の学術論文から検証する。

B. 研究方法

(1) 三村班では、研究協力者となり、新規診断基準と重症度分類への理解と承認を求めため、年2回の全体班会議に参加している。井上班では、研究分担者 順天堂大学脳神経外科 准教授 菅野秀宣先生と折衝し、新規診断基準と重症度分類の作成とそれへの理解

と承認を図っている。

(2) “スタージ・ウェーバー症候群における遺伝子異常の検討から、症状との関係を解析、早期診断と治療を開発する”の多施設共同臨床研究を立案した。対象は、スタージ・ウェーバー症候群と診断され、顔面の色素斑がある患者や、スタージ・ウェーバー症候群と診断されず顔面の色素斑がある患者、などである。聖マリアンナ医科大学遺伝診療部(小児科や皮膚科)、神奈川県立こども医療センター皮膚科、順天堂大学練馬病院小児科、順天堂大学脳神経外科などが参加施設である。

患者の血液・顔面色素斑部の皮膚・色素斑部毛髪か眉毛を採取する。毛髪か眉毛は、多くの場合、色素斑皮膚が付着している可能性が高くその付着皮膚を皮膚生検の代用標本として測定できる可能性がある。回収された標本は、横浜市立大学医学研究科医科学専攻遺伝学教室へ郵送し、解析を行う。

(倫理面への配慮)

本試験においてプロトコールを作成し、院内倫理委員会に申請し、承認を得た。本試験では、患者のプライバシー保護のため、患者の全てのデータは症例登録番号、イニシャル、カルテ番号、生年月日で識別、同定、照会される。また、試験成績の公表などに関しても、患者のプライバシー保護に十分配慮する。データの二次利用は行わない。被験者のデータ等を病院外に出す場合は、個人情報管理者を置く。

(3) 三村班“血管腫・血管奇形診療ガイドラインに対する検討を行うワーキンググループ”に配属され、システムティック レビュー作成や「血管腫・脈管奇形診療ガイドライン(仮題)(改訂中)」執筆に関して、過去の学術論文を検証した。

C. 研究結果

(1) 3班統一の新規診断基準を完成させた(下記)。すでに日本皮膚科学会へ提出し、承認を受けた。今後は関係各学会に提出し、承認を求める予定である。

スタージ・ウェーバー症候群の診断基準・重症度分類

<診断基準>

A 基本所見

- 1 頭蓋内軟膜血管腫
- 2 顔面ポートワイン斑(毛細血管奇形)
- 3 脈絡膜血管腫または緑内障

B 症状

- 1 てんかん
- 2 精神運動発達遅滞
- 3 運動麻痺
- 4 視力・視野障害
- 5 片頭痛

C 検査所見

1 画像検査所見

MRI: ガドリニウム増強において明瞭となる頭蓋内軟膜血管腫、罹患部位の脳萎縮、患側脈絡叢の腫大、白質内横断静脈の拡張

CT: 頭蓋内石灰化を認める

SPECT: 頭蓋内軟膜血管腫部位の低血流域

FDG-PET: 頭蓋内軟膜血管腫部位の糖低代謝

2 生理学的所見

脳波: 患側の低電位徐波、発作時の律動性棘波または鋭波

D 鑑別診断

その他の神経皮膚症候群

E 遺伝学的検査

GNAQ遺伝子の変異

頭蓋内軟膜血管腫と顔面ポートワイン斑(毛細血管奇形)に関して

<診断のカテゴリー>

以下の場合に確定診断される。

Aの1項目以上満たし、かつBの2項目以上を有するもの

<臨床所見(該当する項目に☑を記入する)>

てんかん発作型(複数選択可)

全般発作 単純部分発作 複雑部分発作
二次性全般化発作 てんかん重積状態

頭蓋内軟膜血管腫の脳内局在

前頭葉 側頭葉 頭頂葉 後頭葉
その他 両側

てんかん外科治療

焦点切除術 脳梁離断術 多脳葉手術
半球離断術 迷走神経刺激療法

顔面ポートワイン斑(毛細血管奇形)

顔面の5%以下 顔面の5%-30%

顔面の30%以上

運動麻痺 なし あり

視力・視野障害 なし あり

片頭痛 なし あり

<重症度分類>

・てんかんおよび精神運動発達遅滞(既存と同様なので省略する)

・運動麻痺

Modified Rankin Scaleを用いて、中等症以上に該当する患者を対象とする。

・視力・視野障害

下記の尺度を用いて(省略)、中等症以上に該当する患者を対象とする。

(2) 聖マリアンナ医科大学倫理審査委員会で承認され、症例の集積中である。すでに一部の標本は、横浜市立大学遺伝学教室へ郵送された。全施設にて、血液、顔面の色素斑部位の毛髪か眉毛を採取する。顔面の色素斑部位の毛髪か眉毛は、多くの場合、色素斑皮膚が付着している可能性が高くその付着皮膚を皮膚生検の代用標本として測定できる可能性がある。

(3) 以下のシステマティック レビューに参加している。
CQ11: 毛細血管奇形に対する色素レーザー照射は部位によって効果に差があるか? 推奨案: 毛細血管奇形に対する色素レーザー照射は顔面、頸部ではその他の部位に比べ有効性が高く、四肢では色素沈着などの合併症を来しやすい可能性がある。

CQ12: 毛細血管奇形に対する色素レーザー照射において再発があるか? 推奨案: 色素レーザー照射は毛細血管奇形の治療法として一定の効果が確立されているが、治療後の経過が長いほど再発率が高くなる可能性がある。

CQ13: 毛細血管奇形に対する色素レーザー照射は治療開始年齢が早いほど有効率が高いか? 推奨案: 1歳前のレーザー治療が有効性が高い可能性があり、できるだけ早期に治療を開始することを選択肢の一つとして提案する。

D. 考察

(1) 母斑・母斑症、特にスタージ・ウェーバー症候群の診断基準・重症度分類の改定は、関係する多数の診療科医師の参画によるため、より横断的なものとなる。

(2) スタージ・ウェーバー症候群における遺伝子異常の検討から、症状との関係がすすみ、早期診断や治療への応用が期待できる。すなわち、血液での早期臨床診断が可能となる。さらに、出生前診断へも繋がる。遺伝子治療の可能性が広がる。

(3) 色素レーザー治療のエビデンスが確立することで治療の進歩が期待できる。

E. 結論

(1) 統一した診断基準・重症度分類の完成は、広く診療の発展に貢献できる。

(2) 本臨床研究を通じて、GNAQ遺伝子異常から、血液での早期発見、さらに遺伝子治療や出生前診断への応用が可能となる。

(3) 色素レーザー治療の普及が確立される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表(平成26～28年度)

1. 論文発表

Kitazawa T, Kawakami T, Matsuoka M, Kimura S, Soma Y, Nakano H. Splicing mutation in the COL7A1 gene mRNA exon 71 in a female patient with pretibial epidermolysis bullosa. J Dermatol. 2014;41(11):1018-1019.

Otaguchi R, Kawakami T, Matsuoka M, Kimura S, Soma Y, Matsuda M, Hamada T, Hashimoto T. A sporadic elder case of erythrokeratoderma variabilis with a single base-pair transversion in GJB3 gene successfully treated with systemic vitamin A derivative. J Dermatol. 2014;41(11):1016-1018.

Goto Y, Yajima I, Kumasaka M, Ohgami N, Tanaka A, Tsuzuki T, Inoue Y, Fukushima S, Ihn H, Kyoya M, Ohashi H, Kawakami T, Bennett DC, Kato M. Transcription factor LSF (TFCP2) inhibits melanoma growth. Oncotarget. 2016 19;7(3):2379-2390.

2. 学会発表

北澤智子、松岡摩耶、木村聡子、川上民裕、相馬良直、中野創: 優性栄養障害型表皮水疱症(前脛骨型)の1例 第113回日本皮膚科学会総会 2014年5月30日-6月1日 京都

太田口里沙子、木村聡子、川上民裕、相馬良直、三井浩、松田光弘、濱田尚宏、橋本隆: Erythrokeratoderma variabilisの1例 第113回日本皮膚科学会総会 2014年5月30日-6月1日 京都

川上民裕: スタージ・ウェーバー症候群(Sturge-Weber症候群)診断基準と今後の展望 「難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究」班 平成27年度第1回全体班会議 2015年5月15日 TKP品川カンファレンスセンター 京急第10ビル 8F「バンケットホール8F」

宮野薫、岡野達郎、井上彩子、黒田瑛里、白土麻澄、松浦哲彦、武藤真悠子、竹内そら、松岡摩耶、門野岳史、川上民裕、相馬良直: 巨大先天性色素性母斑に生じた悪性黒色腫の1例 日本皮膚科学会第865回東京地方会 2016年1月16日 横浜

川上民裕: スタージ・ウェーバー症候群(Sturge-Weber症候群)診断基準と今後の展望 「難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究」班 平成28年度第3回全体班会議 2016年11月5日 TKP品川カンファレンスセンター 京急第10ビル 5F「バンケットホール5F」

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他
現在のところなし。