

## 神経皮膚症候群に関する診療科横断的な診療体制の確立

研究代表者 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。本年度は NF1 については、NF1 の病態が詳細になっていない症状の解明や治療法の実態や、患者実態の調査として個人調査票の解析、班員全体で NF1 のレジストリの試作ページのトライアルと現ガイドラインの周知を行った。NF2 については、全国の脳神経外科基幹および連携施設 (約 850) に、NF2 治療経験数、治療内容、治療専門病院登録可否などについてアンケート調査を行い、福島県立医科大学倫理委員会の承認を得て、日本脳神経外科学会に研究申請を行った。患者会での説明を行い治療指針の普及に努めた。治療指針に記載した bevacizumab 治療による腫瘍成長抑制については、福島県立医科大学臨床研究センターの協力のもと医師主導治験のプロトコルを作成し、PMDA の事前面談を実施した。TSC については、患者の約 10% に発生する脳腫瘍、上衣下巨細胞性星細胞腫のガイドラインを Minds の推奨する方法に則り完成した。結節性硬化 (TSC) の病態解明に伴う患者層の拡大と臨床症状の多様性、治療法の革新に対応したガイドラインとするべく、各学会における治療指針やガイドラインの骨子を組み込んだ、本邦の実状に即した結節性硬化症の新規診断治療ガイドラインを作製した。XP については、患者への手引書作製、ガイドライン改定に備えた病態の実態調査を行った。ポルフィリン症としては、診療ガイドラインの策定を最重要課題として取り組むとともに、患者の診断と診療を通して実態を調査した。

### A. 研究目的

神経皮膚症候群は神経と皮膚に病変を生ずる希少難治性疾患で、神経線維腫症 1 (NF1)、神経線維腫症 2 (NF2)、結節性硬化症 (TSC)、色素性乾皮症 (XP)、ポルフィリン症が含まれる。これらは多臓器にわたる症状が出現し、整容上、機能上、生命の危機の問題がある。現時点で根治療法はなく、患者・家族の治療に対する要望は強く、全国的な診療体制を確立させる必要がある。

これまでの研究班の成果として、NF1, NF2, TSC の診療指針の改定、XP の診療指針の策定を行ったので、新しい診療指針に沿って小児期から成人期への移行をふまえた最適な診療体制の確立を進める。ポルフィリン症については、診療指針の策定を優先的に進める。

NF1 の合併症状について大規模調査を行い、DNB 分類による重症度の把握に基づいた治療指針を確立する。小児患者を対象に全例登録を開始し、小児領域からの疾患の全体像を明らかにする。

NF2 は進行性の脳腫瘍を生じ生命予後が悪いので「時期を逸さない治療」による治療成績の向上には治療体制の構築が必要である。2017 年に全国

脳神経外科施設にアンケート調査し、実情を解析し、期間中に治療体制を構築する。

TSC : 全身の臓器に病変を生じ、脳・心臓病変は小児期に、皮膚・腎臓・肺の病変は思春期以降、成人期に好発するため、多診療科の関与が必須である。近年、mTOR 阻害薬が TS 治療に導入され、個別臓器の治療から全身治療への転換が生じたため、診療科間の連携がより重要である。本研究は日本の実情に即した連携体制の構築を実践的に研究する。

XP : 診療指針は策定されたが、XP が専門外の医療従事者や教育関係者、患者・家族への周知を目的に、2017 年度に XP についての具体的な診療・ケアの実態について、実用的冊子を作る。一方で、既に構築済みの臨床・分子疫学データを更新して、XP の実態を把握し、XP 診療指針の再評価、現状に則した改訂作業に資する。

ポルフィリン症の症状には多様性があるので、患者の病因分子の特定と酵素活性の変動および遺伝子変異と症状との関係を総合的に診断し、疾患の実態を解析、期間中に診療指針を策定することを第一の目的とした。

本研究班では診療科横断的に研究を推進し、適切な診断と最適な治療を地域差なく、全国の患者に提供できる診療体制を構築するための組織的研究を行うことを心がけて研究を進めた。

#### 研究分担者

倉持 朗 (埼玉医科大学)  
太田有史 (東京慈恵会医科大学)  
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 (淑徳大学)  
上田健博 (神戸大学)  
中野英司 (国立がんセンター)  
中野 創 (弘前大学)  
竹谷 茂 (関西医科大学)

## B. 研究方法と結果

NF1 全体として、平成 32 年 3 月までに、a. 診療科横断的な患者全体像の把握、b. 遺伝子型-症状相関の解析、c. 患者レジストリの構築、d. 神経線維腫症 1 型(NF1)患者に生じる末梢神経鞘腫瘍に対する最良の診断・治療指針の作成、e. NF1 の新診療ガイドラインの周知・啓発を進める予定 2 しており、その準備段階として、NF1 の病態が詳細になっていない症状の解明や治療法の実態(倉持、太田、古村、舟崎、今福)や、患者実態の調査として個人調査票の解析(吉田、須賀)、班員全体で NF1 のレジストリ(松尾)の試作ページのトライアルを行った。

倉持は 31 年間 NF1 診療を継続してきた中で、結節状蔓状神経線維腫に焦点を置き、とりわけ長期間(6年間~31年間)経過を追い、慎重なフォロー(その間に於ける手術を含む)をすることが出来た患者の臨床所見と幾つかの画像モダリティーの組合せから認識するに至った所見、さらに免疫組織化学を含む組織学的検討を主たる根拠として、診断・治療指針として貢献しうる知見が得られないかどうか、検討した。手術症例は、NF1 患者の 1 個人で繰り返しなされることも多く、経時的変化に対応する最良の方法(タイミングや手術方法)はどのようなものであるか、に関しても検討した。(今回の検討では、体腔内を充満したり、下肢の筋層内の殆どを占拠したりした超重症例の結節状蔓状神経線維腫の症例は、十分に検討

する事はできなかった。)

太田は自験施設を受診した 20 歳以上のレックリングハウゼン病患者 216 名中 185 人の病因と考えられる NF1 遺伝子変異を明らかにし、その結果と臨床症状の相関について検討した 216 名中 185 人(85.6%)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ることを昨年度の報告書に記載したが、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。臨床症状の多様性は、modifier gene や hormonal environment の関与さらにモザイク症例では、正常に機能する細胞の割合が重要であると考えられる。

古村はピコ秒レーザーによる治療の有用性と現時点での問題点について、福岡県内で連携してレーザー治療を行っている医療施設の担当医師から治療に関する情報と意見を渉猟した。

過去数年間にカフェオレ斑(CALM)を含む扁平母斑の治療効果についての研究発表を行った施設で、レーザー治療ユニットの指導医レベルの担当医から治療の効果や問題点についてのデータを収集した。施設と使用機器：医療法人境医院(福岡県うきは市、境哲平医師)、アレキサンドライトレーザーPicoSure®(Cynosure 社、米国)、医療法人ひまわり会天神皮ふ科(福岡市中央区、榮仁子医師)、Nd:YAG レーザー、PicoWay®(Syneron-Candela 社、イスラエル)

ピコ秒レーザー機器の照射条件の適正化としては、CALM 治療では、特に表皮基底層のメラニンがターゲットとなるため、安全性を担保したフルエンスの設定と効果確認のために、担当医師の前腕部の多発性の淡い色素斑(老人性色素斑)を CALM 代替の表在性色素斑として選択した。

NF1 の CALM については、ピコ秒レーザーの成人治療例数例について、治療後の色素斑の経過や Q スイッチレーザーとの相違について担当医師とともに臨床写真を確認した。

昨年度の文献検索によるエビデンス収集では、性別と年齢別(乳児期、幼少期、思春期、成人)は治療効果との間に相関を認めなかったが、大きさに関しては小型の地図状の皮疹の一部に効果がみられるとする報告があった。皮膚科医のエキスパートオピニオンのまとめでも、部位、年齢と相関して、顔面や頸部の乳幼児症例で高い治療効果が得られるものが一部にみられ、地図状のものに淡色化が認められる傾向がみられた。一方、大型の CALM に対する効果は全く認められなかった。

また、日本形成外科学会形成外科診療ガイドライン(レーザー治療)と昨年までに報告した本研

究の結果とを比較し、Q スイッチレーザーの問題点や、ピコ秒レーザーで改善が期待される点を抽出した。

吉田は 2001～2014 年までに厚生労働省に登録された NF1 の特定疾患個人調査票のデータをもとに解析を行った。2001～2014 年までに 3,530 名の登録があった。患者データは匿名化されており、計 3,530 名の登録があり、解析可能であった患者は 3,505 名（男性 1,595 名、女性 1,910 名；男女比は 1:1.2）、平均年齢は 38.3 歳（0-93 歳）であった。家族歴は 42.3%に認められた。認定基準である stage 3 以上の患者は 2,883 名であり、最も症状の重い stage 5 は 1,911 名であった。

各症状別にみると D4: 975 名、N2: 727 名、B2: 639 名（のべ数）であり、我々の皮膚科領域から報告と比較して、中枢神経症状、骨病変の合併頻度の割合が高かった。

松尾は UMIN のインターネット医学研究データセンター（INDICE）を利用して、新診断基準と参考所見をもとにした NF1 の Web 登録システムを作成した。登録対象は新診断基準を満たす 15 歳以下の NF1 患者または 1 項目のみを満たす疑い患者で、本人あるいは代諾者より文書で同意が得られた者を登録の対象とする。調査項目は、登録患者数、年齢分布、確定診断年齢、症状の年齢別発現率、患者の知的レベル、ADHD、自閉スペクトラム症、頭痛、偏頭痛の有無、合併症の出現時期、発現率、年齢別の疑い症例の割合である。

舟崎は神経線維腫症 I 型（NF1）患者 35 例を対象に骨密度、骨代謝マーカー、骨質マーカーと骨折既往との関連性について調査した。対象は男性 14 例、女性 21 例の計 35 例であった。調査時年齢は 21～83 歳、平均 47 歳であった。骨に関する既往歴は 21 例にあったが、脊柱変形が 19 例、下腿偽関節が 2 例であった。また、5 例に対しては調査時に骨粗鬆症に対する治療（投薬）が行われていた。患者の同意を得て採血を行い、次の各項目を測定した。5. 骨折の既往を診療録をもとに調査した。明らかな外傷によるものを外傷性、ないものを病的骨折とした。骨折の既往群とない群で BMD、各マーカーとの相関を検討した。その結果、四肢長管骨の骨折の既往は、外傷性 1 例、病的 4 例の計 5 例に認められた。この 5 例の骨密度は、骨粗鬆症であったものは 1 例、骨減少症が 3 例であった。一方、骨質劣化マーカーであるペントシジンの異常高値を示したものが 5 例中 4 例あった。本疾患における骨質劣化は骨密度低下と独立して存在し、骨折、とくに病的骨折に大きく影響を与える可能性が示唆された。

神経線維腫症 1 型（NF1）では、新生児～2 歳頃までに腰背部を含む全身にカフェオレ斑（CAM）がみられるが、その他の臨床的特徴が乳幼児期に出

現することは少なく診断が難しい場合がある。そのためこの時期にみられる皮膚所見の特徴を明らかにすることは、臨床上、重要である。蒙古斑（MS）と呼ばれる dermal melanocytosis は、アジア人の腰背部に先天性にみられ、加齢とともに消退する特徴を持つ。そのためアジア人の NF1 乳幼児の腰背部は、CAM と MS が重なり合う際に CAM の周囲に halo 現象と呼ばれる特徴的な無色素領域が観察されることが知られているが、詳細については、ほとんど明らかにされていない。今福は今回、対象は、2005 年 4 月～2016 年 4 月までに福岡大皮膚科、鳥取大学皮膚科を受診した NF1 の乳幼児で、受診時にカフェオレ斑（5mm 以上）が全身に CAM と MS が重なり合う所見をもつ 24 例の NF1 乳幼児を対象に患者集積研究を行った。結果、halo 現象がみられた症例は 24 例中 21 例（87.5%）であった。重なり合うすべての CAM が halo を示したのは 10 例（41.6%）、halo ありとなしの CAM が混在していたのが 11 例（45.8%）であった。3 例（12.5%）では CAM の周囲に明らかな halo 形成はなかった。また混在例を観察すると、halo 現象を示した CAM の方が、示さなかった CAM よりも 11 例中 9 例で全体の色調が明るく、CAM の辺縁に虫食い状の変化が見られた。今回の研究結果より、halo 現象は NF1 患児において高頻度に観察されるが、必ずしも生じるものではないことがわかった。

神経線維腫症 2 型（NF2）については、来年度末までに、a. 全国で行われている治療の実情を把握、b. 治療指針を患者および全国の脳神経外科医師に普及することを目指しており、今年度はその準備段階としての活動を行った（齋藤）。NF2 の治療は難しく、NF2 患者が専門医を受診できる体制を全国で確立する必要があったため、全国の脳神経外科基幹および連携施設（約 850）に、NF2 治療経験数、治療内容、治療専門病院登録可否などについてアンケート調査を行い、福島県立医科大学における倫理委員会の承認を得て、日本脳神経外科学会に研究申請を行った。また、昨年度に引き続き患者会での説明を行い治療指針の普及に努めた。治療指針に記載した bevacizumab 治療による腫瘍成長抑制については、福島県立医科大学臨床研究センターの協力のもと医師主導治験のプロトコルを作成し、PMDA の事前面談を実施した。来年度の実施を目指している。また、NF2 患者の失われた聴覚を再建することも重要な課題である。今年度は人工内耳による聴覚再建と聴性脳幹インプラントによる聴覚再建（倫理委員会の承認済みで、本年度に未承認新規高度医療機器使用と高難度新規医療技術実施の許可を得た）の NF2 例を経験した。人工内耳による聴覚再建は 30 歳代男性。聴力は右消失、左高度難聴。両側聴神経鞘腫を認めるが、腫瘍摘出よりも聴覚の再建を

希望された。左に人工内耳を挿入し、有効聴力が回復した。聴性脳幹インプラントによる聴覚再建は40歳代女性。右聴神経鞘腫摘出後に右聴力消失。左は有効聴力があり経過観察していたが、左聴神経鞘腫が増大して聴力も低下した。左聴神経鞘腫を全摘出し蝸牛神経の温存を目指したが温存できず。本人および家族と十分に相談して承諾を得て、自由診療による聴性脳幹インプラント挿入術を行った。術後6週間目から音入れ訓練を続けている。現在、読唇術を併用すれば会話が可能まで聴覚は再建された。

結節性硬化 (TSC) については、今年度の目標を日本における結節性硬化症の総合的ガイドライン「結節性硬化症の診断基準および治療ガイドライン」改訂版の内容を普及させることとしていたため、その活動を中心に行い、合わせて、来年度の目標である臓器別ガイドライン策定の準備を行った (水口、金田)

水口は日本結節性硬化症学会、日本小児神経学会を代表して SEGA ガイドラインワーキンググループ (日本脳腫瘍学会ガイドライン統括委員会の下部組織) に参加し、SEGA の内科治療 (薬物療法、化学療法) に関するエビデンスの収集と評価、推奨文の作成を行い、結節性硬化症 (TSC) に併発する上衣下巨細胞性星細胞腫 (SEGA) の診療ガイドラインを策定した。薬物療法に関する章では、mTOR 阻害薬を用いた化学療法についてエビデンスの総体を評価し、推奨を作成した。その結果、mTOR 阻害薬については益が害を上回り、推奨に値するオプションのひとつと考えられた。

「非急性症候性または無症候性 (増大あり) の SEGA に対して、外科的切除の対象とならない場合に mTOR 阻害薬投与は有用か？」とした。

結節性硬化 (TSC) は、原因遺伝子同定や病態の解明にともない、mTORC1 をターゲットとする新規の治療薬の使用が可能となるなど、急速な進歩を遂げている疾患の1つである。こうした病態解明に伴う診断技術の進歩の結果、軽症の患者が診断されるようになり、臨床症状の割合にも変化が認められてきている。さらに、病態に基づいた新規治療薬の登場で、治療方針にも大きな変化が生じると同時に、横断的診療と治療など、診断治療体制にも変化が生じてきている。これらの変化に対応すべく、国際的にも診断基準や治療ガイドラインの改訂がはかられた。本邦においてもこれらの改訂が必須となった。そこで、難治性疾患等政策研究事業の班と、日本皮膚科学会及び結節性硬化症学会が主になって、各学会における治療指針やガイドラインの骨子を組み込んだ、本邦の実状に即した結節性硬化症の新規診断治療ガイドラインを作製した (金田)。

須賀は厚生労働省健康局難病対策課からNF1患

者の臨床調査個人票の匿名化電子データの提供を受けた。重複事例などを除外したうえで、2002年度から2013年度における新規登録患者3,243例を分析対象とした。新規登録患者3,243例のうち、1,770例 (54.6%) が女性であった。都道府県により、年度別・重症度別の登録状況には大きな相違が見られた。発病時年齢については不明の事例も多かったものの0歳~80歳以上に亘っており、年度を問わず0~4歳が最も多かった。登録時年齢についても0歳~80歳以上に亘っていたが、いずれの年度も35歳以上が約半数を占めていた。発病から登録までの期間も0年~80年以上と幅が見られたが、不明の事例を除くと多くの年度で約半数が25年以上となっていた。登録時の重症度分類については、事例全体の約半数がステージ5であり、次いでステージ4が多かった。発病から登録までの期間別の症状の有無を見ると、期間が長い事例では機能障害・悪性末梢神経鞘腫瘍の併発ありの割合が高いが、期間が短い事例では高度・進行性の神経症状ありの割合が高い傾向が視えた。

色素性乾皮症 (Xeroderma Pigmentosum : XP) については、今年度目標が a. 診療ガイドラインを周知することであり、その活動を行いながら、次年度以降の患者への手引書作製、ガイドライン改定に備えた病態の実態調査を行った。(森脇、林、上田、中野)

森脇は今回、本邦色素性乾皮症 A 群 (XP-A) の本邦典型例である34歳女性患者 (急性腎不全で死亡) の病理解剖を実施し、XP-A 患者の全身臓器における肉眼的・組織学的所見を詳細に検討した結果、大脳・小脳・脳幹：高度なびまん性萎縮、性腺発育不全、肺低形成、脂肪肝、心臓：著変なし、膝：膝実質の好中球浸潤を伴う高度な壊死・線維化、ラ氏島細胞の著明な変性・脱落、膝周囲脂肪織の高度な壊死・融解、腎：尿細管上皮細胞の軽度変性のみであった。

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・口腔衛生分野、整形外科・リハビリテーション分野、全身麻酔での合併症に関する診療ガイドラインの作成を目指して調査研究を進めており、今年度は XP 診療における整形外科的治療やリハビリテーションなどの現状を確認するため、小児整形外科を対象に「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」としてアンケート調査を行った。さらに大分大学と東京医科歯科大学歯学部摂食嚥下チームとの共同研究によって日常的に利用可能な嚥下訓練アプリの開発にも着手した。

色素性乾皮症 (XP) においては神経症状に対しては有効な治療法や予防法が存在せず、患者の予後に大きく関わっている。上田は本研究では XP における神経症状がどのように進行し、それに関

連してどのような因子が機能予後や生命予後へ関わっているのか検討した。頭部 MRI における灰白質容積の算出では 5 歳以降に急激な低下(萎縮)がみられ、その低下の速度(傾き)は症例によらず一定であった。また重症度スコアの解析や末梢神経の評価においても 5 歳以降で年齢と相関した増悪がみられた。性差に関しては 10 歳から 20 歳までの年齢層において、男性が女性よりも早期から重症となる可能性が示唆された。

XP は比較的まれな常染色体劣性遺伝性疾患であり、中野英はこれまで全国調査などによる患者数の把握などは行っていた。今回、前年度に行った平成 25 年から 27 年の三年間の XP の全国調査について解析した。また、同時に XP 重症度スコア Ver4 の収集も行い、スコアの妥当性を検証し、その傾向を評価した。皮膚がんの発症については診断時期で差を認める傾向があったが、重症度は診断時期での差は無く、男女差があることが分かった。

ポルフィリア症については、診療ガイドラインの策定がまだ行われていなかったため、その策定を最重要課題として取り組むとともに、ガイドライン改定や患者様の手引き作製の準備に備えて、患者の診断と診療を通して実態を調査した(中野創、竹谷)。中野は種として遺伝子解析と診療を、竹谷は主として酵素活性の測定と患者全体を通しての解析を実施した。

中野創は平成 29 年度内に臨床的に遺伝性皮膚ポルフィリン症が疑われた 15 家系、28 名について遺伝子診断を行った。このうち 4 家系はすでに家系内で原因遺伝子に変異が同定済みであり、未検索の個体に対して変異検索が行われた。症例によってはエクソンのコピー数を決定するために、MLPA 法を用いた。スプライシング異常が予想された症例では、末梢血白血球から RNA を抽出し、メッセンジャー RNA の一次構造を決定した。家系内発症のなかった 6 家系を合わせて 10 家系で原因遺伝子に変異を認め、うち 9 家系が骨髄性プロトポルフィリン症、1 家系が先天性骨髄性ポルフィリン症と確定診断された。

竹谷はポルフィリア症患者の病因分子の特定を酵素活性の変動および遺伝子変異のレベルから症状との関係を総合的に診断することを目的とする。皮膚障害を呈するポルフィリア症は 8 種類に分類されているが、それらの症状には多様性がある事が知られている。従って、上記の分子的手法に基づいた診断法を確立することで、正確な病因の特定をめざすものである。

### C. 考察

NF1 遺伝子変異と臨床症状相関については、明らかな関連がないとされるが、4 つの例外が存在

することは、結果の項で述べたが、上記の例外を除いて NF1 遺伝子変異と臨床症状相関については、明らかな関連がないことは、太田らの検索でも明かであった。すなわち NF1 遺伝子変異の allelic heterogeneity はきわめて限定したものと考えられる。一方、レックリングハウゼン病の診断基準を満たしながら実際は、SPRED 1 遺伝子変異によって生じる Legius 症候群の発見は、locus heterogeneity が存在していることを明らかにした。では、レックリングハウゼン病の臨床症状の多様性は、いかなる因子に規定されているのだろうか? Modifier gene の関与あるいは hormonal environment の影響は当然考えられる因子であるが、いまだ推測の域を出ない。

皮膚のレーザー治療の作用機序は選択的光熱融解理論に基づいているが、この理論からメラノソームは 50 ナノ秒程度の熱緩和時間となり、これより短パルスならば熱傷害を最小限でメラニンのみ破壊できるため、ナノ秒 Q スイッチレーザーが CALM などのメラニン色素除去に用いられる。ナノ秒レーザーの光熱作用 (photothermal effect; レーザー光の加熱で生じる効果) に加えて、ピコ秒レーザーでは、光音響作用 (photoacoustic effect) も起こる。これは、レーザーが熱に変換されるまでの膨張による振動(波動)によるもので、ピコ秒単位で大きなエネルギーを照射すると、メラニン色素などのクロモフォア粒子内に波動が閉じ込められ(応力封じ込め) 高圧となり粒子が破砕される

ピコ秒レーザーは光音響作用が加わりナノ秒レーザーより細かく破砕でき、特異的波長でなくても、低いフルエンスでも効率よく破壊できるとされる。また、ナノ秒レーザーでは組織の熱傷害やクロモフォアの熱変性が貪食の妨げとなるが、ピコ秒レーザーでは傷害や変性なく細かく破砕され、貪食処理も速いので少ない回数で短期間に色素沈着も少なく除去できるとされている。

以上のような理論的背景からピコ秒レーザーは CALM に対する効果が期待できるが、一方で、これまでの理論で説明できない未知の現象が生じている可能性や、光音響作用による副作用にも注意が必要と考えられる。

構造が複雑で高価格なピコ秒レーザー機器はメンテナンス費用も高いため、コスト面を含めた臨床的有用性についてはまだ検討の余地があると考えられる。(古村)

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。我々の皮膚科領域からの報告では、日常生活が困難とされる stage 5 の患者の割合は 3 割程度であり、その要因としてびまん性神経線維腫が 6 割を占めていたが、今回の全国規模の調査により、重

篤な中枢神経症状あるいは骨病変を合併し、医療費の助成を受けている患者も相当数存在することが分かった。今後はさらに解析をすすめ、中枢神経症状における脳腫瘍などの合併頻度や外科的治療を必要とする骨病変の詳細についてさらに解析をすすめ、治療が必要な NF1 の合併症を明らかにする予定である。(吉田)

松尾は今後、ホームページを通して一般臨床医に対して新診断基準とガイドラインの紹介、周知を図ると同時に患者レジストリの構築のための診療医師登録を行っていく。できるだけ多くの診療医登録を行うことが、患者レジストリ数を増やすうえでの鍵になる。

多くの文献の示すところによれば、NF1 では BMD 低下例、骨折既往例が多いが、骨折と BMD との相関はなかったとされている。これを説明する要因として骨質の関与が考えられる。すなわち、骨脆弱化には、骨密度のみならず、骨質が重要な因子となっていることから、今回は、骨折に関連する因子として BMD、骨代謝マーカーのみならず骨質マーカーも加えて研究を行った。その結果、骨折既往は 5 例に認め、そのうち病的骨折が 4 例であった。5 例のうち、骨粗鬆症であったものは 1 例であったが、骨質低下は 4 例に認めた。この 5 例は他の 30 例に比べて高年齢、低 BMD、高 Pent 値であったが、有意差は認めなかった。今回の結果から、本症に伴う病的骨折には骨質劣化が大きく関与している可能性が示唆されたが、一方で、今回の研究の限界として、骨折の既往を診療録から検索しているため、非外傷性の椎体の圧迫骨折が含まれていないことが挙げられる。椎体の圧迫骨折は骨粗鬆症に多く合併する骨折であるが、非外傷性の場合には経時的な単純 X 線像による評価が必要である。今後も本症における骨密度、骨質低下の頻度、さらに外傷性と非外傷性それぞれの骨折とこれらの相関について前向き研究が必要であると考えられる。(舟崎)

NF1 患者において MS 中の CAM の周囲に halo と呼ばれる無色素領域が生じる現象は、以前より成書にも記載があり、有名な現象である。しかしながらこの現象が NF1 に疾患特異性があるのか、どの程度の頻度で形成されるのかなど、詳細については不明で、現在まで疫学的な研究報告はない。本研究は、渉猟する限り初めての halo 現象を示した CAM についての疫学研究である。

Halo を形成する病態については、Halo を示す境界部では真皮 Melanocyte の dopa reaction が低下していたり、CAM の範囲では真皮 Melanocyte の数が減少していることが報告されている。これらの報告より CAM と MS が競合して、melanocyte を阻害している可能性が示唆されている。しかしながら炎症細胞などの存在はほとんどなく、い

ゆる Sutton 母斑のような免疫学的機序ではない可能性が高いと考えられている。本研究結果からは、halo を呈した CAM に対して MS 側より何らかの機序が働いて薄くなっているかは統計学的に有意差はなかったが、輝度に差がある症例も多く両者の間に何らかの機序が働き MS 全体に影響を及ぼしていると推測する。今後さらに多数例の集積され検討されることが望まれる。(今福)

治療指針を改定したが、治療が遅れるために適切な時期に十分な治療を受けることができない患者も多く、NF2 予後は今でも不良である。患者からも、受診すべき病院が分からないとの声が多い。全国治療体制が構築されれば、患者不安を軽減し、治療集約と成績向上および QOL 改善に資するとともに、新しい治療開発の基盤となることが期待できる。

bevacizumab 点滴治療 (5mg/kg を 2 週間間隔で 4 回) により、約半数の患者で腫瘍が 20%以上縮小し、有効聴力が残っている場合には聴力も改善することが報告されている。我々の臨床研究でも腫瘍縮小効果が確認された。数年来患者会から強く要望されていたが、福島県立医科大学における医師主導治験を実施するための臨床研究センターサポート体制が整ったため、準備を開始した。多くの NF2 患者は、腫瘍の増大または腫瘍に対する治療のために両側の聴力が消失する。聴力消失が患者の QOL 悪化に最も関連していることがわかっており、聴覚再建は重要な課題である。人工内耳による聴覚再建は、蝸牛神経が残っている (プロモントリーテストが陽性) 場合には有効な方法であり、保険診療が可能である。ただし、腫瘍が増大して蝸牛神経機能が失われれば効果は失われる。我々の経験した患者も有効聴力が回復したが聴神経鞘腫は摘出しておらず、何れ人工内耳で回復した聴覚は失われると考えている。

一方、聴性脳幹インプラントによる聴覚再建は、聴神経鞘腫を摘出して蝸牛神経機能が消失した後でも、脳幹の蝸牛神経核が温存されていれば実施することができる。自由診療で 400 万円程度が必要であるが、福島県立医科大学では倫理委員会の承認を得ていたため、今回の NF2 患者に対する未承認新規高度医療機器および高難度新規医療技術評価委員会の承認を得て実施した。読唇術を併用して会話が可能となり、患者の満足度も高い。これについても、できれば保険収載を目指したいと考える。(齋藤)

水口は今回の結果から、現段階で mTOR 阻害薬による薬物療法については、益が害を上回り、推奨に値する治療オプションのひとつであると判断した。しかし長期的な益と害に関する知見がまだ不足しており、今後の蓄積が必要である。

RCT がひとつのみで、観察期間も短いことから、

アウトカム全般に関する全体的なエビデンスは弱いと評価した。しかしながら、有効性（腫瘍縮小効果）は明らかである。

害と益のバランスに関しては、副作用の発現率は高いが、概ねコントロール可能であり、副作用のために服薬を中止した症例はなかったことから判断した。

推奨の強さに考慮すべき要因のうち、患者の価値観や好みについて、この治療に対する患者（家族）の期待は大きいものと推定した。負担の現実さについて、最良の治療選択肢を決めるには、意思決定過程において合併症リスク、有害事象、費用、治療期間、TSC 関連併存疾患への影響度について考慮する必要があると考えられた。正味の利益がコストや資源に十分に見合ったものかどうかについて、薬品の単価は高額で、服薬期間も長期にわたることが予想された。効果による医療費減免効果は不明であった。

須賀は本研究では、NF1 の臨床調査個人票データを用い、新規登録患者の基本属性、家族歴、発病時期、重症度などの記述疫学的分析を行った。

NF1 の新規登録患者数は、最も多かったのは2011年度で390例、最も少なかったのは2002年度で112例であった。NF1に限らず、近年都道府県の登録率が上昇しているとの指摘もある一方で<sup>1)</sup>、表1・表2からうかがえるように、都道府県により登録の状況には顕著な差が見られた。例えば、重症度分類がステージ1およびステージ2の事例は登録されていないと思われる都道府県がある一方で、ステージに拘わらず登録されていると思われる都道府県も見られた。このような登録状況の地域差は、本研究の結果を解釈するうえでの重要な留意点である。2015年1月から難病法が施行されたが、法の施行に伴う登録状況の変動を注視する必要がある。

国外の先行研究と同様に、わが国においてもNF1の患者では女性が男性よりも多い傾向がうかがわれた。発病時年齢については不詳の事例も多かったが、年度を問わず0~4歳が最も多かった。カフエ・オ・レ斑などの皮膚病変はほぼ全ての登録患者で報告されていることによると考えられる。一方、登録時年齢については、登録時に35歳以上であった事例が約半数を占めており、青年期以降にNF1の症状が進行してきたことで受診・登録につながったと考えられる。また、家族歴については、約半数の患者でNF1の家族歴が確認され、海外における疫学研究の結果と類似していた。

皮膚病変については、色素斑や少数の神経線維腫のみのステージ1の段階で登録された事例も多かった一方で、全体の約25%の事例にはびまん性神経線維腫や悪性末梢神経鞘腫瘍が報告されていた。同様に、神経症状や骨病変についても、約

半数の事例でこれらが認められなかった一方で、約20%の事例には高度もしくは進行性の神経症状や骨病変が報告されていた。さらには、発病から登録までの期間別の症状の有無を見ると、期間が長い事例では機能障害・悪性末梢神経鞘腫瘍の併発ありの割合が高い傾向が見受けられた。登録時点でのNF1の重症度には大きな差異が認められるとともに、発病から登録までの期間が長い患者では高度の皮膚病変が確認されたことで登録につながった事例が多いことがうかがえた。

本研究では、わが国において2002年以降に新規登録されたNF1患者全例の臨床調査個人票データを用いてのNF1の記述疫学的分析を行った。臨床調査個人票データを活用してのNF1の実態解明の端緒となる知見が得られた一方で、患者登録状況の地域差など、解決すべき課題も見受けられた。今後、新規登録された患者の症状や重症度、生活状況などの経年的変化を明らかにするためには、更新登録情報を含めての解析が必要である。この点については、新規登録患者が医療費助成の更新申請をした際の臨床調査個人票情報とマージさせることで、フォローアップ情報の分析が可能となると考えられた。

XP-A患者の死亡原因は誤嚥性肺炎や感染症が多いとされているが、今回の剖検例からXP-Aにおける急性膵炎の存在が示唆された。膵臓はもとも小胞体ストレスが過剰であり、酸化ストレス・低酸素ストレスに弱い臓器とされる。従って、XP患者における膵機能や糖尿病リスクの評価は今後の新たな臨床的検討課題である。（森脇）

XP患者では、神経症状に伴い内反足などの足関節の変形も出現するため、内反足手術などが試行されてきたが、実態調査はまったく行われてこなかった。次年度に開始する予定の二次調査によって、それらの現状を明らかにすることが期待される。

一方、2016年度の本研究班において、歯列矯正アプローチによって嚥下障害が改善し誤嚥性肺炎の罹患頻度が減少したXP-A患者を報告した。口腔容積の狭小化が嚥下障害につながるため、口腔周囲筋筋力と口腔容積の低下を遅らせるためのアプローチが必要である。次年度以降もXP-A患者に特化した嚥下訓練アプリの開発を進める。（林）

重症型XP-Aでは5歳ころから脳萎縮や末梢神経障害が進行していた。少数の自験例では、10歳以降の進行していく段階において、男児の方により重症な例が多かった。症例数が少ないため今回の検討で性別が重症度を規定していると断定はできないが、少なくとも症例ごとの個人差は認められた。重症度や神経症状の進行を規定する要因を今後も検討していくことが重要と考えられた。

(上田)

全国調査の結果、年齢や相補性群の分布はこれまでと同様の結果であり、10代に神経症状を伴うA群患者のピークがあり、60代に皮膚がんを伴うバリエーション型のピークを認めていた。

皮膚がんの発症について1988年の全国調査と比較してみると、A群では34%の患者に皮膚がんを認めていたが、今回は25%となっており頻度は減少している。しかしながら、バリエーション型では46%から80%に増加していた。これは診断精度の進歩や受診契機の問題であろうと推測される。それは、皮膚がんの初発年齢がA群においてもバリエーション型においても1988年と比較して高齢での発症になっていることから裏付けされる。また、A群においては診断時期による皮膚がん発症の違いも示唆された。診断時期が12か月以内で皮膚がんを発症した患者は3名のみであった。12か月超の患者群とは平均年齢に差があるため、単純に比較はできないが、早期診断によって日光曝露を予防し、皮膚がんの減少につながったと考えられる。

重症度分類については以前に年齢と重症度の相関を示し、その妥当性を報告していた。今回改定を行い、年齢と重症度の相関を再度検証した。今回も前回同様に、年齢との相関を認めており、重症度分類として妥当であることが示唆された。また、皮膚がんと同様に診断時期による重症度の変化を検証するために、診断が12か月超であったか、12か月以内かで分類して比較したが、重症度スコアには有意差は認めなかった。男女で分類すると、日常生活動作の中では更衣、入浴、聴覚が、身体機能では関節拘縮、起立、歩行、高次機能では知的障害、意欲ともに有意差を認めた。また、身体機能、高次機能の合計スコア、また全体の合計スコアにおいても有意差を認めた。これが、単純に発症における男女差の一般的な差であるのか、疾患特異的な差であるのかは、今後のさらなるデータ集積、解析が必要である。(中野英)

EPPで同定された新規のミスセンス変異は健康人のデータベースには収載されておらず、また、インターネット上の*in silico*解析PolyPhen-2を用いた機能予測ではdisease causingの判定であり、病的変異と考えた。すでに変異が同定済みのEPP家系4家系では未発症者のFECH遺伝子の遺伝子型を決定できたため、将来発症する可能性があるかどうかについて、正確な遺伝カウンセリングを可能にする遺伝学的情報を提供できた。FECH遺伝子に病的変異が同定されなかった5家系のうち1症例は臨床経過等から骨髄異形性症候群に伴う後天性骨髄性プロトポルフィリン症と考えられた。残りの4家系では鑑別診断のためにALAS2遺伝子の変異も調べられたが、病的変異は

同定されなかった。今回の遺伝子変異検索によってCEPと確定診断された症例は、当初は肝性骨髄性ポルフィリン症と臨床診断されていた。これまでの検索例でも遺伝子診断をもって確定診断がなされた症例が少なくなく、遺伝子変異検索により確定診断が得られると、病型に見合った診療計画が立てられ、遺伝カウンセリングに有用な情報を提供できるため、病型診断には遺伝子診断が必須と考えられ、遺伝性ポルフィリン症診療ガイドラインにも遺伝子診断が必須である点が記載されるべきであると考えた。

(中野創)

竹谷はポルフィリン症における重症度を就職する因子としてポルフィリンの排出トランスポータ機能を有する遺伝子群について検討したが、ABCB6遺伝子の変異型と野生型のポルフィリンの細胞外への排泄の違いについては有為差が認められなかった。さらに、日本人での両輸送体の変異型の出現率(AF)は、非常に低い(0.0004%)。従って、EPPの重症患者が患者の10-20%であることから変異型に原因があるとは考え難い。一方、ABCG2のQ141K変異型の日本人出現率は40%と高い。従ってEPP症患者での重症度に関係する可能性があったのでEPP患者のABCG2遺伝子バリエーションの出現を調べたが、いずれも野生型であり、ABCG2の関係は得られず。更なる分子解析が必要である。

## D. 結論

NF1遺伝子変異が判明した症例のgenotype-phenotype correlationに関する検討をおこなった。明かな関係性はNF1遺伝子全欠失を示した場合以外、みいだすことは出来なかった。臨床症状の多様性は、Modifier geneあるいはhormonal environmentの関与さらにモザイク症例では、正常に機能する細胞の割合に関する検討が重要であると考えられる。(太田)

ピコ秒レーザーによるCALMの治療の現状について、最近の文献やレーザー治療を行っている臨床現場からの意見や症例の治療経過をもとに検討し、その有用性や問題点について考察した結果、幼少期の多発性CALMに対するQスイッチレーザーをピコ秒レーザーに代替してより良い結果を得られるか否かは、さらに現在の問題点を明らかにしてから、今後検討症例を蓄積していく必要がある。NF1のCALMに対するピコ秒レーザー治療の効果確認のためには、今後の症例集積と長期経過観察が必要と考えられた。(古村)

NF1の臨床個人調査票の解析により、医療費助成の必要な重篤な合併症をもつ患者の割合が明らかになった。NF1患者のQOLに影響を及ぼす要因についてさらに詳細な解析を行う必要がある。

(吉田)

小児期神経線維腫症 1 型の Web 登録システムとガイドライン紹介のためのホームページを作成した。患者レジストリを構築することにより、プロスペクティブな小児期の NF1 全体像の把握を行っていききたい。(松尾)

本症患者の四肢の骨折既往の頻度は多くはなかったが、神経線維腫近傍の病的骨折の発症には骨質劣化の関与が強く示唆された。(舟崎)

本研究を通して、CAM の周囲に生じる halo について、NF1 患者で高頻度に見られるが、halo を呈さない CAM もあり、それは重なる CAM が少数に多いこと、halo を呈する CAM の多くは、周囲の halo を呈さない CAM と比べて色調が薄い例が多いことがわかった。(今福)

治療指針を改定したが、治療が遅れ不十分な治療に終わる患者が多く、NF2 予後は今でも不良である。患者からも、受診すべき病院が分からないとの声が多いので全国治療体制が構築し、患者不安を軽減し、治療集約と成績向上及び QOL 改善に資するとともに、新しい治療開発の基盤とすることが望まれる。(齋藤)

CQ「非急性症候性または無症候性(増大あり)の SEGA に対して、外科的切除の対象とならない場合に mTOR 阻害薬投与は有用か?」に関する推奨案は以下のとおりとした。

非急性症候性または無症候性(増大あり)の SEGA に対して、外科的切除の対象とならない場合に mTOR 阻害薬の投与を提案する。(水口)

本邦の TSC の特徴や問題点を加味して。本邦に特異的な、診断治療ガイドラインの作製を行った。(金田)

本研究では臨床調査個人票を用い、わが国の NF1 新規登録患者の記述疫学的分析を行った。本研究において、2002 年度以降のわが国の NF1 患者の登録状況の現状と課題を把握することができた。今後、症状や重症度、生活状況などの経年的変化を明らかにするため、更新登録情報も含めての解析が必要である。(須賀)

本邦 XP-A 患者の死亡原因は誤嚥性肺炎や感染症が多いとされているが、近年の基礎研究から、XP 患者細胞は正常細胞に比べて酸化ストレスに弱いことが報告されており、膵臓は小胞体ストレスが過剰で、酸化ストレス・低酸素ストレスに弱い臓器とされるため、XP 患者における膵機能や糖尿病リスクの評価は、XP 患者の診療を行う上で今後の新たな臨床的検討課題であることが判明した。(森脇)

今後も、アンケート調査によって XP 診療での整形外科・リハビリテーション医療の現状を明らかにするとともに、自宅で実施可能な嚥下訓練アプリの開発を進めることが必要である。(林)

A 群重症型 XP では 5 歳以降ですでに神経症状がみられ、一定の経過で進行し、20 歳以降で男女問わず予後不良となるが、その進行の過程においては性差がみられ男性がより早期から重症となる可能性が示唆された。(上田)

平成 25 年から 27 年の三年間における XP の全国調査の詳細な解析から、相補性群、年齢の分布などはこれまでと同様であり、約半数が A 群であることが明らかとなった。A 群患者における皮膚がんの発症頻度は減少し、初発年齢も上昇する傾向がみられ、診断時期による影響も考えられた。重症度分類は年齢とスコアの相関がみられ、妥当性があると考えられた。重症度スコアと診断時期には関連が認められなかったが、男女差がある可能性が示唆された。(中野英)

遺伝性ポルフィリン症の確定診断には遺伝子診断が必要であり、治療方針の決定や遺伝カウンセリングに有用である。(中野創)

ポルフィリン輸送体 ABCG2 と ABCB6 の変異が EPP 症の重症に関係する可能性は低い。(竹谷)

## E. 健康危険情報

なし

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Nishigori C, Nakano E : Epidemiological study of xeroderma pigmentosum in Japan-gentotype phenotype relationship. DNA Repair Disorders, Edited by Nishigori C, Sugawara K, Springer, in press
2. Masaki T, Nakano E, Okamura K, Sugawara K, Lee MH, Suzuki T, Nishigori C : A case of xeroderma pigmentosum complementation group C with diverse clinical features. Br J Dermatol, Epub ahead of print, 2018
3. Tamesada Y, Nakano E, Tsujimoto M, Masaki T, Yoshida K, Niizeki H, Nishigori C : Japanese case of xeroderma pigmentosum complementation group C with a novel mutation. J Dermatol, Epub ahead of print, 2018
4. 辻本昌理子、錦織千佳子 : 色素性乾皮症. Derma 257 : 12-19, 2017
5. 中野英司、錦織千佳子 : 色素性乾皮症. 皮膚科の臨床 59(6) : 794-800, 2017
6. 錦織千佳子 : 色素性乾皮症. 小児科臨床 70(6) : 809-817, 2017
7. 辻本昌理子、錦織千佳子 : 色素性乾皮症. Visual Dermatology 16(7) : 698-701, 2017
8. 松井啓治、中町祐司、野口依子、岡崎葉子、正木太朗、中野英司、三枝淳、錦織千佳子 :

神戸大学医学部附属病院における色素性乾皮症 (XP) の遺伝学的検査について. 臨床病理 66(2) : 137-143, 2018

2. 学会発表

1. Nakano E, Tsujimoto M, Takeuchi S, Ono R, Masaki T, Sugasawa K, Nishigori C : Truncated XPA protein could not interact with TFIIH but presented mild clinical manifestations. 2017 SID Annual Meeting. 2017.4
2. 錦織千佳子 : 光発がんのメカニズムとその予防対策. 第 116 回日本皮膚科学会総会. 2017.6
3. 国定充、保坂千恵子、竹森千尋、中野英司、榎本秀樹、錦織千佳子 : CXCL1 抗体は *Xpa* 欠損マウスにおける UVB 誘導の皮膚の炎症反応および皮膚腫瘍発生を抑制する. 第 39 回日本光医学・光生物学会. 2017.7
4. Nishigori C : Overview of photosensitive diseases. 8th Asia and Oceania Conference on Photobiology. 2017.11
5. 松井啓治、野口依子、松本久幸、岡崎葉子、中町祐司、正木太朗、中野英司、三枝 淳、錦織千佳子 : 神戸大学医学部附属病院における色素性乾皮症状 (XP) の遺伝学的検査について. 日本人類遺伝学会第 62 回大会. 2017.11
6. Kunisada M, Hosaka C, Takemori C, Nakano E, Nishigori C : CXCL1 inhibition regulates UVB-induced skin inflammation and tumorigenesis in *Xpa*-deficient mice. 日本研究皮膚科学会第 42 回年次学術大会・総会. 2017.12
7. Takeuchi S, Matsuda T, Ono R, Tsujimoto M, Nishigori C : Replication-related genes are upregulated in XP-A cells after UV-C irradiation. 日本研究皮膚科学会第 42 回年次学術大会・総会. 2017.12
8. Nishigori C, Nakano E, Kunisada M, Ueda T, Tsujimoto M, Fujita T, Ono R : The present status of Xeroderma pigmentosum in Japan-evaluation of symptoms by severity scale score. 国際シンポジウム『早老症と関連疾患 2018』. 2018.2
9. 山内貴史、須賀万智、柳澤裕之、錦織千佳子 : 2002 年度～2013 年度における神経線維腫症 I 型の臨床調査個人票新規登録患者データの分析. 第 88 回日本衛生学会学術総会. 2018.3

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)