

神経線維腫症1型-特定疾患（指定難病）認定患者-の特徴（第2報）

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難病である。しかしながら、どのような病変に対して治療の頻度が高いかは不明であった。そこで我々は、昨年に引き続いて、厚生労働省に登録されたNF1の臨床調査個人票の解析を行った。2001～2014年までに全国から3,530名の登録があり、3,505名が解析可能であった。男性1,595名、女性1,910名で男女比は1:1.2、平均年齢は38.3歳（0-93歳）であった。認定基準であるstage 3以上の患者数は2,883名（82%）であった。

治療の必要な合併症をもつstage 3以上の患者について皮膚病変（D）、中枢神経症状（N）、骨病変（B）の詳細について検討を行った。最も頻度が高かったのはD症状（n, 2344）であり、次いでN（n, 728）、B（n, 636）であった。D症状では皮膚の神経線維腫が58%、びまん性神経線維腫が31%、悪性末梢神経鞘腫瘍が10%を占めていた。Nでは知的障害が26%、脳腫瘍が53%、Bでは側弯症が55%、骨欠損が16%、脛骨偽関節症が9%であった。

以上の結果から、本邦の認定患者において皮膚病変に対する治療の必要性が高いことが分かった。

江原由布子, 山元 修（鳥取大学医学部感覚運動医学講座皮膚病態学分野）
古賀文二, 今福信一（福岡大学医学部皮膚科）

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はじめ、骨、眼、神経系など様々な臓器に多彩な病変を生じる疾患である。

国際的には重症度分類の作成はなされていないが、本邦では現在DNB分類が用いられている。DNB分類は皮膚病変（D1-4）、中枢神経症状（N0-2）、骨病変（B0-2）からなるが、stage 3以上と認定された患者は難病医療費助成の対象となっている。しかしながら、認定患者において、治療の必要性が高い合併症はこれまで明らかにされていない。

そこで今回、治療の必要な合併症をもつ認定患者の特徴を明らかにするために、厚生労働省に登録されたNF1の臨床個人調査票のデータを用いて調査を行うこととした。

B．研究方法

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。計3,530名の登録があったが、3,505名の解析が可能であった。

（倫理面への配慮）

本研究は後ろ向き研究であり、患者への直接的な侵襲はなく、データはすべて匿名化されていた。本研究は鳥取大学医学部の倫理委員会による承認を受けた。

C．研究結果

男性1,595名、女性1,910名で男女比は1:1.2、平均年齢は38.3歳（0-93歳）であった。認定基準であるstage 3以上の患者は2,883名（82%）であり（図1）、合併症の詳細についてさらに検討を行った。

症状別にみると最も治療の必要性が高かったのは皮膚病変（n, 2344）であり、次いで中枢神経症状（n, 728）、骨病変（n, 636）であった。

皮膚病変では皮膚の神経線維腫が58%、びまん性神経線維腫が31%、悪性末梢神経鞘腫瘍が10%を占めていた（図2）。中枢神経症状として知的障害が26%、脳腫瘍が53%（図3）、骨病変では側弯症が55%、骨欠損が16%、脛骨偽関節症が9%であった（図4）。

D．考察

NF1は症状に個人差が大きく、合併する症状も異なる。現在、海外では様々な臨床試験が行われているが、根治は難しく対症療法が治療の主体となる。今回のわれわれの解析により、本邦では皮

膚の神経線維腫の合併により日常生活あるいは社会生活に問題をきたし、認定を受けている患者の割合が多いことが分かった。皮膚病変のみならず、同時に中枢神経症状、骨病変を合併する患者もみられるが、最も治療頻度の高い病変は皮膚病変、特に神経線維腫であると考えられた。

E . 結論

NF1 の臨床個人調査票の解析により、皮膚病変の治療を希望する患者の割合が高いことが分かった。NF1 患者の QOL を改善するため、皮膚病変に対して積極的に治療を行っていく必要がある。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

- 論文発表
1. Ehara Y, Yamamoto O, Kosaki K, Yoshida Y.: Natural course and characteristics of cutaneous neurofibromas in neurofibromatosis 1. J Dermatol 45(1): 53-57, 2018
2. Koga M, Yoshida Y, Imafuku S.: Clinical characteristics of the halo phenomenon in infants with neurofibromatosis 1: A case series. Acta Derm Venereol 98(1): 153-154, 2018
3. 吉田雄一, 倉持 朗, 太田有史, 他. 神経線維腫症 1 型 (レックリングハウゼン病) 診療ガイドライン 2018. 日皮会誌 128(1): 17-34, 2018
4. Yoshida Y, Ehara Y, Kosaki K, Yamamoto O.: Large number of cutaneous neurofibromas beyond age-appropriate incidence in a patient with a large deletion of *NF1*. J Dermatol 45(3): 363-364, 2018
5. Yoshida Y, Ehara Y, Noma H, Yamamoto O.: Simple method for estimating cutaneous neurofibromas in patients with neurofibromatosis 1. J Dermatol 45(5): 626-627, 2018
6. 吉田雄一: [これが皮膚科診療スペシャリストの目線! 診療・検査マニュアル-不変の知識と最新の情報-] 母斑, 母斑症. MB Derma 268: 137-142, 2018
7. 石地豊子, 小野正恵, 堺 則康, 吉田雄一, 他.: 神経線維腫症 1 型 (NF1) とレジウス症候群 (LS) 鑑別のための遺伝子診断に関するアンケート調査. 日レ会誌 9(1): 29-33, 2018
8. Yoshida Y, Ehara Y, Koga M, Imafuku S, Yamamoto O.: Epidemiological analysis of

major complications requiring medical intervention in patients with neurofibromatosis 1. Acta Derm Venereol 98(8): 753-756, 2018

2. 学会発表

1. 吉田雄一, 江原由布子, 山元 修.
神経線維腫症 1 型 (NF1) における全身の皮膚神経線維腫の推計法.
第 466 回日本皮膚科学会大阪地方会
3月11日 2018年 大阪
2. 陶山淑子, 福岡晃平, 吉田雄一, 八木俊路朗.
びまん性神経線維腫切除におけるボルスター固定を用いた閉創法.
第 22 回山陰形成外科懇話会
6月17日 2018年 島根
3. Yoshida Y, Koga M, Imafuku S, Yamamoto O.
Epidemiological analysis of major complications requiring medical intervention in patients with neurofibromatosis 1.
Joint global neurofibromatosis conference
Nov 2-6, 2018, Paris, France
4. 江原由布子, 吉田雄一, 山元 修.
神経線維腫症 1 型 (NF1) におけるびまん性神経線維腫の好発部位に関する検討.
第 10 回日本レックリングハウゼン病学会
2月24日 2019年 名古屋
5. 古賀文二, 吉田雄一, 今福信一.
神経線維腫症 1 型 (NF1) 患児にみられる halo 現象の臨床的特徴について.
第 10 回日本レックリングハウゼン病学会
2月24日 2019年 名古屋
6. 吉田雄一.
神経線維腫症 1 型の診療ガイドライン 2018 について.
第 10 回日本レックリングハウゼン病学会
2月24日 2019年 名古屋

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

図1 認定患者

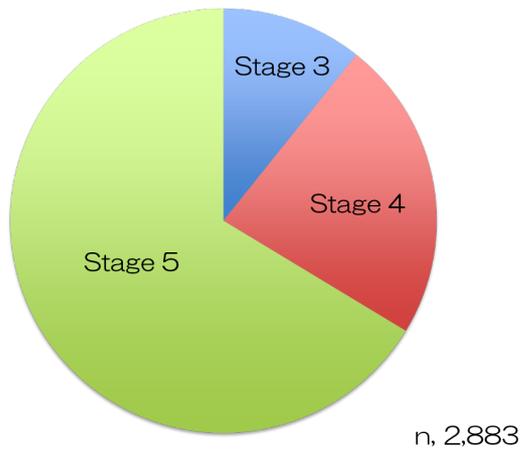


図2 皮膚病変

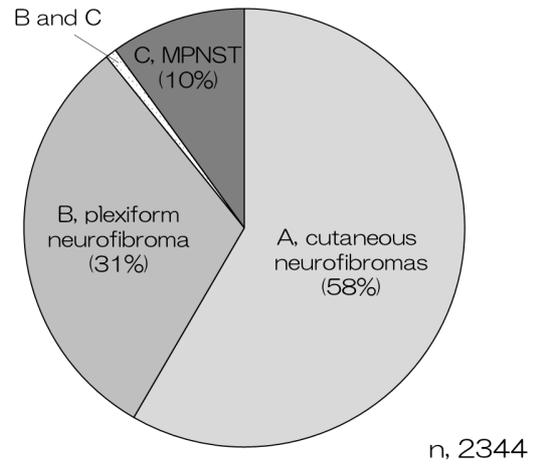


図3 中枢神経系の病変

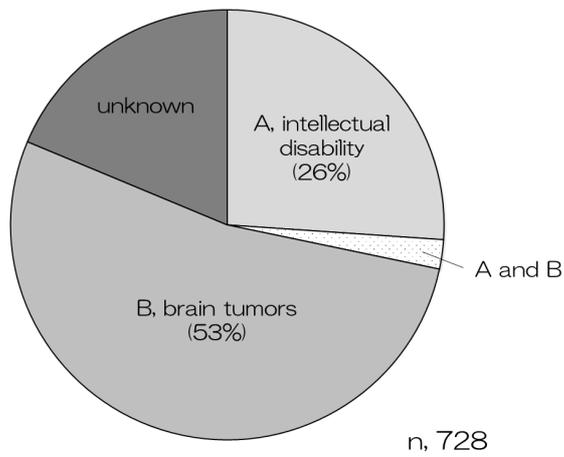


図4 骨病変

