

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

神経と皮膚に病変を生ずる希少難治性疾患である神経皮膚症候群（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）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が、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いので、これらの疾患について全国的な診療体制を確立させるために、各疾患を担当する班員が協同して研究計画を実施した。NF1:小児期から成人期へシームレスに診療科横断的にNF1に合併する症状、遺伝子型-症状相関、骨質マーカーの検討し、それらの全体像を把握するために難病プラットフォームを利用してレジストリを構築する準備をおこなった。NF2: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をめざして、脳神経外科施設アンケート調査の結果から全国の治療施設を公開し、NF2患者が適切な治療を受けることができる治療体制をHPで公開し、Bevacizumabの治験を開始した。TSC:全身の臓器に病変を生じ、脳・心臓病変、皮膚・腎臓・肺の病変で、発症時期が異なるため、診療科横断的な関与が必須であるが、近年mTOR阻害薬の導入により個別臓器治療から全身治療への転換が生じたため、本邦の実情に適した診療ガイドラインの改訂版の公開と周知した。XP:XP疑い患者のDNA修復能検査、遺伝学的検査により確定診断を行った。18年度に疫学研究班と連携して実施した全国規模の網羅的な患者調査の2次調査を実施し、最近のXPの実態を把握するとともに、XP診療指針の再評価、現状に則した診療ガイドラインの改訂作業への原資料とした。難病プラットフォームを利用したレジストリの開始に向けて準備を進めた。ポルフィリン症:ポルフィリン症の疑い例について遺伝子解析による確定診断し、全国疫学調査を実施した。

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。

NF1:Webによるレジストリを小児神経科で始めたが、登録数が伸びないので、別の方法を検討し、皮膚科、整形外科とも連携し、小児期から成人期へシームレスに診療科横断的にNF1に合併する症状、遺伝子型-症状相関、骨質マーカーの検討を含めた全体像を把握する。NF1診療ガイドライン2018の周知・啓発を行い、全国レベルでの診療体制の構築を行う。

NF2: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が必要である。脳神経外科施設アンケート調査の結果から全国の治療施設を公開し、NF2患者が適切

な治療を受けることができる治療体制を構築し、bevacizumabの治験を進める。

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、診療科横断的な関与が必須で、近年mTOR阻害薬の導入により、個別臓器治療から全身治療への転換が生じたため、本邦の実情に適した診療ガイドラインの改訂版の公開と周知する。

XP:XP疑い患者のDNA修復能検査、遺伝学的検査により確定診断を行う。難病プラットフォームを利用したレジストリの開始に向けて準備を進める。そのために、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、麻酔に関して臨床的検討、患者のQOL調査を実施する。18年度は疫学研究班と連携して全国規模の網羅的な患者調査を実施したので、2019年度はそれを解析し、XPの実態を把握し、XP診療指針の再評価、現状に則した診療ガイドラインの改訂作業に資する。

ポルフィリン症：ポルフィリン症の疑い例について遺伝子解析による確定診断を行う。全国疫学調査、診療ガイドラインの作成を行う。

本研究班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に特色がある。

研究分担者

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（神戸大学）
中野 創（弘前大学）
川原 繁（金沢赤十字病院）

B. 研究方法と結果

全期間を通じて、**NF1**、**XP**、**ポルフィリン症**の診断に必要な検査で外部委託できないものについて引き続き研究班で患者血液、細胞を用いて、細胞生物学的、生化学的、遺伝学的検査を実施した（太田、錦織、森脇、中野、川原）。診断困難例については、AMEDの関連する班とも連携して支援を受けた。

NF1：遺伝子型-症状相関の解析・変異のタイプと臨床症状についてさらに詳細な検討を行なった（太田）。

慈恵医大設を受診した20歳以上の216人のレックリングハウゼン病患者を対象として、臨床症状について米国 Stanford 大学皮膚科での同様の調査結果*と比較検討したところ、皮膚神経線維腫 cutaneous neurofibroma (CN) (>100個)：128人 (59.3%)、側弯：99人 (45.8%)、びまん性神経線維腫 diffuse neurofibroma (DN)：74人 (34.3%)、痛み：73人 (33.8%)、CN(11-100個)：61人 (28.2%)、髄膜瘤：29人 (13.4%)、骨病変：21人 (9.7%)、spinal neurofibromatosis・MPNST：14人 (6.5%)、CN(1-10個)：12人 (5.6%)、乳癌：7人 (3.2%)、GIST・脳腫瘍・脳動脈瘤・蝶形骨異形成：5人 (2.3%)、視神経膠腫・CN(0個)：3人 (1.4%)、褐色細胞腫：1人 (0.5%) であり、Stanford 大

学皮膚科での側弯：45%、spinal neurofibromatosis：35%、視神経膠腫：18%、MPNST：4%、蝶形骨異形成：3%と比較して、視神経膠腫の進度が低かった。

2007～2018年までに鳥取大学病院と福岡大学病院を受診し、NF1と診断された354名の患者(NIHの診断基準を満たすもの)について調査を行なった。カルテおよび臨床写真を用いて解析を行なった。

NF1と診断された354名のうち、びまん性神経線維腫を合併した40名について解析を行なった。男性16名、女性24名、平均年齢は30歳(0-65歳)であった。びまん性神経線維腫の発生部位は躯幹(57.4%)、頭頸部(19.2%)、下肢(12.8%)、上肢(10.6%)の順であった。躯幹と頭頸部では75%が体表の後面に発生しており、その傾向は有意に躯幹に高かった($p=0.026$) (吉田)。

福岡大学と鳥取大学の2施設で皮膚腫瘍切除を入院下に行なった96例のNF1患者を対象に過去10年間(2007～2017)のカルテを用いて後ろ向きに統計解析を行なった。

男性28例、女性68例、3歳～83歳(平均37.5歳±17.4)を対象とした。計216回の手術が行われ、そのうちcNFは、のべ188回で、dNFは、のべ22回であった。全身に1000個以上のNFがあった患者は、14.6%であり、100個未満は33.3%であった。cNFの手術回数は平均して2.2回であった。出血量は、cNFで18.4ml±31.1で、dNFで137ml±107.9でdNFが有意に多かった。入院総費用はcNFが487500円±114433でdNFが660008円±286753で入院期間はcNF患者が9日±3.5でdNF患者が13.8日±7.7日と入院総費用と相関を示した(Pearson's correlation coefficient: $r=0.757$)。しかしながら手術費用(保険請求)は、cNF患者が98590円±62438に対してdNF患者では101160円±62992で有意差はなかった(今福)。

DEXA法による骨密度測定、骨形成、吸収マーカー、ペントシジンの測定による骨密度、骨質に合わせた投薬治療、その効果判定(舟崎)なども含めて、これまでの診療科横断的なNF1の合併症の把握により得られた情報をもとに診療体制を確立した。NF1の患者のレジストリは難病プラットフォームを用いる方針に変更した(松尾)。NF1のカフェオレ斑の重症例で患者QOLの向上に役立つレーザー治療のプロトコールについて、ピコ秒レーザーとQスイッチレーザーの有用性を比較した(古村)。作成した診療ガイドラインに基づき、早期に最適な治療を実施、周知した(吉田)。

NF2：全国867の脳神経外科基幹および連携施設にアンケート調査を行い治療の実情を把握した。この調査をもとに全国のNF2治療病院を選定し、

脳神経外科学会の承認を得て公開した。また、2019年10月からベバシズマブ治療の医師主導治験を開始した（齋藤）。

臨床調査個人票の匿名化電子データの提供を受け、2004～2013年の10年間の医療費助成新規申請患者のうち、就労・就学世代である6～64歳の臨床調査個人票「社会活動」項目から、「就労」「就学」「家事労働」に該当した者を社会的自立生活者、「在宅療養」「入院」「入所」に該当した者を社会的非自立生活者と分類し、統計的に解析した。

2004～2013年度新規申請患者で申請時に6～64歳であった379人のうち必要な情報を得られたのは334人（88.1%）で、社会的自立生活者264人（79.0%）、非自立生活者70人（21.0%）であり、多変量解析で、両側聴力低下（オッズ比（OR）4.54）、片側聴力低下（OR 2.58）、失明（OR 5.06）、半身麻痺（OR 6.23）、痙攣発作（OR 4.22）で社会的非自立状態と有意な関係を認めた。

TSC：学会、患者会での教育講演などを通してTSCの包括的ならびに臓器別診療ガイドラインの周知をはかった。改訂箇所に関してはTSC学会や皮膚科学会のホームページなどに公開しパブリックコメントを得た。2012年のinternational TSC consensus conferenceの改訂版の公開に伴って本邦の総合ガイドラインも更なる改訂を行い、診療科連携に関する世界の情報を交換し、得られた情報を活用して2020年度までに国内の連携体制を検討する予定である（水口、金田）。

(1)乳児期における抗てんかん薬ビガバトリン（VGB）の超早期投与と(2)幼児期以降におけるmTOR阻害薬everolimusの抗てんかん薬としての応用に関する文献（過去10年間）をPubMedおよび医学中央雑誌で集め、レビューし、TSCのてんかんに対するeverolimus内服薬の有効性と安全性に関しては、2歳以上の難治性てんかん患者を対象とした国際的な第3相臨床試験（EXIST-3試験）（二重盲検、プラセボ対照ランダム化試験）により確認された。

日本人患者を対象としたEXIST-3のsub-studyで私たちは、てんかんに加え自閉症スペクトラム症に対する効果も調べ、18週の治療期間後、てんかん発作に対する効果や副作用に関してはstudy全体とほぼ同様の結果が、自閉症に関しては、PARSスコア5点以上の減少（症状の改善）がプラセボ群では8例中1例のみであったのに対し、everolimus群では11例（per protocolでは10例）中4例に見られ、てんかんのみでなく自閉症にも有効である可能性が強く示唆された。

TSCの患者259人に関して、顔面の血管線維腫とてんかん、自閉症、学習障害との関係を調べた

ところ、いずれの年齢においても顔面血管線維腫の程度とてんかん、自閉症、学習障害の程度には、それぞれ相関がある事が示された。

XP：XPの診断は錦織、森脇により引き続き進めており、本年度はXP-E群（XP77HM）1例とXP-C群（XP180K0）を新規に診断した。2018年度に実施した疫学研究班との連携による網羅的な全国患者調査の二次調査の解析を進めた（錦織、中野、森脇、上田、林）。二次調査の集計は196名であり、対象を小児科、脳神経内科医にも広げたことで、皮膚科以外からも20名ほどの患者が見つかった。重複と考えられる症例を除いた179名について解析したところ、年齢分布や皮膚がん、神経症状の合併の分布などは従来との調査と同様であったが、相補性群不明の患者が増え、A群の頻度が減少し、相対的にD群、バリエーション型の頻度が上がった（森脇、錦織）。

これまでに実施したXPの頭部MRI、末梢神経伝導検査、重症度スコアなどを統合して解析することで、XPの神経症状を適切に評価し予後推測因子となる項目を検討し（上田）、重症度スコアのtotal scoreの（誌上開催）悪化は、頭部MRIの灰白質容積の減少、末梢神経伝導検査の脛骨神経CMAP（複合筋活動電位）の減少とそれぞれ有意な相関を示し、いずれの指標でも5歳以降での経年的な悪化が示された。

年長XP患者において栄養状態についての臨床的検討を継続して行ない、XP-Aの寝たきりの患者では、摂取カロリーの減量により体重を維持し体調も良好となる例もあるが、血糖コントロールが困難な例もあり、又、ホルター心電図検査でMobiz II型房室ブロック頻発を確認した症例もみられた。

関連するAMED班と連携し、XP疑いの患者の診断センターを維持し（錦織、森脇）、XP患者の集積に努めるとともに、（中野英司、上田）詳細な臨床情報も合わせて集積し、レジストリー登録の相談を難病プラットフォームと行なった。

ポルフィリン症：全国からホームページ等を通じて収集した遺伝性ポルフィリン症患者の臨床症状、臨床検査データを集計するとともに、遺伝子診断結果と照合分析した。全国アンケート調査を行なうために、2018年9月1日から2019年8月31日までに診療を行った調査対象9疾患の診断基準を満たす患者数を問う調査票を送付した。対象施設643施設にアンケートを送付し、281施設から回答があり、20施設で過去1年間に45症例の診療実績があることが判明した。日常診療に有用な診療ガイドラインを作成する予定である（中野創、川原）。

C. 考察

NF1: 臨床症状に関して、spinal neurofibromatosis、視神経膠腫の頻度がStanford 大学皮膚科に比べ、顕著に少なかった。これは、調査した母集団の数が少なかったことに起因する。十数倍の母集団が必要と思われる。

過去の報告ではびまん性神経線維腫は頭頸部に多いとするものや躯幹に多いとするものがあったが、我々の研究結果からは躯幹に最も多かった。この差はNF1患者の受診する診療科(皮膚科、頭頸部外科、形成外科等)の違いが影響しているのではないかと推測された。また、体幹でも特に後面(背部)にびまん性神経線維腫が好発することが明らかとなったが、神経線維腫の構成細胞であるシュワン細胞は神経堤由来とされており、NF1の機能を消失したシュワン細胞が遊走し、体表に移行することがびまん性神経線維腫の解剖学的分布に影響しているのではないかと推測された。

dNF手術は術中、術後の出血が多く、大変な労力を要する。cNFと比較して医療収入はdNF患者群の方が多く、手術費用は両者に差がなかった。

NF2: 希少疾患のNF2に対するbevacizumabの適応は海外でも得られていない。我々の開始した医師主導治験は、おそらく世界最大規模であり、初めての多施設共同無作為化二重盲検比較試験である。かねて患者および患者会からの要望が強かった治療であり、全国で症例を確保して結果が得られるように治験を進めている。

TSC: Everolimusの抗てんかん薬としての作用は日本も参加した臨床試験によりすでに確立され、日本の保険診療で使える薬として2019年度に認可されたところであるが、発作の改善度は、患者により開きがあり、患者ごとの反応を事前に予測する指標は現在ない。血中濃度に基づく投与量調節の方法も確立したとまでは言えず、2歳未満の患者における有効性・安全性のデータは未だに乏しい現状であるが、2歳以上の難治性てんかん患者で多くの有効例があること、学童～成人の自閉症症状を改善するポテンシャルが期待されることは、他の抗てんかん薬(VGBをも含む)では到底及ばないeverolimusの長所である。

顔面血管線維腫の程度と中枢神経症状の程度との間には、相関関係がある事が確認できた。

XP: 本邦4例目の新規XP-E症例(57歳、男性、皮膚型XP)は、MED正常、UDS正常、紫外線感受性がカフェイン添加で増強し、XP-Vと近似する臨床像と細胞生物学的特性を示したので、XP-EとXP-Vとの鑑別は慎重に行なう必要があると考え

られる。

C群であることが明らかとなったXP180K0では下口唇の有棘細胞癌がリンパ節転移をきたし永眠しており、日本人XP-C症別も欧米と同様皮膚がんの重症度は高いと考える。

皮膚がんを契機にXPと診断される症例も多く、疾患概念の周知や遮光の重要性を啓発していく必要があると思われた。

年長XP-A患者では必要カロリー量の少なさ、糖尿病の合併が生じることが確認され、DNA損傷修復の障害に伴うmitophagy低下やSIRT1機能低下の関与が示唆された。年長XP-A患者では心機能モニタリングを行う必要性も示唆された。

ポルフィリン症: 疫学一次調査により、10年前の調査時と比較して骨髄性プロトポルフィリン症の患者数が著しく増加したのは、市民公開講座や患者会の活動により本疾患に対する認知度が高まったためと推測された。

D. 結論

NF1、NF2、TSC、XP、ポルフィリン症ともに患者の実態把握により患者ケアを含む、診療指針改訂に資することができ医療の質の向上に寄与した。

NF1: 様々な臨床症状の出現頻度と重症度、合併する際の相関関係(オッズ比)について、欧米と比較検討した。発症頻度に差がみられる症状が存在するため、日本人特有の好発症状を意識して診療することは重要である。

びまん性神経線維腫は小児期に急速に増大するため、経過観察の際には注意が必要である。近い将来、MEK阻害薬がNF1のびまん性神経線維腫の治療薬として認可される可能性があり、今回、明らかとなった日本人NF1ではびまん性神経線維腫が背部体幹に多いという結果は将来的な治療を行う際に有用な臨床情報となり得ると考えられた。

dNFの切除には近年、高度な止血機能を持つ機器の有効性が少数例ではあるが報告されているが、現在までに保険請求はできなく、各病院が経済的に負担し、使用しているのが現状である。dNFで術中の出血を減らすことはPt QOL医療経済的に良い。dNFの手術の困難さが認識され、高度止血機器の使用が承認されることを期待したい。

NF2の全国治療体制の構築により、患者にどの病院を受診すればよいか分かり、患者の不安を軽減し、治療集約と成績向上及び患者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。

開始した bevacizumab 医師主導治験によりこの治療が保険収載になれば、約半数の患者で早期治療により腫瘍の成長制御が可能になる。

NF2 患者の約 80% が社会的に自立した状態であったが、社会的非自立生活者では、(両側・片側)聴力低下、失明、半身麻痺、痙攣発作の 4 つの症状は社会的自立の阻害因子として有意な関係を認められた。

TSC の診療指針の整備により、本邦における本症の実態の把握が可能になり、今後の医療体制の整備の参考になった。希少難治性疾患の診療の機会が少ない医療施設においても、本疾患の周知が可能となり同時に診療が容易となった。

TSC に合併するてんかんの治療は、最近 10 年間に大きく進んだ臨床研究の成果に基づき、現在大きな変貌を遂げつつある。その主役は、乳児期のてんかんにおいては VGB、幼児期以降のてんかんにおいては mTOR 阻害薬 everolimus である。

結節性硬化症の顔面血管線維腫の程度とてんかん、自閉症、学習障害の程度には相関関係があり、最近の神経症状の無い患者の増加に伴って、顔面の血管線維腫の程度も軽い患者の割合が増加していると考えられた。

XP の診断センター維持は全国の皮膚科医、小児科医にとって有用である。新たな観点からの口腔衛生分野、整形外科分野、全身麻酔を含む XP の診療やケアの情報が盛り込まれた XP 診療ガイドライン改訂に寄与した。XP 患者のレジストリーの準備とその稼働開始が期待できる。

ポルフィリン症の診断を確定し、臨床症状、検査成績を分析することにより治療の選択、発症予防、遺伝カウンセリングに有用な情報が得られた。新規患者の掘り起こしも期待できる。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

- 論文発表
1. 錦織千佳子:色素性乾皮症. BRAIN and NERVE 71(4):394-399, 2019
2. 錦織千佳子:色素性乾皮症. 日本医師会雑誌生涯教育シリーズ-96 指定難病ペディア 2019 148 特別号(1):108, 2019
3. 錦織千佳子:神経線維腫症 I 型. 日本医師会雑誌 生涯教育シリーズ-96 指定難病ペディア 2019 148 特別号(1):137-138, 2019
4. 錦織千佳子:物理・化学的皮膚障害. 標準皮膚科学第 11 版、照井正、石河晃編、医学書院、pp147-169、2020

5. 錦織千佳子:ポルフィリン(コプロポルフィリン、プロトポルフィリン、ポルホビリノゲン). 内科 125(4)増大号:776-777, 2020
6. Nishigori C:Sunlight and ultraviolet radiation Affecting skin cancer incidence in many countries. World Cancer Report: cancer research for cancer prevention, Edited by Christopher P. Wild, Elisabete Weiderpass, Bernarf W. Stewart, IARC Publications, pp77-83, 2020
7. Yamano N, Kunisada M, Kaidzu S, Sugihara K, Nishiaki-Sawada A, Ohashi H, Yoshioka A, Igarashi T, Ohira A, Tanito M, Nishigori C:Long-term effects of 222 nm ultraviolet radiation C sterilizing lamps on mice susceptible to ultraviolet radiation. Photomed Photobiol, 2020 Mar 29 [Epub ahead of print]
8. Yamauchi T, Suka M, Nishigori C, Yanagisawa H: Evaluation of neurofibromatosis type 1 progression using a nationwide registry of patients who submitted claims for medical expense subsidies in Japan between 2008 and 2012. Orphanet J Rare Dis 14(1):166, 2019.7
2. 学会発表
1. 錦織千佳子:遺伝性光線過敏症かも?と思ったら. 第 35 回日本臨床皮膚科医会総会・臨床学術大会(シンポジウム). 2019.4
2. 山野希、国定充、海津幸子、杉原一暢、西明愛子、大橋広行、吉岡愛育、五十嵐龍志、谷戸正樹、錦織千佳子:222nm 殺菌ランプは紫外線皮膚発癌を起こさないー色素性乾皮症 A 群モデルマウスでの検討. 第 118 回日本皮膚科学会総会. 2019.6
3. Nishigori C: DNA repair disorders update. 24th World Congress of Dermatology. 2019.6
4. Nishigori C: New developments in photocarcinogenesis. 24th World Congress of Dermatology. 2019.6
5. 錦織千佳子:光線過敏症アップデート. 第 394 回日本皮膚科学会新潟地方会(教育講演). 2019.6
6. 錦織千佳子:光線過敏症の臨床. 第 29 回関東臨床皮膚疾患研究会(特別講演). 2019.7
7. 大越裕人、山内貴史、須賀万智、錦織千佳子、柳澤裕之:本邦における臨床調査個人票から見た神経線維腫症 II 型患者の社会的自立状況. 第 90 回日本衛生学会学術総会(誌上開催). 2020.3

G. 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