

日本人レックリングハウゼン病患者の NF1遺伝子変異と臨床症状に関する研究

臨床症状における欧米との比較

研究分担者 太田有史 東京慈恵会医科大学皮膚科学講座准教授

研究要旨

これまでの報告で NF1 遺伝子変異と臨床症状の相関は、一部の例外を除いて存在しないことが分かった。そこで、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、米の報告と比較検討した。皮膚神経線維腫 (>100 個) と MPNST の合併、spinal neurofibromatosis と側弯の合併において関係性が示唆された。明らかな有意差は得られなかったが、この2つに関しては Stanford 大学皮膚科の報告と同様の結果であった。これ以外の組み合わせの相関はなかった。NF1 は個々の患者にすべての症候が生じるわけではなく、それぞれに出現頻度が違い、重症度もさまざまである。その理由は定かではないが、日本と米国間にも報告に差があるため、日本人特有の好発症状を意識して診療することが重要である。

福田浩孝 1、朝比奈昭彦 1、新村真人 1
1. 東京慈恵会医科大学皮膚科学講座

A. 研究目的

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、米の報告と比較検討した。

B. 研究方法

我々の施設を受診した 20 歳以上の 216 人のレックリングハウゼン病患者（病因と考えられる NF1 遺伝子異常が判明した患者）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。

なお、倫理面への配慮として、患者の個人情報には匿名のもとで検討した。

*NF Conference 2019 : Mika Tabata ; Stanford University department of dermatology

(Surveys from 2051 adult NF1 patients were collected from 2012-2018)

C. 研究結果

216 人の臨床症状は次のとおりである。好発順に、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%) であった。

一方、Stanford 大学皮膚科では、側弯 : 45%、spinal neurofibromatosis : 35%、視神経膠腫 : 18%、MPNST : 4%、蝶形骨異形成 : 3% との報告であった。

次に、216 人における臨床症状が合併する際の相関関係（オッズ比、95%信頼区間）は次のとおりである。CN (1-10 個) と MPNST : 1.03 (0.13-8.48)、CN (11-100 個) と MPNST : 0.4 (0.09-1.86)、CN (>100 個) と MPNST : 2.66 (0.72-9.84)、spinal neurofibromatosis と痛み : 0.96 (0.31-2.98)、spinal neurofibromatosis と側弯 : 2.24 (0.72-6.92)、spinal neurofibromatosis と視神経膠腫 : 0 (合併例なし)、視神経膠腫と蝶形骨異形成 : 0 (合併例なし) であった。

一方、Stanford 大学皮膚科では、CN (1-10 個) と MPNST : 2.88 (0.74-19.09)、CN (11-100 個) と MPNST : 3.63 (1.01-23.37)、CN (>100 個) と MPNST : 4.3 (1.17-27.93)、spinal neurofibromatosis と痛み : 5.25 (4.02-6.85)、spinal neurofibromatosis と側弯 : 3.01 (2.42-3.74)、spinal neurofibromatosis と視神経膠腫 : 2 (1.52-2.64)、視神経膠腫と蝶形骨異形成 : 6.48 (3.57-11.75) であった。

D. 考察

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。

臨床症状が合併する際の相関に関して、CN (>100 個) と MPNST の合併、spinal neurofibromatosis と側弯の合併において関係性が示唆された。明らかな有意差は得られなかったが、この2つに関してはStanford 大学皮膚科の報告と同様の結果であった。これ以外の組み合わせの相関はなかった。

相関が示唆された臨床症状の組み合わせは、CN (>100 個) と MPNST の合併、spinal neurofibromatosis と側弯の合併であるが、明らかな遺伝子異常の共通傾向 (nonsense、splicing、missense、deletion などの変異のタイプ、変異のある exon) は存在しなかった。

米の報告との違いが生じる原因は、不明であるが、人種差が一つにあると考えられる。これまでに日本人 NF1 遺伝子変異と臨床症状における明確な相関の報告はまだほとんど無い。また、臨床症状の組み合わせのうち日本人特有の相関のある症状が明らかになれば、ひとつの症状からもう一つの症状を予測できる。

E. 結論

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。

G. 研究発表

1. 論文発表
なし。
2. 学会発表
なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

- なし。
1. 特許取得、実用新案登録
なし。