

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

神経皮膚症候群に関する診療科横断的検討による
科学的根拠に基づいた診療指針の確立

平成28年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 錦織 千佳子

平成29（2017）年5月

目次

I. 総括研究報告

- 神経皮膚症候群に関する診療科横断的検討による科学的根拠に基づいた診療指針の確立
錦織 千佳子 ----- 1
(資料) Xeroderma pigmentosum clinical practice guidelines
第3回色素性乾皮症 XP全国大会 (発表スライド抜粋)

II. 分担研究報告

1. 神経線維腫症1型(NF1)の臨床における新たな側面—NF1とDown症候群・壊疽性膿皮症の合併、NF1と脳内鉄沈着を伴う神経変性症の合併、末梢神経鞘腫瘍に対するElastographyの有用性、mosaic NF1に生じた悪性末梢神経鞘腫瘍
倉持 朗 ----- 52
2. 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相関に関する研究
太田 有史 ----- 55
3. 神経線維腫症患者における脊椎手術の実態調査
筑田 博隆 ----- 59
4. カフェオレ斑のQスイッチレーザー治療
古村 南夫 ----- 60
5. 神経線維腫症1型の診療ガイドラインの改定 (案)
吉田 雄一 ----- 64
(資料) 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2017
6. 神経線維腫症1型の中樞神経合併症を考慮した長期マネジメント
松尾 宗明 ----- 131
7. 神経線維腫症I型 (NF1) に伴う下腿偽関節に対する外科的治療の有効性
舟崎 裕記 ----- 134
8. デジタル画像とソフトウェアを用いたNF1患者の神経線維腫の重症度判定システムの構築に関する研究
今福 信一 ----- 136

9. 神経線維腫症2型に対する治療指針の改定		
齋藤 清	-----	138
10. 結節性硬化症の診療に関する研究		
水口 雅	-----	141
11. 結節性硬化症の診断治療ガイドラインの作成に関する研究		
金田 眞理	-----	144
(資料) 結節性硬化症の診断基準及び治療ガイドライン—改訂版— (案)		
12. 神経線維腫症1型 (NF1) の疫学調査に関する検討		
須賀 万智	-----	181
13. 沖縄県離島にみられる色素性乾皮症D群の創始者効果		
森脇 真一	-----	185
14. 色素性乾皮症の歯科・整形外科医療の現状調査と診療ガイドライン作成の試み		
林 雅晴	-----	188
15. 色素性乾皮症における重症度スコアの作成に関する研究		
上田 健博	-----	190
16. 色素性乾皮症の患者登録と全国調査		
中野 英司	-----	192
17. 遺伝性ポルフィリン症の遺伝子変異解析に関する研究		
中野 創	-----	194
18. ポルフィア症患者の機能解析に関する研究		
竹谷 茂	-----	196
Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	197

神経皮膚症候群に関する診療科横断的検討による 科学的根拠に基づいた診療指針の確立

研究分担者 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・NF2については日常診療の現場での一助になるよう、クリニカルクエスチョンを含む診療ガイドラインの改訂版を作成した。小児NF1の症状の評価、脊髄腫瘍の頻度など、実質的な重症度分類に沿った正確な診断のために必要な情報を診療科横断的に討議しガイドラインの改訂版に盛り込んだ。TSCについては、近年明らかとなったシグナル伝達病としての本疾患に対する治療法の変遷、重症度と薬剤使用についての基準も加味した診療ガイドラインの改訂と改訂を行なった。XPについては、昨年策定した患診療指針の周知をはかるとともに、重症度スケールを用いた臨床評価を進めている。我が国におけるXPの現況を知るために患者が集積する神戸大学内での患者登録システムへの入力を進めた。平成28年11月から新たに本研究班に加わった遺伝性プロトポルフィリン症については、診断上必須である遺伝子診断の充実を図り、合わせて、血中のポルフィリン値の測定との関連性についても検討した。

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難病で、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）、色素性乾皮症（XP）が含まれるが、何れの疾患も多臓器病変であり、整容上の問題、機能障害、生命の危機などの多様性がある。NF1・NF2・TSCについては近年の病態解明の結果、シグナル伝達病という新しい概念で捉えられつつあり、その経路を制御する薬物治療の出現や、遺伝子診断技術の進歩など新知見が増え、診療科横断的な診療体制の必要性が一層増しており、その実態に応じた早期の診療ガイドラインの改定が望まれていた。XPについては昨年策定した診療ガイドラインの普及と啓発活動の充実、症例の集積も情報の集積をめざした。さらに、平成27年度に遺伝性ポルフィリン症が指定難病に制定されたことから、本年11月からポルフィリン症が神経皮膚症候群の中の一つに加えられたが、遺伝子診断が確定診断に必須となっているため新規症例ならびに診断未確定例を収集し、遺伝子変異の性状と臨床症状との関連を検討することが喫緊の課題と考えた。

本疾患群は現時点で根治療法はなく、患者・家

族の新治療法の開発に対する要望や社会的要請は強いので、本研究により患者の治療、ケア、QOLの改善に寄与する全国的な診療体制を築くことをめざした。

研究分担者

佐谷秀行（慶應義塾大学）
倉持 朗（埼玉医科大学）
太田有史（東京慈恵会医科大学）
筑田博隆（群馬大学）
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（東京都医学総合研究所）
上田健博（神戸大学）
中野英司（神戸大学）
中野 創（弘前大学）
竹谷 茂（関西医科大学）

B. 研究方法と結果

倉持が30年間NF1の診療を続けてきた中で、筆者が手術を行ってきた症例、画像診断を行った症例、従来報告されることの無かった rare case と考えられる症例を、検討した。その中で新たに知ることのできた事実や問題点、十分な根拠をもって有用性が認識できた対応上の工夫、有用な画像診断法を、今回まとめた。

太田は217人中188人(86.8%)の病因と考えられる変異は次のとおりである。すなわち、frameshift 変異:70人(37.6%)、nonsense 変異:62人(33.3%)、splicing 変異:20人(10.8%)、大きな欠失:23人(12.4%) (内、全遺伝子欠失:13人(7%)、数エクソン欠失:10人(5.4%))、missense 変異:11人(5.9%)であった。既報告と同様にNF1遺伝子変異に hot spot はなかった。NF1遺伝子のタイプと17の臨床症状について相関を検討したが、明らかな関連性は見出せなかった。例外は、全遺伝子欠失をもつ症例である。全遺伝子欠失をきたした症例は、臨床症状から二つのグループが含まれていることが示唆された。そのひとつが、dysmorphic な顔貌、比較的高身長(日本人レックリングハウゼン病患者の平均身長と比較して)や神経線維腫が多数生じているグループ。もうひとつがモザイクのグループである。Post-zygotic mosaic での発症のため生じる臨床症状は比較的軽い傾向があることが明らかとなった。

筑田はDPCデータベースを用いて脊髄腫瘍切除患者5,482名の入院中の術後合併症と90日以内の再入院のリスク因子を調査した。多変量解析の結果、神経線維腫症1型は脊髄腫瘍切除術後の90日以内再入院のリスク因子であった。統計解析を終了し、論文投稿中である。

古村はQスイッチレーザー治療のカフェオレ斑に対する有用性と問題点について、まず本年度の前半に、国内の専門家から意見(エキスパートオピニオン)を収集し、本年度の後半には、実際の治療症例に対する効果なども参考にして有用性を評価し、カフェオレ斑のレーザー治療の問題点を明らかにし、それらの結果も診療ガイドラインに反映させた。

吉田はH26年より研究班の班員、研究協力者により構成されるメンバーで定期的に審議を行い、新重症度分類に関する検討(H26)、治療に関するエビデンスに基づいたCQの作成(H27)を行ってきたが、H28年度(今年度)は各分野の専門家と綿密に連携し、最終的にNF1診療ガイドラインの改定委員会の委員長として、改定版作成の取りまとめを行った。

松尾は小児のNF1患者を対象に一次調査として全国の主要な病院の小児科と小児神経科医に調

査票を1531通郵送し、そのうち661通(43.2%)の返信があった。3歳以上15歳以下のNF1患者数は、760名で内565名について二次調査票を郵送した。協力施設に対し二次調査票を郵送し、145通(25.7%)の回答があった。その後、結果の集計、解析を行った。調査において、知的障害13.2%、学習障害を含む広義の知的な問題のため特別支援の必要な患児は42.9%、注意欠如多動症(ADHD)は38.4%、自閉スペクトラム症(ASD)は20.2%と高率であった。それぞれの合併も多く、ADHDとASDの合併は18.9%、ASDと知的な問題の合併は16.2%、ADHDと知的な問題の合併は22.5%、3つの状態全ての合併は14.4%であった。頭痛の訴えも多く、5歳以上の約半数49.6%で頭痛の訴えがあり、その約半数の25.2%で偏頭痛が疑われた。その他の中枢神経合併症は、てんかん13.2%、視神経膠腫7.6%、脳腫瘍3.4%、脳血管障害4.1%、水頭症1.4%であった。それらの結果を踏まえて診療ガイドラインの改訂版に反映させた。

舟崎はClinical Question: 神経線維種症に伴う下腿偽関節症に外科的手術は有効か、の作成にあたり、文献的検討を行った。PubMedで、key wordをneurofibromatosis type 1とし、保存療法、髄内釘、血管柄付骨移植、イリザロフ法の治療成績に関する2000年以降の文献を抽出し、NF1の診療ガイドライン改定版の作成に反映させた。

今福は「デジタル画像とソフトウェアを用いたNF1患者の神経線維腫の重症度判定システムの構築をめざしてきた。指定難病の申請には、神経線維腫(NF)の数を計測しなければならないが、煩雑で計測者によってばらつきが出る可能性がある。このような背景の下、我々はインターネットを用いたNF1-severity index provider system(NF1-SIP)という自動計測システムを提案した。本システムは民間ソフトウェア会社と共同制作し、背部の臨床写真を用いて瞬時にNFの数を計測する。すでに昨年までに実際の臨床写真を用いて検討を行い、模擬のインターネットsiteを作成し、概ね確立できたが、NFの個数を測定する際の認識率、部位別精度がどの程度なのかなど課題が残ったため、平成28年度では、これらの課題について追加検討を行った。その結果、顔面症例は、目視とNF1SIPの計測に大きな差があった。背部症例は、目視とNF1SIPの計測が近似している症例が多かった。さらにこの背部の写真の中で近似していたものとそうでないものを解析し、条件について検討を行った。背部は顔面と異なり二次元的構造(面)であり、少し肩甲骨を引いた姿勢で周囲に衣類など入れず、余白を減らすという条件を整えると比較的正確に計測できた。どちらの部位においても解像度の低い写真では、認識率が低下していることが分かった。

齋藤は NF2 の疫学調査（2009 年～2013 年の臨床調査個人票 807 名分を解析）を実施し、NF2 患者の現状について把握した。

治療指針の改定については、国内各地区の担当医師による検討会を 3 回開催して作成し、患者会および各学会で講演して患者および専門家の意見を伺い、最終決定した内容に従って難病情報センターの神経繊維腫症 II 型診断・治療指針を改定した。

水口／金田は(1) TSC に伴う腎 AML 診療ガイドラインは日本泌尿器科学会と日本結節性硬化症学会が共同して作成に取り組んだ。「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2007」に基づいて作成した。(2) 結節性硬化症に合併する上衣下巨細胞星細胞腫(SEGA)の診療ガイドラインは平成 28 年を通じて推奨文を作成し、案をとりまとめている。(3) 2016 年 8 月に公表された「TSC に伴う腎 AML 診療ガイドライン」や現在策定中の「TSC に合併する SEGA の診療ガイドライン」など臓器・腫瘍ごとの個別化した治療指針、ならびに新しい疾患概念や重症度分類を包含し、疾患全体を俯瞰できる包括的なガイドラインの作成を本研究班と日本皮膚科学会と結節性硬化症学会共同で進め、パブリックコメント、外部査読を経て、日本皮膚科学会の承認を得た。

須賀は NF1 患者の死亡に関係する臨床学的所見として、悪性腫瘍、特に悪性末梢神経鞘腫瘍が重要であり、現行の指定難病の重症度 (DNB) 分類はエビデンスと整合性を取れた基準であることがあらためて裏付けられた。一方、NF1 患者の QOL に関係する臨床学的所見として、具体的なデータは見つからなかった。

森脇は琉球大学、沖縄県の協力を得て沖縄県のある離島に現地調査に赴き、皮膚症状、家族歴聴取、詳細な問診、可能であれば XPD 遺伝子解析を実施したところ、同島には XPD 遺伝子変異 (エクソン 19 の c. g1833T 変異 (p. R601L)) が蓄積している、すなわち創始者効果があることが判明した。

林は (1) 歯科・口腔衛生問題の患者家族会調査結果を、第 58 回日本小児神経学会学術集会 (2016 年 6 月 8 日) で「色素性乾皮症とコケイン症候群の歯科的問題—家族会に対するアンケート調査」として口演発表した。年齢が長じるにつれ神経障害が重症化し、10 歳以上で食事のむせがみられ、20 歳以上で経管栄養が開始された。歯科受診は定期的ではなく、歯科・口腔問題の発生頻度も低かった。(2) 口腔衛生的介入を行った 27 歳男性 A 群 XP (XP-A) 患者での経験を、研究協力者が第 22 回日本摂食嚥下リハビリテーション学会 (2016 年 9 月 23 日) で「唾液誤嚥をきたす A 群色素性乾皮症患者に対し歯科矯正的アプローチが有効であった一例」としてポスター発表し

た。経口摂取不可に伴い生じた歯列不正 (狭窄歯列) 矯正による口腔容積の適正化が唾液嚥下や口腔機能の改善につながることを明らかにした。

(3) 日本における色素性乾皮症 (XP) の整形外科・リハビリテーション医療の実態を把握するために、「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」を企画・準備した。調査対象は、全国の大学医学部・医科大学の整形外科ならびにリハビリテーション診療部、日本小児総合医療施設協議会に所属する小児医療機関の整形外科とする。最近 5 年間における XP 患者の診療経験を尋ねる一次調査 (葉書) を発送し、回答を集計する。次に二次調査では協力可能な関係者から患者の情報詳細を得る。実施主体の東京北医療センターで倫理審査を申請し承認を得た (番号 169)。

上田は XP 患者の神経症状を含めた日常生活動作の障害がどのように進行するのかを明らかにするため、XP 患者において普遍的に評価可能な重症度スコアの作成を目的とし、新たに来院した患者の重症度スコアを評価するとともに、これまで評価したものを統合して解析した。合計スコアは、個人差はあるがいずれの症例でも幼少期から年齢とともに増悪した。下位項目に関して、Section 1 (日常生活動作) の大半の項目は幼少期から障害が存在したが、喉頭機能、寝返り動作、排泄機能については 10 歳前後まで障害なく経過した。Section 2 (運動機能) においては、多少の時期の違いはあるがいずれも年齢とともに増悪を示した。Section 3 (高次機能) においては、知的障害は幼少期から存在したが、意欲の減退は 10 歳代前半までは認めなかった。以上より XP-A 患者においていくつかの機能は、小児期に保たれる傾向が示された。

中野英司／錦織は前年に構築した患者登録システムを用いて、引き続き神戸大を受診した患者の登録を行った。XP 患者全国調査を実施した。全国調査などで患者数の把握などを行っていたが、個々の患者の継時的な病状の変化などをとらえることは困難であった。現状を把握するとともに、症状の変化を情報として蓄積することで XP の病態の解明につなげる。また、今後の治療への反応性などを評価するうえでも有用なデータベースとなることが期待される。

中野創は遺伝性ポルフィリン症が疑われた症例 26 家系の患者およびその家族の白血球由来ゲノム DNA を抽出し、当該病型の原因遺伝子の配列を決定した。必要に応じて RNA 構造解析、MLPA 法を行った。

竹谷は EPP 患者の原因酵素である FECH 活性を測定して遺伝子変異との関係を調べた。その結果、FECH 遺伝子に変異が認められたにも関わらず酵

素活性は健常者と同等であった。また、仮想ポルフィリン輸送体である ABCB6 遺伝子配列の変異を調べた結果、数種類のバリエーションを認めた。現在更なる機能解析を行っている。

(倫理面への配慮)

患者の症状の解析については、個人情報特定できないように匿名化し、当該施設の規定を遵守して研究を遂行した。

患者および家族に、画像診断を含む全ての検査に関してはそれらの意義・手順・危険性を、実際の手術や対応法の全てに関しては、それらに関する十分な科学的根拠・有用性・安全性・危険性・必要になった際の代替治療を、納得をしてもらうまで説明した。また臨床写真や組織写真などを用い報告・記録することに関しては、十分に説明し、同意を得た。また写真は本人と特定できないよう、一部をブラックで覆うなどした。

C. 考察

NF1、NF2、TSC 各疾患を担当する研究分担者間での情報共有と相互の協力関係のもと、診療ガイドラインの改訂と重症度分類に沿った診療体制の構築に向かって一歩前進できた。今まで疫学的な調査があまりなされてこなかった整形外科領域の病変についても、DPC を用いた疫学的なビッグデータが出ることにより、より客観的な時代の推移、治療効果の推移なども評価できるようになるものと思われる。NF1 診療ガイドライン改訂版では皮膚病変と骨病変についての記載を明確化し、医療現場の状況をタイムリーに政策に反映させる事ができた。診療科横断的な研究班としての強みを生かして専門外からの疑問をクリニカルクエストとして、それに対する回答を文献的に考察する形で、今回のガイドラインを現場の医師が使いやすいものとして作成できたと自負している。

一方、NF1 の遺伝子変異が明らかにされ、症状相関について検討できるようになり、太田と佐谷により、遺伝子型-症状相関について調べられたが、結論としては、以前から言われている通り、NF1 において遺伝子型-症状型相関は低いと思われる。一方で、今後出てくる様々なシグナル阻害薬の有効性などは、やはり遺伝子変異との関連でも見ていく必要があると思われるので、今後、これらのデータを共有の財産としてデータベース化することも重要だと思われる。と重症度分類の決定手法は特に重要になるとと思われる。

NF2 についても、807 例の患者調査の結果がまとめられ、重症度分類と組み合わせることにより、今後の治療方法の評価と連動できることが期待される。

NF2 については、斎藤班員が提案している治療アルゴリズム「治療の時期を逸さないように治療計画を立てる」方針として、それを全国の主要大学と協力して進めるべく、平成 28 年 10 月に難病センターの診断・治療指針(医療従事者向け)を改訂したので、今後の手術成績を、患者の overall の生存率、予後、QOL について前方視的に解析して今回のデータと比較検討して、本提案を検証していく必要がある。

TSC も本疾患担当の研究分担者の共同作業で現在の医療現場の状況と世界の方向性に沿った診療ガイドラインの改訂と重症度分類の策定ができた。

XP については昨年策定した XP 診療ガイドラインの周知徹底を図るべく、学会を通じて、新しいガイドラインの紹介と啓発に努めた結果、最近では、東京、北海道、遠方からの診断依頼も増えた。また、従来、遠方からの診断依頼は幼少期から症状が顕在化する XP-A 群が圧倒的に多かったが、最近では XP の遺伝子診断が保険適応となっていることも周知され、XP の診断依頼へのハードルが下がり、広く疑い例をすくい上げるための診断を依頼されるようになってきた。その中には XP-C 群、XP-D 群といった従来は日本ではあまり報告のなかった症例も散在し、症例の集積が進みつつある。

XP の診療ガイドラインを策定により、XP の診断における地域格差が解消され、XP 診療における標準化が期待される。病院間の連携が活発化・迅速化し、XP 患者の早期確定診断の地域格差が狭まる事により、適切な遮光始動の早期開始、ひいては皮膚癌発症の予防が可能となり、医療費抑制にも繋がる。

重症度スコア 2014 を用いて神戸大学の症例で引き続き、経時的な変化を見ているが、これまで評価したものを統合して解析したところ、合計スコアは、個人差はあるがいずれの症例でも幼少期から年齢とともに増悪した。下位項目に関して、Section 1 (日常生活動作) の大半の項目は幼少期から障害が存在したが、喉頭機能、寝返り動作、排泄機能については 10 歳前後まで障害なく経過した。Section 2 (運動機能) においては、多少の時期の違いはあるがいずれも年齢とともに増悪を示した。Section 3 (高次機能) においては、知的障害は幼少期から存在したが、意欲の減退は 10 歳代前半までは認めなかった。以上より XP-A 患者においていくつかの機能は、小児期に保たれる傾向が示された。XP の重症度別患者数の把握、将来における XP 難病認定基準の見直し、個々の XP 患者に対しての患者家族の QOL を高めるためのきめ細かで適切なテーラーメイド対応を行うための礎を築くことを可能とする。

XP の全国大会で患者や患者家族、XP 患者を担

当する教育者などを対象に、最近の XP の診療の実際、新しいガイドラインの策定、研究の状況、や治療開発の現状などについても説明した。

E. 結論

NF1、NF2、TSC の診療ガイドラインの改訂と XP の重症度分類の改訂を行なった。各診療科横断的に統合的観点から各疾患の診療ガイドラインの改訂が新しい疾患概念、新しい治療薬などを含めた、現在の医療実態に合ったものとなった。XP の診療ガイドラインの英語版を作成した。XP 患者を施設内で登録し、データベース化する事を目的として security に配慮した患者登録システムを開発した。昨年開設した XP の診断についてのホームページを更新した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 中野英司、錦織千佳子：色素性乾皮症. 遺伝子医学 MOOK 別冊 シリーズ 1 “最新遺伝性腫瘍・家族性腫瘍研究と遺伝カウンセリング”、三木義男編、メディカル ドゥ、大阪、157-162、2016
2. 錦織千佳子：ヒトの紫外線高感受性遺伝病. 新版放射線医科学—生体と放射線・電磁波・超音波—、近藤隆、島田義也、田内広、平岡真寛、三浦雅彦、宮川清、宮越順二編、医療科学社、東京、137-139、2016
3. 錦織千佳子：色素性乾皮症の現状とその対処法. 新薬と臨牀 65(2) : 237-242, 2016.
4. Nakano E, Masaki T, Kanda F, Ono R, Takeuchi S, Moriwaki S, Nishigori C : The present status of xeroderma pigmentosum in Japan and a tentative severity classification scale. *Exp Dermatol* 25 Suppl3 : 28-33, 2016.
5. Ono R, Masaki T, Mayca Pozo F, Nakazawa Y, Swagemakers SM, Nakano E, Sakai W, Takeuchi S, Kanda F, Ogi T, van der Spek PJ, Sugawara K, Nishigori C : A 10-year follow-up of a child with mild case of xeroderma pigmentosum complementation group D diagnosed by whole-genome sequencing. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 32(4) : 174-180, 2016.
6. Moriwaki S, Kanda F, Hayashi M, Yamashita D, Sakai Y, Nishigori C (Xeroderma pigmentosum clinical practice guidelines revision committee) : Xeroderma pigmentosum clinical practice guidelines. *J Dermatol*, in press

7. 中村文香、中野英司、辻本昌理子、錦織千佳子、永田敬二：基底細胞癌発症を契機に 9 歳で診断に至った軽症型色素性乾皮症 A 群の 1 例. *日本小児皮膚科学会雑誌* 36(1) : 55-60, 2017.
 8. 錦織千佳子：光発がん. 光と生命の事典、日本光生物学協会、光と生命の事典編集委員会、朝倉書店、東京、印刷中
 9. 錦織千佳子：色素性乾皮症. 小児慢性特定疾病「診断ガイドライン」、診断と治療社、東京、印刷中
 10. 錦織千佳子：レックリングハウゼン (Recklinghausen) 病 (神経線維腫症 I 型). 小児慢性特定疾病「診断ガイドライン」、診断と治療社、東京、印刷中
 11. 錦織千佳子：「色素性乾皮症の診療ガイドライン」の検証. 皮膚疾患最新の治療 2017-2018、渡辺晋一、古川福実編、南江堂、東京、印刷中
 12. 錦織千佳子：色素性乾皮症. 小児科臨床、印刷中
2. 学会発表
 1. 錦織千佳子：なぜ光線過敏症が起こるのか？～多様な原因と病態. 第 115 回日本皮膚科学会総会. 2016.6
 2. Nishigori C : Involvement of inflammation in photocarcinogenesis. Annual meeting of Korean Society for photomedicine. 2016.6
 3. 為定由佳理、中野英司、辻本昌理子、錦織千佳子、永田敬二：基底細胞癌を生じた軽症色素性乾皮症 A 群の小児例. 第 38 回日本光医学・光生物学会. 2016.7
 4. 錦織千佳子：光老化と皮膚ガンその予防. 第 34 回日本美容皮膚科学会総会市民公開講座. 2016.8
 5. Nakano E, Ono R, Kanda F, Takeuchi S, Moriwaki S, Nishigori C : Xerodermapigmentosum as the model of photoaging-The present features of XP in Japan. 第 17 回光老化研究会. 2016.8
 6. Kunisada M, Hosaka C, Nakano E, Enomoto H, Nishigori C : The effects of Cxcl1 antagonist on UVB-induced skin inflammation in Xeroderma pigmentosum type A deficient mice. 16th World Congress on Cancers of the Skin. 2016.8-9
 7. Tamesada Y, Nakano E, Tsujimoto M, Masaki T, Niizeki H, Nishigori C : A child case of xeroderma pigmentosum complementation group C. 4th Eastern Asia Dermatology Congress. 2016.11
 8. 錦織千佳子：紫外線の皮膚への作用. 第 80 回日本皮膚科学会東京支部学術大会. 2017.2

9. 錦織千佳子：太陽光と皮膚がん. 太陽紫外線
防御研究委員会第27回シンポジウム. 2017.3

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

10.1111/1346-8138.13907

Review Article

Review Articles

© 2017 Japanese Dermatological Association

0

0

Received: 29 March 2017

Accepted: 02 April 2017

Xeroderma pigmentosum clinical practice guidelines

Japanese Dermatological Association guidelines

[XP guidelines update](#)

S. Moriwaki et al.

Correspondence: Chikako **Nishigori, x.x.**, Division of Dermatology, Kobe University Graduate School of Medicine (Chairperson at Xeroderma pigmentosum clinical practice guidelines revision committee), 7-5-1, Kusunoki-choChuo-ku, Kobe 650-0017, Japan. Email: chikako@med.kobe-u.ac.jp

Shinichi Moriwaki¹ Orcid: 0000-0003-0803-9455

Fumio Kanda²

Masaharu Hayashi³

Daisuke Yamashita⁴

Yoshitada Sakai⁵

Chikako Nishigori⁶ Orcid: 0000-0002-6784-2849

Xeroderma pigmentosum clinical practice guidelines revision committee

¹Department of Dermatology Osaka Medical College Takatsuki Japan

²Department of Neurology Kobe University Graduate School of Medicine Kobe Japan

³Department of Brain Development and Neural Regeneration Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science Tokyo Japan

⁴Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery Kobe University Graduate School of Medicine Kobe Japan

⁵Division of Rehabilitation Medicine Kobe University Graduate School of Medicine Kobe Japan

⁶Division of Dermatology Kobe University Graduate School of Medicine (Chairperson at Xeroderma pigmentosum clinical practice guidelines revision committee) Kobe Japan

Abstract

Xeroderma pigmentosum (XP) is a genetic photosensitive disorder in which patients are highly susceptible to skin cancers on the sun-exposed body sites. In Japan, more than half of patients (30% worldwide) with XP show complications of idiopathic progressive, intractable neurological symptoms with poor prognoses. Therefore, this disease does not merely present with dermatological symptoms, such as photosensitivity, pigmentary change and skin cancers, but is “an intractable neurological and dermatological disease”. For this reason, in March 2007, the Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare added XP to the neurocutaneous syndromes that are subject to government research initiatives for overcoming intractable diseases. XP is one of the extremely serious photosensitive disorders in which patients easily develop multiple skin cancers if they are not completely protected from ultraviolet radiation. XP patients thus need to be strictly shielded from sunlight throughout their lives, and they often experience idiopathic neurodegenerative complications that markedly reduce the quality of life for both the patients and their families. Hospitals in Japan often see cases of XP as severely photosensitive in children, and as advanced pigmentary disorders of the sun-exposed area with multiple skin cancers in adults (aged in their 20–40s), making XP an important

disease to differentiate in everyday clinical practice. It was thus decided that there was a strong need for clinical practice guidelines dedicated to XP. This process led to the creation of new clinical practice guidelines for XP.

DNA repair, freckle-like pigmented maculae, neurological symptoms, photosensitive disorders, pyrimidine dimers, skin cancers, ultraviolet radiation, xeroderma pigmentosum

This is the secondary English version of the original Japanese manuscript for “Xeroderma pigmentosum clinical practice guidelines” by the xeroderma pigmentosum clinical practice guidelines revision committee published in the “Japanese Journal of Dermatology: 125(11), 2013-2022, 2015.

Background for creating the guidelines

Xeroderma pigmentosum (XP) is a genetic photosensitive disorder in which patients show a high susceptibility to skin cancers on the sun-exposed body sites. It was first recorded at the end of the 19th century by a dermatologist, Moritz Kaposi, who described a severe photosensitivity disorder that was accompanied by pigment change.^{1,2} In 1968, the American radiobiologist, James E. Cleaver, reported for the first time that XP is a genetic disease in humans, in which genetic abnormalities occur in the DNA repair process. He discovered that XP cells unable to repair DNA damage caused by ultraviolet radiation (UV).³ In Japan, more than half of patients (30% worldwide) with XP show complications of idiopathic progressive, intractable neurological symptoms with poor prognoses. Therefore, this disease does not merely present with dermatological symptoms, such as photosensitivity, pigment change and skin cancers, but is “an intractable neurological and dermatological disease”. For this reason, in March 2007, the Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare added XP to the neurocutaneous syndromes that are subject to government research initiatives for overcoming intractable diseases.

Neurocutaneous syndromes comprise four diseases: neurofibromatosis type 1, neurofibromatosis type 2, tuberous sclerosis and XP. However, the clinical image varies depending on each disease, and the clinical practice guidelines have been developed separately.⁴ The three diseases, except for XP, have strong elements of phacomatosis. Meanwhile, XP is one of the extremely serious photosensitive disorders in which patients easily develop multiple skin cancers if they are not completely protected from UV. XP patients thus need to be strictly shielded from sunlight throughout their lives, and they often experience idiopathic neurodegenerative complications that markedly reduce the quality of life (QOL) for both the patients and their families. Hospitals in Japan often see cases of XP as severely photosensitive in children, and as advanced pigment disorders of the sun-exposed area with multiple skin cancers in adults (aged in their 20–40s), making XP an important disease to differentiate in everyday clinical practice.

Clinical practice guidelines for XP are mentioned in Japan Dermatological Association-approved guidelines on genetic diagnosis of skin diseases, but the items on XP are not extensive or comprehensive.⁵ It was thus decided that there was a strong need for clinical practice guidelines dedicated to XP, and not just as a part of guidelines for neurocutaneous syndromes or genetic skin diseases. This process led to the creation of new clinical practice guidelines for XP.

Position of these guidelines

This committee consists of members of the team of “Establishment of practice guidelines based on scientific evidence by the clinical department cross-sectional examination on neurocutaneous syndrome” For the government research initiatives for overcoming intractable diseases of the Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare, the cooperative researchers, and the committee members who were entrusted by the Japanese Dermatological Association guidelines. These guidelines were developed after this committee and the

discussion in writing had been held in June 2014. These guidelines aim to show a standard of fundamental and standard medical care of xeroderma pigmentosum in Japan at present.

Escape clause

In these guidelines, the views of the committee members who developed these guidelines were intensively compiled based on the available data at the time of preparing the report, which might be forced to change conclusions or recommendations in this report depending on the results of future studies. In addition, it is accepted that it might even be desirable to deviate these guidelines for some specific patients and under some specific conditions. Consequently, physicians who provided treatment cannot escape their liability arising from negligence only by their reason that they complied with these guidelines, and deviation from these guidelines cannot be necessarily considered as fault.

Definition and concepts

XP is a hereditary photosensitive disease governed by autosomal recessive inheritance. In XP patients, their skin is extremely vulnerable to UV because of a congenital defect of repair ability for UV-induced DNA damage. If these patients do not take appropriate protection from sunlight, they will develop serious photosensitivity, progressive development of freckle-like pigment disorder and skin cancers that have the tendency of develop frequently and multifocally regardless of young age. In Japan, the majority of XP patients have progressive neurodegenerative symptoms of unknown cause, of which severity will impact their prognosis.

XP is classified into eight subtypes (group A–G genetic complementation groups and variant [V]) of which each responsible gene has been identified. Each clinical form has various clinical features (Table 1). It has been noticed that there is an association between the gene mutation and the phenotype, even in the same responsible gene^{6,7} In Japan, genetic complementation group A (XP-A), of which patients develop serious XP with neurological

symptoms, accounts for more than half of XP patients, followed by XP variant type (XP-V), of which patients develop only cutaneous symptoms.

Epidemiology

In Japan, XP occurs as rarely as one in 22 000 people. However, it is difficult to consider this incidence of XP as an extremely rare disease as compared with the incidence in Western countries (one in 1 million people). XP-A, in which both cutaneous symptoms and neurological symptoms are the most severe, accounts for 55% of XP patients in Japan, followed by XP-V, in which patients develop only cutaneous symptoms (25%), XP-D (8%), XP-F (7%) and XP-C (4%). Patients with XP-E are rare, and there is no case report of patients with XP-B. In Japanese patients with XP-A, the founder mutation is detected, and 80% of them show homozygous mutation of *XPA* gene IVS3-1G> C. The frequency of being a carrier of XP-A is one in 100 Japanese people.⁸ Unlike the cases in Western countries, many of the Japanese patients with XP-D have no neurological symptoms.⁹

Pathogenesis and clinical conditions

XP occurs because the repair system (nucleotide excision repair [NER] and translesion synthesis) for UV-induced DNA damage (cyclobutane-type pyrimidine dimer, 6-4 photoproduct) does not act properly as a result of genetic abnormality. These responsible genes are *XPA*, *XPB* (*ERCC3*), *XPC*, *XPD* (*ERCC2*), *XPE* (*DDB2*), *XPF* (*ERCC4*), *XPG* (*ERCC5*) and *XPV* (*POLH*). All of them are NER-related factors (DNA damage sensor, DNA damage cleavage, the stabilization, endonuclease, repair of DNA damage), except XPV protein, which exerts translesion DNA polymerase in the translesion synthesis system. If pathological mutation occurs in either of these genes, XP will occur.

Symptoms

XP is classified into the following types: XP cutaneous disease in which patients develop only cutaneous symptoms; XP neurological disease in which patients develop cutaneous

symptoms with neurological symptoms; and XP/CS complex in which patients develop cutaneous symptoms with Cockayne syndrome (Table 2). Of Japanese XP patients, XP cutaneous disease accounts for 45% (including 90% of XP-D, XP-E, most XP-F, and XP-C patients and 75% of XP-G and XP-V patients), and XP neurological disease accounts for 55% (including XP-A and XP-D patients, and some XP-G patients). In Japan, Cockayne syndrome (XP/CS complex) is extremely rare, and has been found in just three patients (two patients with XPD mutation-induced XP/CS complex, and one patient with XPG mutation-induced XP/CS complex). XP-F, which was thought to be XP cutaneous disease conventionally, has been recently found in several reports on patients with neurological symptoms, and thereby can be classified into XP neurological disease.

Clinical classification of XP judging from cutaneous symptoms

Exaggerated sunburn reaction type (XP-A, XP-B, XP-D, XP-F and XP-G): severe and abnormal sunburn reaction occurs at the sun-exposed area upon a minimum sun exposure (e.g. face, nape, ear auricle, dorsum of hand, and upper and lower limbs). Unlike normal sunburn, this exaggerated sunburn reaction is often associated with strong redness, swelling, blister and erosion, and is exacerbated for 3–4 days after exposure, and persists for at least 1 week. After having repeated severe sunburn-like reactions, freckle-like small pigmented maculae are found at the sun-exposed area. Small pigmented freckles increase whenever a sunburn-like reaction is repeated. In comparison with normal freckles, the size of small pigmented maculae are various, and their color tone is heterogeneous. Small pigmented maculae can be found not only on the face, but also on the nape, the dorsum of the hand and the upper chest.¹⁰ Sun-exposed are of the skin tend to be xerotic easily and multiple malignant skin tumors (actinic keratosis, basal cell carcinoma, malignant melanoma, squamous cell carcinoma etc.) will be found on the face and other areas of the skin at a young age. If such patients do not carry out strict protection from sunlight, skin malignant tumors can occur 30–

50 years earlier than in healthy people, and the frequency is considered as 1000-fold or more as much as healthy generation.

Abnormal pigment change type (XP-C, XP-E, and XP-V): XP cutaneous disease.

Freckle-like dyschromatosis gradually progresses without producing abnormally exaggerated sunburn. This pigmented maculae varies in size from small to large, its color tone is heterogeneous and its border is indistinct. It is progressive, and such patients present with photoaging skin that is unsuitable for their age at the sun-exposed skin sites, including the face. Multiple skin malignant tumors occur on the skin of sun-exposed body sites at a younger age.¹¹

Neurological symptoms of XP

In Japan, progressive central and peripheral neurodegeneration occurs in approximately 100% of XP-A patients, and approximately 10% of XP-D patients. For typical development in children with XP-A in which the most severe symptoms are found, the head is held up at an average of 3.5 months-of-age, roll over is achieved at an average of 6 months-of-age, sitting position is achieved at an average of 7 months-of-age, pulling up to standing is achieved at an average of 12 months-of-age and walking is achieved at an average of 15 months-of-age. Although children with XP-A show slight delay in their development, they can acquire approximately age-appropriate functions. The peak of physical performance is achieved at approximately 6 years-of-age, gait disturbance occurs at approximately 12 years-of-age, and wheelchairs are required at approximately 15 years-of-age.¹² Deformity in the foot, such as contracture in the pes equinovarus and pes cavus deformity, can be found at approximately the timing of entrance to elementary school (6 years-of-age).¹³ In some cases, it can be complicated with callosity, skin ulcer, contact dermatitis and tinea pedis as a result of foot deformity and the use of prostheses. Regarding auditory function, hearing loss occurs at the first half of school age, and wearing of hearing aid devices is required in the second

half of school age. At approximately 15 years-of-age, auditory function is almost non-existent. Regarding speech function, the peak is achieved at 5–6 years-of-age. The language that they once acquired is maintained despite the progressive deafness during the elementary school period. However, they show dysarthria with decline of intellectual ability and advanced deafness, and their speech function disappears at approximately 15 years-of-age. Involuntary movement, such as tremor and myoclonus, can also be found in older children. Deep tendon reflexes in the extremities gradually disappear. Progressive sensory-dominant axonal neuropathy is found by peripheral nerve conduction studies. Brain computed tomography and magnetic resonance imaging show atrophy of all the cerebrum, brainstem, and cerebellum with ventricular dilatation. Before and after entrance to junior high school, choking and dysphagia occur. In some cases, tracheotomy might be required because of vocal cord paralysis and larynx dystonia at approximately 20 years-of-age.^{14,15} Afterwards, at age approximately 30 years, they commonly die of aspiration, infection and traumatic injury. There is a rare report that symptoms of photosensitivity were not very severe in an XP-A patient, and neurological symptoms developed in middle age or later.¹⁶ XP-D patients in Western countries frequently develop neurological symptoms. Meanwhile, XP-D patients in Japan commonly do not develop neurological symptoms, and the symptoms are mild, if any, and they can do normal work. Rarely, some XP-F patients show neurological symptoms.

Eye manifestation of XP

In XP patients, the eye tissue exposed to UV is also involved. Therefore, they have lesions in the anterior ocular segment, such as conjunctival xerosis and corneal drying, conjunctivitis, keratitis, evagination, corneal ulcer, and decrease of lacrimation. As most UVB does not reach the retina, no morbid change as a result of direct exposure to UV occurs, while abnormalities in the optic nerve as a neurological symptom of XP can occur.

A summary of eye manifestation of 87 XP patients in the USA reported conjunctivitis (51%), corneal neovascularization (pannus; 44%), corneal drying (38%), corneal cicatrization (26%), ectropion (25%), blepharitis (23%), pigmentation of the conjunctiva (20%), cataract (14%), visual field disturbance (13%), optic neuropathy (5%) and malignant tumor (10%).¹⁷⁻¹⁹

Tests for diagnosis of XP

Figure 1 shows a flow chart for diagnosis of XP.

Photosensitivity test

Exaggerated sunburn reaction type (XP-A, XP-B, XP-D, XP-F and XP-G): decreased minimum erythema dose; delay of peak in erythema reaction.

Abnormal pigment change type without sunburn (XP-C, XP-E and XP-V): normal minimum erythema dose; no delay of erythema reaction.

DNA repair test using cultured fibroblasts

1. Measurement of unscheduled DNA synthesis after irradiation with UV

It decreases to <50% of normal cells, except XP-V. Unscheduled DNA synthesis is more than 70% in XP-V patients.¹⁰

2. Test of lethal sensitivity to UV (colony formation assay)

XP cells, except XP-V, are hypersensitive to UV. The sensitivity of XP-V cells to UV is slightly hypersensitive or a normal level. However, its UV sensitivity is increased in the presence of caffeine.

3. Genetic complementation test

The genetic complementation group of XP is determined based on the restoration of DNA repair ability after co-transfection with the reporter gene and cDNA of each XP complementation group using plasmid or virus vector.¹⁸

4. Western blot analysis of gene product of responsible gene of XP

Patients with XP of NER-deficient types are diagnosable by a genetic complementation test. In XP-V, which does not present defects in NER, it is useful in a diagnosis to examine the presence of POLH protein as the responsible gene product.²⁰

Genetic analysis using peripheral blood- or patient-derived cultured cells

In genetic analysis of XP-A, which accounts for the majority of XP patients in Japan, 78% are homozygotes of G to C substitution in the 3' splice acceptor site of intron 3 of the *XPA* gene (IVS3-1G>C), 16% harbor a heterozygous mutation of IVS-1G>C, 2% are homozygotes of the nonsense mutation of Exon 6 (R228X) and 9% harbor R228X heterozygously.¹⁰

These genetic mutations (IVS3-1G>C, R228X) are regarded as founder mutations of the *XPA* gene in Japanese patients, and can be identified easily by polymerase chain reaction followed by restriction fragment length polymorphism analysis (*AlwNI*, *HphI*). Based on this strong founder effect, gene mutation can be easily and quickly identified in most XP-A Japanese patients, and it is used for genetic tests in medical practice. For patients with XP-A who are undiagnosable with this method or possible other complementation groups of XP, mutation identification is tried by DNA direct sequencing. It is known that there are four types of mutations that frequently occur in Japanese patients with XP-V. Approximately 90% of the patients with XP-V harbor one of those mutations. In direct base sequence determination, it is efficient to start examination with these mutations.^{20,21} These genetic screens are important in clinical settings, because XP-A and XP-V account for approximately 80% of XP in Japan.

Diagnostic criteria and severity classification for XP

Figure 1 shows a flow chart for the clinical practice for XP, and Table 3 shows guidelines for definitive diagnosis of XP that have been newly developed. Table 4 shows a classification of the severity of XP with various parameters as an indicator. Patients whose

definitive diagnosis of XP is established carry out strict protection from UV, and receive regular examinations at departments of dermatology and ophthalmology.

After definitive diagnosis of XP, if patients showed “4” of “A. symptoms “in Table 3, alternatively, when they showed the XP neurological symptom-related gene mutation even if they showed no “4” symptoms, setting up a team with pediatric neurologists, neurologists, otolaryngologists, orthopedists and rehabilitation specialist staff, as well as dermatologists and ophthalmologists, is crucial to following up such patients as a patient with strictly XP neurological disease (Fig. 2).

Differential diagnosis of XP

Freckles

There is no serious symptom of photosensitivity. A differentiation from mild XP can be achieved by ruling out XP through various DNA repair tests. Eruption is limited to the face, and does not spread through the nape, the dorsum of hand and the upper chest.

Dyschromatosis symmetrica hereditaria

There are some patients who require a differentiation from XP, as mild symptoms and freckle-like pigmentation on the sun-exposed area, such as the face and the dorsum of the hands, are often found. The point of differentiation from XP is as follows: patients show dyschromatosis in not only the dorsum of the hands, but also the dorsum of the feet, and they have co-localizing intermingled pigmentation and spot of depigmentation.²² The differentiation is possible by taking a family history (autosomal dominant inheritance). Pigmented freckle is often found in the elbow and the patella, even if there is no eruption at the extensor of the forearm and the lower leg, as well as the dorsum of the hands and dorsum of the feet, and is different from pigmented freckles of XP limited to the sun exposed area. The final diagnosis is possible based on gene (*ADARI*) analysis of this disease.

Erythropoietic protoporphyria

This is an autosomal dominant inherited disease that occurs as a result of the loss of function of ferrochelatase, which is one of the enzymes of the heme biosynthesis process. A small scar is left following after an acute reaction such as edema or erythema, and blisters occur on the skin after sun exposure. A high level of free erythrocyte protoporphyrin, or red fluorescent material in red blood cells under fluorescence microscope is observed. A definite diagnosis can be made by analysis of the *FECH* gene as a gene responsible for this disease. Its pigmented freckle is not outstanding.

Impetigo contagiosa, staphylococcal scalded skin syndrome

The onset of eruption is unrelated to sunlight. Patients respond to systemic administration with antibiotics.

Treatment and patient care

As this is an inherited disease, a radical cure cannot be expected. The basics of patient care are complete defense from UV and symptomatic treatments for complications. The prognosis of patients depends on the following issues: how early a definite diagnosis of XP is made to initiate protection from sunlight; can strict protection from sunlight be carried out thoroughly; how can early skin cancer be detected and treated on the skin after sun exposure; control of the neurological symptoms; and how appropriate treatment is provided to prevent progress (Fig. 2).

Protection from UV

XP patients have to carry out strict and complete protection from UV, especially from UVB to UVA2 in order to prevent progression of dyschromatosis on the sun exposed area and prevention of development of skin cancer. Specific protections are as follows:

1. Apply a sun-screen formulation with a high sun protection factor and high protection grade of UV-A (PA) to the skin before going out. Wear clothes with long sleeves, trousers, protective clothing from UV and glasses for UV protection.

2. Apply a film offering UV protection to windows, and use a sunshade curtain to protect from light when the windows are opened.
3. When the patient is school age, apply a film for UV protection to the windows in the school, and be careful to avoid direct exposure to UV during outdoor activities and attending school.

Complete protection from UV can prevent from progress of freckle-like pigment change and development of malignant skin tumor in the future.

Measures for skin cancer

Encourage patients to visit a dermatologist every 3–6 months to judge whether the protection from sunlight is successful based on history taking and findings of the skin (the presence or absence of development of sunburn and the presence or absence of progress of dyschromatosis). Furthermore, check the skin of sun-exposed body sites carefully for early detection and treatment of malignant skin tumors.

Treatment of skin cancer

For skin cancer in XP patients, early case detection and early excision are principles. However, in Western countries, there are reports on the usefulness of topical application of a liposome lotion containing prokaryotic DNA repair enzyme (bacteriophage T4 endonuclease V) and oral administration of 13-cis-retinoic acid in XP patients who cannot undergo radical operation because of poor general condition and the number of tumors, aiming at a suppressive effect on skin cancer development. It has been also reported that imiquimod is useful for actinic keratosis and basal cell carcinoma, and interferon- α is useful for melanoma.^{23–26}

As there is also a report that delayed awakening from anesthesia occurs in XP patients, it is desirable to carry out treatment early before general anesthesia is required.

Measures for eye manifestation

For the purpose of education for eye protection from sunlight, prevention of cataracts and early detection of intraocular tumors, it is useful that ophthalmologists check the eye manifestation of XP patients every 3–6 months.

Measures for extracutaneous symptoms, such as neurological symptoms

There is no useful evidence-based therapy, as the pathogenesis for neurodegeneration of XP is still unknown. However, rehabilitation can be carried out to deal with motor impairment and intellectual disability associated with neurodegeneration. In many children with neurological symptoms, their development tends to be delayed for their age, and their peak of development is achieved at approximately 5–6 years-of-age, before school age. Therefore, it is desirable to bring the peak of development to be higher by early rehabilitation.

Encouraging educational activities, whole-body exercise, massage, and parent–child swimming from infancy and childhood. It is important to allow such children to have a great deal of experience by stimulating their five senses (e.g. listen to music, watch a picture book and draw) and promoting communication with others. Although hearing loss often occurs before and after starting school age, hearing tests should be carried out at regular intervals to start wearing a hearing aid device early in order to prepare an environment that allows patients to enjoy listening to music, watching TV and engaging in smooth conversation, which leads to maintenance of acquired language and enhancement of the patient's QOL. As loss of muscle strength and joint contracture come to be gradually remarkable after school age, encourage patients to visit a department of rehabilitation regularly for the purpose of delay of progression of motor impairment and suppression of contracture. In particular, practice stretching mainly in the lower limbs, and instruct the patients' parents on dorsiflexion exercise of the ankle using a tilt table. In consideration of making an arch support and ankle foot orthosis because the ankle is easy moved to the equinovarus position, aim at prolongation of the period that they can walk. During this period, activity in school life

becomes important. Therefore, seek the cooperation of teachers in a support school, confirm their activities in daily school life and suggest an exercise instruction menu depending on each patient. Also, the amount of speech can decrease. In such a case, speech therapy can be added. Patients aged 15 years or older have difficulties in ambulation. A wheelchair and a supporting structure to maintain a sitting position are indicated for such patients. As joint contracture and deformity also advance, provide an appropriate wheelchair, prepare a supporting structure to maintain a sitting position, prescribe orthotics, and provide rehabilitation in order to maintain the patient's activity of daily living and reduce the burden on caregivers as much as possible. If muscle tonus of the upper and lower extremities is worsened and nursing seems to be hard, treatment with botulinum toxin might be considered.²⁷ Orthopedic surgeries, such as tendon transfers, were carried out in the past. However, currently orthopedic surgery is seldom carried out for the following reasons: (i) as activity is decreased during hospitalization, neurological symptoms progress, which take a long time for the patient to recover from; and (ii) some patients cannot recover to the original level.

Dysphagia and respiratory disorder progress from the late teens. Choking and aspiration pneumonitis occur easily. In addition, sudden dyspnea as a result of larynx dystonia can occur, and emergency treatment might be required. If the frequency of respiratory disorder increases, separation of the laryngotracheal tube or tracheotomy might be required. A percutaneous endoscopic gastrostomy is often constructed for improvement of undernutrition caused by poor oral intake. When neurological symptoms progress, cystitis as a result of urinary retention and dysuria can frequently occur. Such a patient might have to visit a department of urology. Even if patients have difficulties in communication as a result of aphonia and advanced disturbance of motor dysfunction, their comprehension of language is commonly maintained. Therefore, make an effort to improve the patient's QOL through

active communication using a hearing aid device, as well as the residual auditory and visual ability.

It has been reported that neurological symptoms of XP are caused by oxidative stress.²⁸

However, it will be an issue in the future to examine whether anti-oxidants are effective. In addition, it has been reported that a low dose of levodopa is effective for larynx dystonia, which is considered to be a cause of respiratory disorder in XP patients.²⁹

It is required that not only parents of children, but also the teachers in charge of the child understand the aforementioned information. It is desirable to treat XP by not only dermatologists, but also a team consisting of pediatricians, neurologists, otolaryngologists, rehabilitators and ophthalmologists.

Genetic counseling/life consultation

As XP is a hereditary disease, genetic counseling is indicated for all XP patients. A genetic analysis is carried out easily and quickly by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism for XP-A patients whose founder effect is strong. In genetic analysis for other XP genetic complementation groups, a sequence of all exons is required. However, as a possibility that the XP gene mutation might be associated with the clinical severity has been mentioned, it is very useful from the viewpoint of not only diagnosis, but also estimation of the prognosis after definite diagnosis.

In Japan, carrier detection and prenatal diagnosis are limited to XP-A, in which the most severe symptoms are found, and easy and quick diagnosis is available, and requires severe review by the ethical committee of the institution where the test is carried out, and adequate informed consent for clients before the initiation of the test.

Prognosis of XP patients is extremely poor in Japan, where there are many XP-A patients.

Onset and progression of cutaneous symptoms and neurological symptoms bring strict protection from sunlight and limitations of going out, which impairs the QOL of patients and

their family remarkably. In addition, considering that there is no therapy and that this disease can be inherited (genes are inherited to the next generation), XP patients and their family have to bear considerable burden economically, physically, and mentally. Therefore, patients and their families are required to receive mental care provided by nurses, genetic counselors, and clinical psychologists. An exchange of information between patients and families through a society consisting of XP patients and their family is commonly beneficial.

Prognosis

Patients with typical XP-A experience choking and dysphagia from approximately 15 years-of-age, and might require tracheotomy at approximately 20 years-of-age because of vocal cord paralysis and larynx dystonia.

They commonly die of aspiration, infection or trauma at approximately 30 years-of-age. Vital prognosis in patients with XP/CS is approximately 5 years, because it is complicated with renal failure. Recently, few cases of death have been attributed to skin malignant tumor, because diagnosis of XP is carried out early in the patients' lives. Consequently, if appropriate diagnosis of XP cutaneous disease is carried out early and appropriate protection from sunlight is carried out, the prognosis is good.

Conclusion

XP involves serious inherited photosensitivity that occurs as a result of a deficiency in the repair ability of UV-induced DNA damage. Clinically, photosensitivity occurs repeatedly with every instance of sun exposure, and photoaging including freckle-like dyschromatosis progresses; in addition, malignant tumors appear on the skin that is exposed to sunlight with a high frequency when patients do not carry out strict protection from UV. In the majority of Japanese patients, XP is complicated with abnormalities in the central and peripheral nervous systems, such as psychomotor retardations of which progression and severity greatly influence the prognosis. Diagnosis of XP is made with various DNA repair tests and genetic

analyses. Definite diagnosis at an age that is as young as possible, sun protection education provided by professional staff, patient care, and early detection and early excision of malignant skin tumors greatly contribute to the improvement of QOL of patients and their families.

We hope that these XP clinical practice guidelines that we developed will be helpful in clinical practice.

Acknowledgement

This work was supported by the Ministry of Health, Labor and Welfare, “Research on intractable diseases (H26-intractable-049).

Conflict of interest

None declared.

References

- 1 Hebra F, Kaposi M. **On diseases of the skin, including the exanthemata.** *New Synposium Soc* 1874; 61: 252–258.
- 2 Kaposi M. **Xeroderma pigmentosum.** *Ann Dermatol Venereol* 1883; 4: 29–38.
- 3 Cleaver JE. **Defective repair replication of DNA in xeroderma pigmentosum.** *Nature* 1968; 218: 652–656.
- 4 Nishigori C. 1. Analysis of the patient survey for development of clinical practice guidelines for xeroderma pigmentosum. [in Japanese], 2. An association between the abnormalities in migration in the cells in Group A of xeroderma pigmentosum and the onset of neurological symptoms; a research study on neurocutaneous syndrome. [in Japanese] Grant-in-Aid by the Ministry of Health, Labour, and Welfare (government research initiatives for overcoming intractable diseases), 2011 Summary and allotment working papers, 2012, 119–123.
<!--Sawamura D., Ikeda S., Suzuki T., et al.; Committee to develop guidelines for gene diagnosis in skin disease. Guidelines for gene diagnosis in skin disease (the first edition) [in Japanese], The Japanese Journal of Dermatology, 2012, 122:561 - 573.-->
- 5 Sawamura D, Ikeda S, Suzuki T *et al.* **Committee to develop guidelines for gene diagnosis in skin disease. Guidelines for gene diagnosis in skin disease (the first edition) [in Japanese], The Japanese. J Dermatol** 2012; 122: 561–573.

- 6 Nishigori C, Moriwaki S, Takebe H, Tanaka T, Imamura S. Gene alterations and clinical characteristics of xeroderma pigmentosum group A patients in Japan. *Arch Dermatol* 1994; 130: 191–197.
- 7 Mimaki T, Tanaka K, Nagai A, Mino M. Neurological symptoms of Group A of xeroderma pigmentosum and molecular genetic study [in Japanese]. *Jpn J Clin Med* 1993; 51: 2488–2493.
- 8 Hirai Y, Kodama Y, Moriwaki S *et al.* Heterozygous individuals bearing a non-functional allele at XPA gene exist in nearly 1% of Japanese populations. *Mutat Res* 2006; 601: 171–178.
- 9 Nakano E, Ono R, Masaki T *et al.* Differences in clinical phenotype among patients with XP complementation group D: 3D structure and ATP-docking of XPD in silico. *J Invest Dermatol* 2014; 134: 1775–1778.
- 10 Nishigori C. DNA disorder-induced skin disorder [in Japanese]. In: Tamaki K, ed. *A Series of Latest Dermatology [in Japanese]*. 16, Tokyo: Nakayama Shoten Co., Ltd., 2003; 301–313.
- <!--Ono R, Masaki T, Takeuchi S, et al.: Three school-age cases of xeroderma pigmentosum variant type, *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2013; 29: 132–139.-->
- 11 Ono R, Masaki T, Takeuchi S *et al.* Three school-age cases of xeroderma pigmentosum variant type. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2013; 29: 132–139.
- 12 Hayashi M. Treatment, rehabilitation, and home care of xeroderma pigmentosum (XP); intractable disease and home care [in Japanese]. *????* 2008; 14: 58–61.
- 13 Hiroshima K, Inoue S. Symptoms of locomotorium in patients with xeroderma pigmentosum and the treatment; for maintenance of QOL [in Japanese]. *J Clin Exp Med*, 2009; 228: 147–153.
- 14 Kanda T, Oda M, Yonezawa M *et al.* Peripheral neuropathy in xeroderma pigmentosum. *Brain* 1990; 113: 1025–1044.
- 15 Ueda T, Kanda F, Aoyama N, Fujii M, Nishigori C, Toda T. Neuroimaging features of xeroderma pigmentosum group A. *Brain Behav* 2012; 2: 1–5.
- 16 Takahashi Y, Endo Y, Sugiyama Y *et al.* XPA gene mutations resulting in subtle truncation of protein in xeroderma pigmentosum group A patients with mild skin symptoms. *J Invest Dermatol* 2010; 130: 2481–2488.
- 17 Moriwaki S, Kraemer KH. Xeroderma pigmentosum— bridging a gap between laboratory and clinic. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2001; 17: 47–54.

- 18 Moriwaki S. *Dermatology seminarium for Xeroderma pigmentosum [in Japanese]*. *Jpn J Dermatol* 2010; 120: 1861–1867.
- 19 Brooks BP, Thompson AH, Bishop RJ *et al*. *Ocular manifestations of xeroderma pigmentosum: long term followup highlights the role of DNA repair in protection from sun damage*. *Ophthalmology* 2013; 120: 1324–1336.
- 20 Tanioka M, Masaki T, Ono R *et al*. *Molecular analysis of DNA polymerase eta gene in Japanese patients diagnosed as xeroderma pigmentosum variant type*. *J Invest Dermatol* 2007; 127: 1745–1751.
- 21 Masaki T, Ono R, Tanioka M *et al*. *Four types of possible founder mutations are responsible for 87% of Japanese patients with Xeroderma pigmentosum variant type*. *J Dermatol Sci* 2008; 52: 144–148.
- 22 Nishigori C. *Xeroderma pigmentosum [in Japanese]*. In: Tamaki K, ed. *A Series of Latest Dermatology [in Japanese]*. 19, Tokyo: Nakayama Shoten Co., Ltd., 2002; 223–228.
- <!--Yarosh D, Klein J, O'Connor A, Hawk J, Rafal E, Wolf P: Effect of topically applied T4 endonuclease V in liposomes on skin cancer in xeroderma pigmentosum: a randomised study. Xeroderma Pigmentosum Study Group, Lancet, 2001; 357: 926–929. -->
- 23 Yarosh D, Klein J, O'Connor A, Hawk J, Rafal E, Wolf P. *Effect of topically applied T4 endonuclease V in liposomes on skin cancer in xeroderma pigmentosum: a randomised study* Xeroderma Pigmentosum Study Group. *Lancet* 2001; 357: 926–929.
- 24 Kraemer KH, DiGiovanna JJ, Moshell AN, Tarone RE, Peck GL. *Prevention of skin cancer in xeroderma pigmentosum with the use of oral isotretinoin*. *N Engl J Med* 1998; 318: 1633–1637.
- 25 Nagore E, Sevilla A, Sanmartin O *et al*. *Excellent response of basal cell carcinoma and pimentary changes in xeroderma pigmentosum to imiquimod 5% cream*. *Br J Dermatol* 2003; 149: 858–861.
- 26 Turner ML, Moshell AN, Corbett DW *et al*. *Clearing of melanoma in situ with intralesional interferon alfa in a patient with xeroderma pigmentosum*. *Arch Dermatol* 1994; 130: 1491–1494.
- 27 Isozaki K, Nomoto A, Katsuyama T. *et al*. *Age changes in motion, speech, and hearing abilities in children with xeroderma pigmentosum*. *Journal of Tokyo Physical Therapy Chapter of JPTA* 2002; 16: 42–45.
- 28 Hayashi M. *Roles of oxidative stress in xeroderma pigmentosum*. *Adv Exp Med Biol* 2008; 637: 120–127.

29 Miyata R, Sasaki T, Hayashi M, Araki S, Shimohira M, Kohyama J. **Low-dose levodopa is effective for laryngeal dystonia in xeroderma pigmentosum group A.** *Brain Dev* 2010; 32: 685–687.

Table 1 Genes responsible for xeroderma pigmentosum, and its clinical and cytological characteristics

Responsible gene	Clinical manifestation			Cytological characteristics	
	Skin symptoms	Neurological symptoms	UDS (%)	Lethal sensitivity to UV, D ₀ (J/m ²)	
A <i>XPA</i> 9q34.1 (31 kD)	+++	9.7	+++	<5	0.4
B <i>XPB/ERCC3</i> 2q21 (89 kD)	++	+	– to ++	3–7	
C <i>XPC</i> 3q25 (106 kD)	++ [†]	14.0	–	10–20	1.0
D <i>XPD/ERCC2</i> 19q13.2 (87 kD)	++	38.0	– to ++	20–50	0.77
E <i>DDB2</i> 11q12-p11.2 (48 kD)	+ [†]	38.3	–	40–60	2.2–2.4
F <i>XPF</i> 16p13.13	+	43.7	–(?)	10–	1.7–2.2

	(126 kD)				20	
G	<i>ERCC5</i> 13q33	++	32	- to ++	<5	0.6
	(133 kD)					
V	<i>POLH</i> 6p21.1-	+ [†]	41.5	-	75-	2.4-4.5
	6p12 (83 kD)				100	

[†]No exaggerated sunburn occurs. BCC, ●●; D₀, ultraviolet radiation dose that gives 37% cell viability after exposure to ultraviolet radiation; UDS, unscheduled DNA synthesis.

Table 2 Clinical type and frequency of xeroderma pigmentosum in Japan

XP cutaneous disease: 45%

XP-V, XP-D, XP-E, XP-F, XP-C, XP-G

XP neurological disease: 55%

XP-A, XP-D, XP-G, XP-F (exceptional)

XP-B: rare worldwide; no case reported in Japan

XP/CS complex: extremely rare (3 cases)

XP-B/CS, XP-D/CS, XP-G/CS: rare worldwide

XP, xeroderma pigmentosum; XP-A, xeroderma pigmentosum genetic complementation group A; XP-B, xeroderma pigmentosum genetic complementation group B; XP/CS, xeroderma pigmentosum ●●●; XP-D, xeroderma pigmentosum genetic complementation group D; XP-D/CS, xeroderma pigmentosum ●●; XP-E, xeroderma pigmentosum genetic complementation group E; XP-F, xeroderma pigmentosum genetic complementation group F; XP-G, xeroderma pigmentosum genetic complementation group G; XP-G/CS, ●●; XP-V, xeroderma pigmentosum variant type.

Table 3 New diagnostic criteria for xeroderma pigmentosum (guidelines for definite diagnosis)

Medical fee aid for definite and probable

- A. Symptoms
1. Symptoms of chronic photosensitivity (characteristic pigmented freckle localized to the sun-exposed skin that is more prominent for the patient's age, which may be associated with skin atrophy, telangiectasia etc.)
 2. Symptoms of acute photosensitivity (excessive sunburn reaction after minimum sun exposure) (see note)
 3. Skin cancer on sun-exposed areas in patients aged 50 years or younger (basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma, malignant melanoma, etc.)
 4. Progressive neurodegenerative symptoms of unknown origin (e.g. hearing loss and gait disturbance)

Note: The following characteristics due to excessive sunburn after sun exposure:

Patients experience sunburn caused by UV of which level is much less than the level that healthy subjects experience sunburn, and develop excessive inflammatory edema and blistering that are not found in healthy subjects; a peak of development of sunburn is delayed, the peak is achieved at around the fourth day, and it takes about 10 days until it disappears.

- B. Examination findings
1. Peripheral neuropathy (decline of deep tendon reflex; sensory-dominant axonopathy found by a peripheral nerve conduction study.
 2. Abnormal findings (hypersensitive to UV in terms of colony formation; decreased level of unscheduled DNA synthesis after exposure to UV.
 3. Lethal hypersensitive to UV in patient's cells, or enhanced susceptibility in the presence of caffeine.
 4. Hearing loss (abnormal wave I and II of auditory brainstem response; decrease of the hearing level on the audiogram)
- C. Differential diagnosis. Differentiate the following diseases: porphyria, dyschromatosis symmetrica hereditaria
- D. Differential diagnosis
1. Gene mutations in either *XPA*, *XPB*, *XPC*, *XPD*, *XPE*, *XPF*, *XPG* and *XPV*

Categories of diagnosis

Definite XP:

Categories of diagnosis

Definite XP:

1. A patient develops the abovementioned symptoms (A) or is suspected to have XP because the patient's family developed these symptoms, and pathological mutation is identified in XP-related gene by genetic analysis.
2. A patient develops either of the abovementioned symptoms (A-1, 2 or 3) and meets the abovementioned criteria (B-2), and the DNA repair ability is restored by introducing known XP responsible gene in genetic complementation test while pathological mutation of XP

responsible gene is undetermined or no genetic analysis is carried out.

Probable XP

1. A patient develops only the abovementioned symptom (A-4) and meets the abovementioned criteria (B-2), and the DNA repair ability is restored by introducing known XP responsible gene in genetic complementation test while pathological mutation of XP responsible gene is undetermined or no genetic analysis is performed.
2. A patient meets all the abovementioned symptoms (A-1,2 and 3).

Possible XP

1. A patient develops only the abovementioned symptom (A-4) and meets the abovementioned criteria (B-2), and the DNA repair capacity is not restored by introducing known XP responsible gene in genetic complementation test or no genetic analysis is carried out.
2. A patient meets the abovementioned symptoms (A-1 and 2).
3. A patient meets either of the abovementioned symptoms (A-1 or 2), and it is denied that the patient has a disease with symptoms the same as XP.
4. A patient develops either of the abovementioned symptoms (A-1, 2, 3 or 4) and the patient's sibling has a diagnosis of XP.

UV, ultraviolet radiation; XP, xeroderma pigmentosum.

Table 4 Assessment and classification of the severity of xeroderma pigmentosum

Classification of the severity

Medical fee aid for patients with stage 2 or higher

Indicator to assess the severity of XP

Cutaneous symptom (D) score

- Exaggerated sunburn: 0, No; 3, Yes
- Freckle-like eruption: 0, No; 1, mild (only from the bridge to the buccal region); 2, moderate (expansion to the entire face); 3 severe (expansion to the neck and shoulders)
- Skin cancer: 0, No; 2, Yes (single); 3, Yes (multiple)

Extracutaneous symptoms (N) score

- Hearing ability: 0, Normal; 1, decline (no hearing aid device is required); 3, decline (a hearing aid device is required).

- Movement: 0, no disturbance; 2, gait disorder; 3, wheelchair; 4, bedridden
- Intellectual function: 0, normal; 2, disturbance; 3, difficulties in daily life
- Swallowing and respiratory function: 0, normal; 2, sometimes choking; 3, aphagia and dyspnea; 4, tracheostomy and gastrostomy

Severity of cutaneous symptoms

- D1: D score of 0-2: early cutaneous XP
- D2: D score of 3-5: pre-severe cutaneous XP
- D3: D score of 6 or more: severe cutaneous XP

Severity of extracutaneous symptoms

- N(0): no neurological symptoms
- N1: N score of 0; early neurological XP
- N2: score of 1-4; progressing neurological XP
- N3: N score of 5 or more; advanced neurological XP

Classification of XP depending on the severity

- Stage 1: D1 + N (0)
- Stage 2: D2 + N (0), D1 + N1
- Stage 3: D3 + N(0), D1 + N2, D2 + N1
- Stage 4: any D+N3, D3 + any N

† Aid for medical expenses is indicated for patients who require continuing expensive medical care though these patients are not included in a certain group by the severity classification for xeroderma pigmentosum (XP).

Figure 1 Flow chart for diagnosis of xeroderma pigmentosum (XP).

Figure 2 Follow-up of patients after definite diagnosis of xeroderma pigmentosum (XP). UV, ultraviolet radiation; XP-A, xeroderma pigmentosum genetic complementation group A; XP-

B, xeroderma pigmentosum genetic complementation group B; XP-D, xeroderma pigmentosum genetic complementation group D; XP-E, xeroderma pigmentosum genetic complementation group E; XP-F, xeroderma pigmentosum genetic complementation group F; XP-G, xeroderma pigmentosum genetic complementation group G; XP-V, xeroderma pigmentosum variant type.

色素性乾皮症

Xero derma pigmentosum:XP

乾燥 皮膚 色素

通常より若年で露光部に皮膚がんを多発
半数以上の患者:異常に酷い日焼け
神経症状

日本における患者数:300-600人
22000人に1人

XP診断フローチャート

皮膚病変・皮膚症状

日光露光部限局

日光非露光部

皮膚症状と光線の直接的関連

なし

非XP

あり

サンバーンの増強

露光部色素斑

露光部皮膚がん
(若年齢、多発)

光線照射試験

MED低下、紅斑反応遅延

正常反応

DNA修復試験
遺伝子検査 (XPA など)

DNA修復試験、POLH蛋白検出、遺伝子検査
(POLHなど)

サンバーン増強型
(XP-A, B, D, F, G)

色素異常型 (XP-C, E, V)

色素性乾皮症

色素性乾皮症

Xeroderma Pigmentosum(XP)

相補性群	頻度(%)		UDS (%)	紫外線致死感受性(D ₀) (J/m ²)	皮膚症状			神経症状	
	全世界	日本			光線過敏	皮膚癌の初発平均年齢(歳)			
						BCC	SCC		MM
A	25	55	< 5	0.4	+++	9.7	9.1	10.2	++
B	稀	0	3~7		++				--~++
C	25	3.4	10~20	1.0	++	14.0	7.8	14.0	-
D	15								~++
E	稀	3.4	40~60	2.2~2.4	+	38.3	-	-	-
F	6	6.8	10~20	1.7~2.2	+	43.7	64	-	-
G	6	0.6	< 5	0.6	+	32	-	-	+
V	21						42	48.5	-

NER (nucleotide excision repair) の異常

損傷乗り越え機構の異常

UDS: Unscheduled DNA synthesis, 不定期DNA合成

BCC : 基底細胞癌 SCC : 有棘細胞癌 MM : 悪性黒色腫

錦織千佳子, 最新皮膚科学大系, DNA障害による皮膚障害, 2003
 森脇真一, Visual Dermatology (3) 2, 2004 一部改変

色素性乾皮症(XP)患者の現況の把握

- 厚生労働省難治性疾患克服研究事業
神経皮膚症候群に関する調査研究

一次調査

対象 皮膚科研修指定病院 609施設

平成19, 20, 21年1月から12月に受診した患者

二次調査

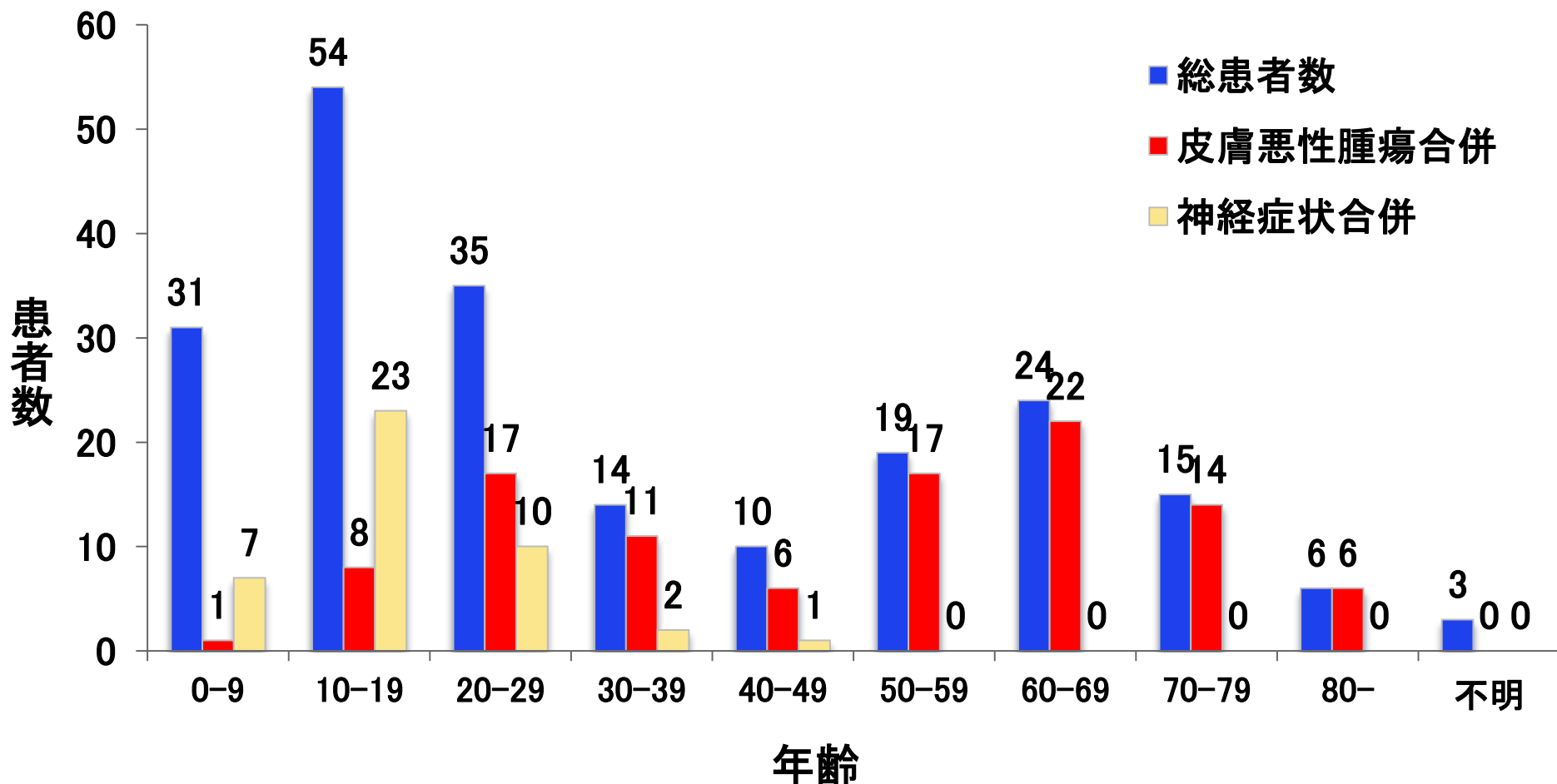
対象 一次調査にてXP患者有と回答した施設

平成19年1月から平成21年12月に受診した

XP患者259名

重複例を除く211名を解析の対象とした

年齢分布と皮膚悪性腫瘍、神経症状の合併



皮膚悪性腫瘍の平均初発年齢

以前との比較

今回のデータ

1988年の報告*)

相補 性群	患者 数	罹患 人数 合計	平均初発年齢(歳)			患者 数	罹患 人数 合計	平均初発年齢(歳)		
			BCC	SCC	MM			BCC	SCC	MM
A	86	23	13.2	19.8	20.5	121	41	9.3	8.2	7.5
C	1	0	-	-	-	8	7	14.0	7.8	14.0
D	9	7	39.8	53.0	-	6	4	44.0	42.5	-
F	3	1	42.0	-	-	12	3	45.4	64	-
V	32	24	44.7	55.9	54.2	87	40	41.5	42.0	46.8

BCC:基底細胞癌、SCC:有棘細胞癌、MM:悪性黒色腫

*)佐藤吉昭、錦織千佳子 皮膚病診療:10(1);22-27,1988

神戸大学XP症例

A群 皮膚がんと診断時年齢

診断時年齢	人数	男	女	平均年齢	診断平均	皮膚がん発生患者	%	MM	BCC	SCC
1歳以上	24	10	14	15.5	1.9	5	20.8	1	4	2
1歳未満	17	11	6	13	0	1	5.8	0	1	0

診断が遅れると皮膚がんが増える傾向



確実な診断によって遮光に差が出る？

XPの診療指針

a) 遮光指導

b) 皮膚と眼科の定期検診

- 皮膚科は皮膚がんが生じる迄は年に1-2回、皮膚がんが生じ始めてからは年に3-6回、
- 眼科は年に1回

c) 皮膚がんの治療

- 早期発見早期治療が原則。臨床像、ダーモスコピーの所見を参考にしながらトレパンで生検を兼ねて切除するのが現実的かつ確実な治療法。
- 小さいものは液体窒素、5FU軟膏塗布、ベセルナクリーム塗布も有用。
- 既に大きくなってしまった皮膚がんは麻酔の上、外科的に切除、必要に応じて植皮。

d) 神経学的診療

- 聴力検査、神経学的検査を幼少時期には年に1度程度定期的検診を受ける。
- 神経症状の対症療法、残された神経機能の維持を進める診療手段、リハビリテーションなどの最適化が求められる。
- 10代の終わりになると、夜間の無呼吸、誤嚥性肺炎が起こる事が有り、気管切開、胃ろう造設を行なうことが多い。

日常の遮光対策

- 遮光はサンスクリーン塗布と遮光服等、複数の手段を組み合わせる。
- 日照時間帯の戸外活動は原則禁止。
- 外出時にはつば広の帽子、長袖、長ズボンを着用。露出部にはサンスクリーンを塗布。日照時の外出が必要な学童では、遮光フィルムで作った遮光ガウンの着用。
- 口唇も露光部で、光防御効果のあるリップクリームを用いる。
- 目も横からの光もカットできるような紫外線防御効果のある眼鏡をかける。
- 色つきのサングラスは散瞳を引き起こすので逆効果。
- 部屋、車の窓ガラスに遮光フィルムを貼る。遮光の性能はまちまち。確認を！
- サンスクリーンはSPF30以上のものを、規定の量を塗布し、2時間置きに塗り直す。
- 保育園、学校でのXP患児に対する遮光対策は、地方自治体によりかなり対応が異なるので、入園、入学の2-3年前から、関係部署と綿密に相談。
- サンスクリーンは光線過敏症患者が用いる場合も化粧品扱い、保険の適応はない。
(地方自治体によっては補助有り。)
- 紫外線の線量測定器械は探子によってどの波長の紫外線を測定できるかが異なる。同じ波長域であっても測定精度はメーカー間の開きが大きい(10倍程度)。→ 測定値を過信するのは危険。上記の遮光の原則を守るのが重要。

UVR-2 UV RADIOMETER

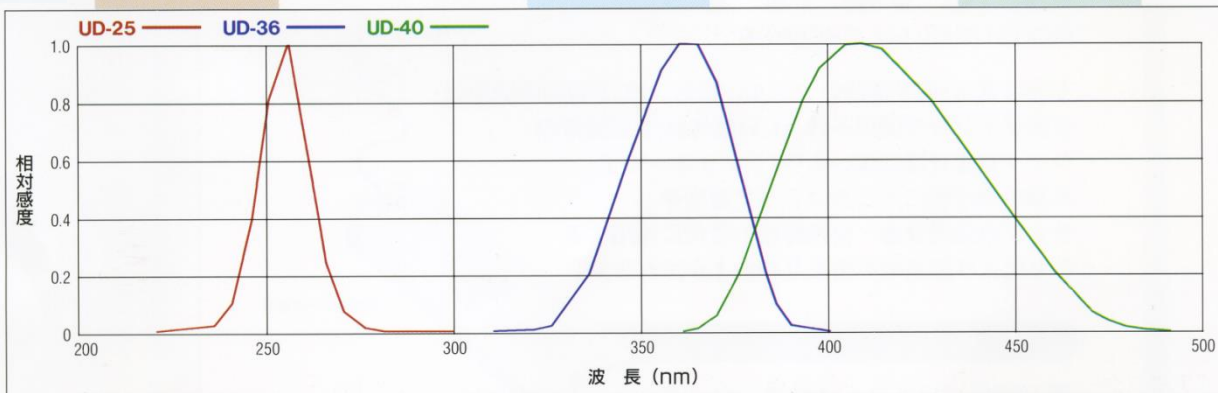
UVR-2は優れた操作性と拡張性を備えたハンディタイプの紫外線強度計です。高感度の受光部は波長域の異なる3タイプを用意。用途にあわせて選択できます。また、多彩な測定を実現するキーボードユニットなど、豊富なアクセサリでシステムアップが図れます。充実のラインナップで機能と応用範囲がさらに広がり、紫外線殺菌ランプの測定、光化学反応光量測定、フォトレジスト光量測定、高分子関係劣化試験測定等、幅広い分野で威力を発揮します。



紫外線線量の測定

プローブ(探子)

感度特性



■ UD-25 (220~300nm)



X

■ UD-36 (310~400nm)



○

■ UD-40 (360~480nm)



X

様々な紫外線カット商品はあるけど。。。。

実用新案登録第3117719号

UVバックシェイドカバー

① 帽子 (キャップ、ハット、サンバイザーなど)

② シェイドカバー

③ 帽子の上からシェイドカバーをかぶせます。

④ 帽子に装着させます。

後ろのひもを引っ張って調整します。

材質/ポリエステル100%

サイズ/フリー

洗濯方法

手洗い 30分以内

株式会社 アイデーナ

TEL 0878-25-5511

K.KG 2028

中国製

UVバックシェイドカバー

お肌の天敵あなたの首筋を紫外線から守ります。

UV

スポーツからレジャーまで対応できます。

- スポーツ (ゴルフ・テニス)
- ガーデニング
- フィッシング
- 野外スポーツ観戦

実用新案登録第3117719号

SUNVEIL SUNWEAR は

紫外線を最大97%カット
超軽量ウェア
着たまま泳げる

世界の認めたUV衣料

<サンベールサンウェアの5つの特徴>

- カナダ厚生省登録・医療用衣服
- UVカット率最大97% ●涼しい
- ウェア最大・約300g ●着たまま泳げる

サンベールはネット等に入れて洗濯機で洗い、ハンガーにかけて自然に乾かしてください。その後、漂白剤や乾燥機のご使用は衣類の傷む原因となりますので、避けてください。

サンベールは日本でもお取り扱いが、前より増えたいまいった熱帯気候をお持ちの方々に合わせています。

株式会社 エム・アイ・シー TEL.03-5788-5528

<http://www.mic-messe.com/>

<http://www.rakuten.co.jp/messe/>

The Award Winning "Sunscreen that Never Wears Off!"

UVA UVB

The Pioneer in Ultra-Light & Cool Lab-Tested Sun Protective Apparel.

1.800.565.0585

www.sunveil.com

Since 1986, we've been at the forefront of UV-Protective Textile Technology - Great for Bugs Too!

Exclusive to Sunveil Products, you will not find our patented patented fabric anywhere else in the world. Unlike other common fabric weaves nylon or cotton ball and knit fabrics that are "looser" with UV blocking agents. Our fabric actually has the UV inhibiting polymer resins mixed right into polymer ingredients molecularly at the source, before it is strutured into yarn and woven.

As a base polymer for Sun-Protective Apparel, our cloth has been confirmed by testing to be the world's best substrate for ancillary use permeability testing with UV-blocking resin applications. While most other textiles "soak" or "weave" with UV blocking chemicals are subsequently highly flammable. Our patented fabric incorporates a special synthetic ingredients to render our cloth flame retardant & self-extinguishing... hence also making it a perfect choice for near-safe children's apparel and accessories.

A combination of the polymeric resin and patented UVA & UVB polymer inhibitors renders an incredibly strong fibre, one that can be specially treated into a microform that weaves to a fine, porous denier weave in accordance with the size of ultraviolet-light-wave particle transmission.

Harmless visible light and hazardous UVA & UVB light waves hit randomly and scattered (not in straight lines as normally perceived) within a very narrow range in the solar spectrum; the results can be carefully calibrated into a finely ventilated gauze-like textile weave that will effectively block a good proportion of those harmful rays. While permitting maximum breathing and moisture elimination - the exclusive Sunveil UV/OD fibres resist the insulating effect normally associated with synthetic fibres. This allows for a substantial UV-protection with an unprecedented coolness factor. In fact, the fabric reduces exponentially the UV light that induces heat.

Your skin is up to 10 degrees cooler wearing Sunveil apparel, than if you had nothing on at all. You can be cool, comfortable and protected from the Sun & Bugs at the same time!

NO MORE WORRY about applying the "right amount of Sun-Block". Put this on and forget about the Sun. SUNVEIL SUNWEAR™ The leading answer to No Fuss, No Muss, Sunsmart Skin Care for the Entire Family!

SUNVEIL CARE INSTRUCTIONS:

- GARMENTS - Close Velcro cuffs to avoid catching fabric. Hand or Machine (gentle cycle) wash in hot water, using a good strong detergent. Liquid fabric softener is recommended. Hang to dry. No ironing required, but may be applied if so desired using a low temperature setting.
- HATS - Hand wash only with a good strong detergent in warm water. Drip-dry only. [For "Optimo" Hat Style #653 only - Please refer to additional maintenance instructions on fold-out sheet provided.]

DO NOT USE CHLORINE BLEACH. DO NOT DRY CLEAN.

Visit: www.sunveil.com for more news and exciting updates & information!

QUESTIONS OR COMMENTS? Call Toll-Free from Canada & USA: 1.800.565.0585 or Email us: suninfo@sunveil.com



鵜呑みは危険

各製品使用後の紫外線カット率

上段 mW/cm²

中段 J/m²/sec

下段 カット率(%)

光源	UVA	BB-UVB	NB-UVB	
	Toshiba FL20S・BL/DMR (ピーク365nm)	Toshiba FL32S・E30/DMR (ピーク305nm)	Philps TL20W/01 RS (ピーク311nm)	
測定器	UV-Radiometer UVR-305/365・D	UV-Radiometer UVR-305/365・D	UV-Radiometer UVR-305/365・D	Model IL1400A
Probeのピーク	365nm	305nm	305nm	311nm
フィルターなし	4.87	0.56	1.87	1.95
	48.70	5.6	18.7	19.5
	0	0	0	0
フィルター A	0.09	0.00	0.00	0.30
	0.90	0.00	0.00	3.00
	98	100	100	85
フィルター B	0.10	0.00	0.00	0.30
	1.00	0.00	0.00	3.00
	98	100	100	85
フィルター(市販)	0.11	0.00	0.00	0.30
	1.10	0.00	0.00	3.00
	98	100	100	85
つくしんぼ	0.12	0.00	0.00	0.40
	1.20	0.00	0.00	4.00
	98	100	100	80
UVバックシェイドカバー	0.99	0.06	0.22	0.24
	9.90	0.60	2.20	2.40
	80	90	88	88
Sunveil Sunwear	2.30	0.21	0.70	0.65
	23.00	2.10	7.00	6.50
	53	62	63	33

実施計画審査申請書

審査結果通知書

2008年～平成15年5月19日 2012年～平成24年5月27日
2015年7月～色素性乾皮症の遺伝子診断の

神戸大学大学院医学系研究科長 殿

申請者 氏名 錦織 千佳子 殿
先進医療承認

申請者
所 属 皮膚科
職 名 教授
氏 名 錦織 千佳子 印

神戸大学大学院医学系研究科長

守 殿 貞 夫



1. 研究課題 光線過敏症状を示す遺伝性疾患の早期診断と予後の推定

2. 研究者 氏 名 所 属 職 名
 実施責任者 錦織 千佳子 皮膚科 教授
 共同研究者 谷岡 未樹 皮膚科 大学院生

研 究 課 題 光線過敏症状を示す遺伝性疾患の早期診断と予後の推定

上記の実施計画について、審査の結果、下記のとおり判定したので通知します。

所 属 職 氏 名 心用 皮膚学講座皮膚科 教授 錦織 千佳子

2012年～色素性乾皮症の遺伝子診断が
保健適応 (4320点)

3. 研究の概要 (実施計画書及び参考資料を添付すること。)

色素性乾皮症 (xeroderma pigmentosum: XP) は紫外線によって生じる DNA 損傷を修復することができないために若年より露光部に皮膚癌を発症する高発癌性遺伝性疾患で、A から G 群と V 群の 8 つの型が知られており、各型で皮膚症状の重症度、神経症状の有無などに特徴がある。日本では最も重症の A 群と、遅発性に発症する V 群が多い。近年の研究により A 群においては、遺伝子の変異の場所以によりある程度予後が予測できることが示されている。XP と鑑別すべきものに光線過敏性は含まれないものの、色素性乾皮症とは異なるコケイン症候群、UV^B 症候群などの遺伝性疾患も知られている。正しい診断をくだし、早期より適切な生活指導を行うことで発がんのリスクを回避でき、神経症状に対してある程度の予測できることは患者と家族にとって重要である。光線過敏を示す疾患に対し、適切な患者指導を行えるよう正確な診断をくだすための検査を行うのが本試験の目的である。

判 定	承 認

2015年7月～色素性乾皮症が指定難病に

まとめと今後の課題

XPの現況

- 皮膚悪性腫瘍の平均初発年齢は高齢化(改善)した
皮膚悪性腫瘍は早期診断により防ぎうる。
- **入院手術によるADL低下**にも注意が必要。
→皮膚がん発症予防は入院手術を回避する面からも重要
- 神経症状の改善は達成できていないが、平均寿命は延びている。
- XPの遺伝子診断が保険適応となった
- XPが指定難病に加えられた。→重症度分類による医療費補助

XPの今後の課題

- 治療法の開発
- 行政への働きかけと社会の理解
サンスクリーン、遮光フィルムの補助、ビタミンD3のサプリ
神経症状を伴わない患者での就労支援(職場の理解 etc)

XP-Aの神経障害の原因について

XP-の神経障害は、中枢から末梢までの神経組織の全域におよび、症状は易転倒、歩行障害、難聴、知的障害から最終的には20歳前後で寝たきりとなる。

XP-Aの神経細胞障害の原因は不明であるが、酸化ストレス説が提唱されている。

Weissman L et al. DNA repair, mitochondria, and neurodegeneration. *Neuroscience* 145, 1318–1329, 2007

実際に、XP-Aの剖検脳において、酸化ストレスマーカーである8-OHGや8-OHdGが証明されている。

Hayashi M et al. Oxidative nucleotide damage and superoxide dismutase expression in the brains of xeroderma pigmentosum group A and Cockayne syndrome. *Brain Dev.* 2005,27:34-8.

XP-A患者における年齢と重症度スコア 相関係数

(n=49)

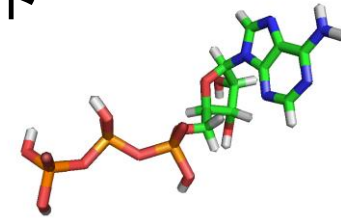
Section 1. 日常生活動作	
会話	0.5913
嚥下	0.7087
呼吸	0.6684
食事	0.525
書字	0.1898
更衣	0.4102
入浴	0.3409
寝返り	0.6372
転倒	0.1157
排尿	0.4916
排便	0.5261
聴覚	0.2825
section 1 の小計	0.5581

Section 2 運動機能	
articulation	0.6977
表情	0.6691
不随意運動	0.3732
関節拘縮	0.4935
反射	0.315
起立	0.6177
歩行	0.6244
section 2 の小計	0.5835
Section 3. 高次機能	
知的障害	0.6379
意欲	0.7511
section 3 の小計	0.6658
Total	
総合障害度	0.671
合計	0.6068

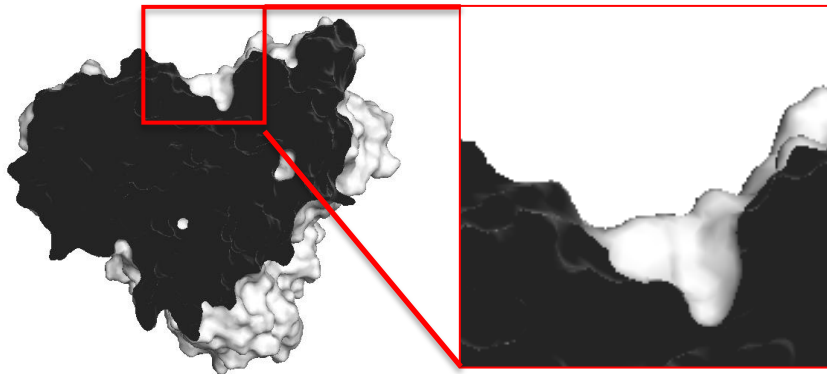
XP-D治療薬の分子シミュレーション解析

今年度以降の目標

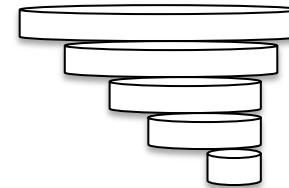
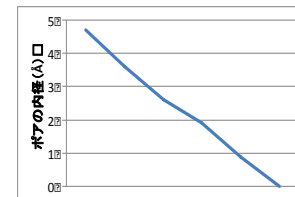
1. スパコン京を用いたXPDタンパクとATP結合ポケットのサイズ解析系の確立
2. ATPのドッキング解析系の段階的自動化
3. 治療薬の候補分子の探索法の開発



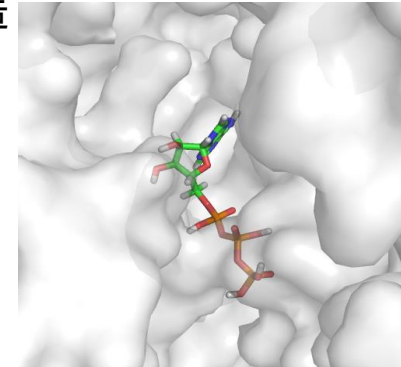
ATPの立体構造



XPDのATP結合ポケット
(断面図)



結合ポケット内径の解析
と体積の解析



確立したATPのドッキング解析系を用いて、分子間相互作用の面からATP結合能を回復させる物質を計算上でスクリーニングする

International Symposium on Xeroderma Pigmentosum and Related Diseases : Disorders of DNA Damage Response -Bench to Bedside-

Organized by Japan Intractable Diseases Research Foundation

March 5(Wed)~7(Fri), 2014

Kobe International Conference Center, Kobe, Japan

Our goal is to find the way to treat the patients!



神経線維腫症1型(NF1)の臨床における新たな側面—NF1とDown症候群・壊疽性膿皮症の合併、NF1と脳内鉄沈着を伴う神経変性症の合併、末梢神経鞘腫瘍に対するElastographyの有用性、mosaic NF1に生じた悪性末梢神経鞘腫瘍

研究分担者 倉持 朗 埼玉医科大学皮膚科 教授

研究要旨

NF1の診療の中で、従来知られていなかったskin・organ manifestationが診られ、それらに対する具体的な対応が必要になることがある。これら臨床所見の伶俐な解析と正確な解釈は、NF1の病態の理解をさらに深め、NF1診療においてさらに熟考していくべき診断法と診療指針の構築に寄与する基盤になるものと考えられる。(1) NF1とDown症候群(Trisomy型)・壊疽性膿皮症の合併例、(2)NF1とneurodegeneration with brain iron accumulation(NBIA)と考えられる神経変性症との合併例、(3)peripheral nerve sheath tumorに対するelastographyを含む超音波診断の有用性、(4)mosaic NF1に存在していたdiffuse neurofibroma内のnodular plexiform neurofibromaから生じたmalignant peripheral nerve sheath tumorについて報告した。

A. 研究目的

NF1の診療を続けていく中で、従来知られていなかったskin・organ manifestationが診られ、それらに対し、具体的な臨床的対応が必要になることがある。稀な合併例は或いは偶然の合併であるかもしれないが、それら一つ一つの事実を正確に記載して残しておく、将来の検討をまっすることが大切であろう。また筆者が継続してきたperipheral nerve sheath tumorに対する妥当で有用な画像診断法の探求については、超音波診断の有用性について検討を行った。

B. 研究方法

筆者が30年間NF1の診療を続けてきた中で、筆者が手術を行ってきた症例、画像診断を行った症例、従来報告されることの無かったrare caseと考えられる症例を、検討した。その中で新たに知ることのできた事実や問題点、十分な根拠をもって有用性が認識できた対応上の工夫、有用な画像診断法を、今回まとめた。

(倫理面への配慮)

患者および家族に、画像診断を含む全ての検査に関してはそれらの意義・手順・危険性を、実際の手術や対応法の全てに関しては、それらに関する十分な科学的根拠・有用性・安全性・危険性・必要になった際の代替治療を、納得をしてもらうまで説明した。また臨床写真や組織写真などを用

いた報告・記録することに関しては、十分に説明し、同意を得た。また写真は本人と特定できないよう、一部をブラックで覆った。

C. 研究結果・結論と、これらに対する考察

(1)NF1とDown症候群(Trisomy型)・壊疽性膿皮症の合併例：患児は21Trisomyを合併し、2歳11か月時に心内膜床欠損症に対する根治術が行われている。母方祖母がHodgkin病で、父方祖父が白血病で死亡している。患児の母親はNF1である。4歳時、体幹・四肢に多発した難治性皮膚潰瘍のため紹介され受診した。臨床所見・組織学的所見より壊疽性膿皮症と診断した。サラゾピリン坐剤とステロイド外用を主体に治療、また経過中に生じた2次的な細菌感染症に対しては抗菌剤で対応し、壊疽性膿皮症は独特なチリメン状の趨壁を残し治癒した。NF1とDown症候群との合併例の報告は、van Leeuwenら(Clin Exp Dermatol, 21:248-249, 1996)、Satgéら(Am J Med Genet A, 125A:94-96, 2004)、Scahfferら(Spec Care Dentist, 34:313-318, 2014)、Aliら(Indian Dermatol Online J, 7:198-200, 2016)にある。ただし筆者の報告後に飯沼和三先生・月野隆一先生からも両者の合併のご経験例をお教えいただき、両者の合併症例の実数はより多いものと考えられる。NF1と壊疽性膿皮症との合併例はGlimourら(Br J Dermatol, 144:397-400, 2001)、Johnsonら(Pediatr Dermatol, 32:113-117, 2015)により報

告されている。ただしこのような 3 者 (Triad) の合併例の報告は初めてのものである。壊疽性膿皮症は好中球性皮膚症の一種であり、好中球機能異常の存在が想定されているが、さらに T 細胞・炎症性サイトカインの関与・TNF- α の関与・IL-1 β の関与が強く疑われ、また類似した症状を有する PAPA 症候群や PASH 症候群との関連から、自己炎症性疾患と考えられるようになった (Cohen ら : Am J Clin Dermatol, 10;301-302, 2009. ・ Schoch ら : Pediatr Dermatol, 34;39-45, 2017. ・ Lindor ら : Mayo Clin Proc, 72;611-615, 1997. ・ Marzano ら : Br J Dermatol, 175;882-891, 2016)。Down 症候群においては好中球・単球の機能異常がよく知られており、少なくとも Down 症候群に壊疽性膿皮症が生じた際に、集簇した好中球・単球の機能異常や、やがて 2 次的に必発する細菌感染症を抑えられないことには関与するものと思われる。ただし Down 症候群における自然免疫の独自性、autoinflammatory disease との関わり、といった新規テーマの研究が進み知見が蓄積されれば、両者の関連性の考察にも進展がみられるものと考えられる。

(2)NF1 と脳内鉄沈着を伴う神経変性症の合併例:70 歳男性、sporadic case の NF1 患者、menatal retardation (精神運動機能の退行) のため、施設入所中である。体幹・四肢に多数の cutaneous neurofibroma、また下腿に多数の nodular plexiform neurofibroma が存在するほか、手が大きいという臨床的特徴を有する。unusual な起立時の姿勢、unusual な歩行—Parkinson 様歩行が診られ、また腱反射が全体に亢進していた。原因検索のため、脳 MRI を行った。両側大脳脚、黒質に及ぶ鉄沈着がみられ、また淡蒼球・線条体・小脳歯状核にも鉄沈着が認められた。腱反射の亢進は両側の錘体路の変化を反映するものと考えられた。セルロプラスミン・フェリチン・NSE は正常域であった。本症例は neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA) に属するものと考えられたが、1/1,000,000 程度の稀な頻度であると共に、原因遺伝子の検索がなされておらず、本症は、原因遺伝子によって診断確定がなされ、subtype に分類されることから(ただしそこでも原因遺伝子の特定できない特発性 NBIA が存在するとされる)、本症例の診断については pending とした。(本症例の診療には、埼玉医科大学神経内科 荒木信夫教授のご厚意を得た。)

(3) elastography を含む超音波診断の有用性:埼玉医科大学病院では、約 10 年間に亘り、皮膚科・形成外科・小児外科が診る上皮性腫瘍・間葉系腫瘍・過誤腫・奇形などの“表在エコー”

のすべてを、倉持と山岡美穂(臨床検査医学)とで行ってきた。そして倉持は NF1 に生ずる peripheral nerve sheath tumor のうち、とりわけ nodular plexiform neurofibroma の画像診断による診断と追跡—特に malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST)を発症した際、可及的早期に描出するためのアプローチを重要なものと考えてきた。拡散強調画像と PET/CT の組合せは、初期悪性病変の描出に有用ではなかった。NF1 ではまた、その systemic cancer proneness という性格や、通常の X 線、CT 検査による被爆が、MPNST や乳癌・脳腫瘍の発生リスクを高めるということが確実視されている事情から、MRI と elastography を含む超音波診断の組合せを、主たる画像 modality として、通常の NF1 診療において実践していくことが、有用なのではないか—と考えてきた(倉持, 2010)。倉持が診断した nodular plexiform neurofibroma において、elastography 所見を中心に検討した。

①一部の nodular plexiform neurofibroma の内部においてもみられるが、これらの一部からの malignant transformation のために生じたと考えられる early nodular plexiform MPNST に於いても、zonal distinction が明確となった。② elastography に血流エコーを組み合わせることによって、早期の悪性変化を detect する精度は高められた。③細胞密度の増加を detect するのに、elastography が有効であることが明らかになった。さらに、④臨床的には触知することができなかった diffuse neurofibroma 内の小型の nodular plexiform neurofibroma においても、組織弾性の違いから elastography では明瞭に描出され、本法が有用であることが判明した。

(4) mosaic NF1 男性患者に存在していた diffuse neurofibroma 内の nodular plexiform neurofibroma から生じた MPNST:46 歳男性。背部右側に褐色の斑が生来性に存在、徐々にその色素斑部が隆起し始め、さらに 10 代半ばには腫瘤内部に硬い結節を触知するようになった。受診の 6 か月前に高度な圧痛を感じるようになったため受診。通常の NF1 でみられる褐色の斑・diffuse neurofibroma・nodular plexiform neurofibroma と臨床的にも画像学的にも区別しえない病変が、背部右側に限局性に存在しており、切除術を行った。組織学的も diffuse pigmented neurofibroma、およびその内部に存在した nodular plexiform neurofibroma、またその nodular plexiform neurofibroma から発生したと考えられる MPNST、と診断した。

この患者には他に色素斑は無かったので、胚発生の late stage に、接合後に first hit として

NF1 の somatic mutation が起きて生じた mosaic localized *NF1*、もしくは segmental *NF1* の患者であると考えられた。

ここで mosaic 病変としての限局性の diffuse neurofibroma、および nodular plexiform neurofibroma があつた、ということは、もともと体細胞レベルで一方のアレルに *NF1* 遺伝子の変異があり、さらに一部の細胞で、新たに体細胞のレベルで他方のアレルにも 2 番目の新規変異が生じ、neurofibromin の機能消失 (LOH) を来とし、neurofibroma が生じていた、と考えられるし、またその内部で MPNST が生じたということは、ここにさらに *CDKN2A* や *PTEN*、*p53* 等、多数の他の腫瘍関連遺伝子の変異が加わった、と考えられる。

本稿では 4 つの主題について述べた。*NF1* の病態の理解を深め、妥当な画像診断を探求していく上での一助となり、患者に対する診療レベルを高めることに貢献すると信じている。また未知の事項については、向後、明らかにされていくことを望んでいる。

E. 研究発表

1. 論文発表

○倉持 朗：Down 症候群 (21 Trisomy) を合併し、4 歳時に壊疽性膿皮症を発症した神経線維腫症 1 型 (*NF1*) 女児の 1 症例. 日本レックリングハウゼン病学会雑誌、8、30-35, 2017

○倉持 朗：神経線維腫症 1 型の神経原性腫瘍に対する対応はそれら腫瘍の有する特徴的な生物学に即してなされなければならない. 日本レックリングハウゼン病学会雑誌、7：26-36, 2016

○倉持 朗：von Recklinghausen 病. 皮膚疾患最新の治療 2017-2018 (渡辺晋一・古川福美編)、南江堂 (東京)、238-240, 2017

○山岡美穂・倉持 朗・久谷恵子・加藤 香・斉藤妙子・池淵研二：超音波検査所見が診断上有用な良性皮下腫瘍. 臨床病理、64：1229-1235, 2016

2. 学会発表

○倉持 朗：皮膚科医が神経線維腫症 1 型 (*NF1*) 患者にできること、第 115 回日本皮膚科学会総会；特別企画 (京都)、2016

○倉持 朗：皮膚科医が神経線維腫症 1 型患者にできること—臨床の中から—、日本皮膚科学会東北六県合同地方会学術大会：特別講演 (仙台)、2016

○倉持 朗：神経線維腫症 1 型の臨床における新たな側面、第 8 回日本レックリングハウゼン病学会学術大会 (米子)、2016

○倉持 朗：レックリングハウゼン病と全科的対応、レックリングハウゼン病 医療講演会、あせび会 (東京)、2017

F. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））
分担研究報告書

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相関に関する研究

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

我々の施設を受診したレックリングハウゼン病患者で協力をいただいた217名中188人（86.6%）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。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あるいはhormonal environmentの関与が重要であると考えられる。

谷戸克己¹、中川秀己¹、新村真人¹、丸岡 亮²、小崎健次郎²、佐谷秀行³

1. 東京慈恵会医科大学皮膚科学講座
2. 慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター
3. 慶應義塾大学医学部先端医科学研究所遺伝子制御研究部門

A. 研究目的

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相関について検討した。

B. 研究方法

丸岡らは、日本人レックリングハウゼン病患者を対象とした次世代シーケンサーと解析パネルを用いたNF1遺伝子変異検索を行い大きな欠失を含めると90%以上の高い効率で変異を同定できたことを報告した。（Maruoka R, et al. (2014) Genet Test Mol Biomarkers. Nov;18(11): 722-35.）我々の施設を受診した20歳以上のレックリングハウゼン病患者で協力をいただいた217名中188人の病因と考えられるNF1遺伝子変異が判明した。この結果と臨床症状の相関について検討した。なお、倫理面への配慮として、遺伝子検査に先立って同意と説明を十分に行い、患者の個人情報を匿名化したのち検査を施行している。

C. 研究結果

1. NF1 遺伝子変異解析

慈恵医大を受診した臨床的にレックリングハウゼン病と診断され、NF1 遺伝子変異解析に協力していただいた 217 人中 188 人(86.8%)の病因と考えられる結果は次のとおりである。変異の内訳は、frameshift 変異:70 人(37.6%)、nonsense 変異:62 人(33.3%)、splicing 変異:20 人(10.8%)、大きな欠失:23 人(12.4%) (内、全遺伝子欠失:13 人(7%)、数エクソン欠失:10 人(5.4%))、missense 変異:11 人(5.9%)であった。

変異のタイプの割合は、過去の報告と著しい隔りはなかった。なお、missense 変異に関しては、既報告が論文に記載されているもの、変異アルゴリズム解析ソフト 5 種類を用いて病因と十分考えられた変異のみを解析結果に加えた。

NF1 遺伝子変異の分布は、exon 別で、exon21 に変異を示した患者が最多で 10 人、exon5 と 16 が 8 人、exon12、28 と 37 が 7 人であった。既報告と同様に病因と考えられる NF1 遺伝子変異に hot spot はなかった。

2. NF1 遺伝子のタイプと臨床症状相関

臨床症状として検討した項目を以下に列挙する。

- ① 家族歴のある症例 (50 例)
- ② 皮膚の神経線維腫がきわめて多くみられる症例 (50 例)
- ③ 皮膚の神経線維腫が確認出来ないかきわめて少ない症例 (5 例)
- ④ 神経の神経線維腫がきわめて多くみられる症例 (12 例)
- ⑤ 大きいびまん性神経線維腫を生じた症例 (12 例)
- ⑥ MPNST を生じた症例 (11 例)
- ⑦ 乳がんを生じた症例 (5 例)
- ⑧ GIST を生じた症例 (4 例)
- ⑨ 頭蓋内腫瘍を生じた症例 (5 例)
- ⑩ 虹彩小結節が確認できない症例 (5 例)
- ⑪ 指や手に Glomus 腫瘍を生じた症例 (4 例)
- ⑫ アトピー性皮膚炎を合併した症例 (3 例)
- ⑬ Scoliosis の顕著な症例 (Cobb 角 50 度以上) (15 例)
- ⑭ 脊椎の dural ectasia/scalloping あるいは髄膜瘤の顕著な症例 (13 例)
- ⑮ 血管病変 (動脈瘤、仮性動脈瘤など) のある症例 (4 例)
- ⑯ 低身長 (女性で 140cm 以下、男性で 150cm 以下) (11 例)
- ⑰ 高身長 (170cm 以上) (17 例)

以上の項目に関して NF1 遺伝子のタイプ (frameshift 変異、nonsense 変異、splicing 変異、大きな欠失、missense 変異) と臨床症状相関があるか検討したが明らかな関連性は見出せなかった。なお、⑰高身長であるグループには全遺伝子欠失をきたした症例が 24% 占めており有意に高率であった。

例外は、平成 27 年度研究報告書に記載した全遺伝子欠失をもつ症例である。全遺伝子欠失をきたした症例は、臨床症状から二つのグループが含まれていることが示唆された。そのひとつが、dysmorphic な顔貌、比較的高身長（日本人レックリングハウゼン病患者の平均身長と比較して）や神経線維腫が多数生じているグループ。もうひとつがモザイクのグループである。Post-zygotic mosaic での発症のため生じる臨床症状は比較的軽い傾向がある。

3. 同一家系に属する症例の NF1 遺伝子変異

同一家系の症例は、5 家系で 2 人ずつ検索され、うち 4 家系のそれぞれの NF1 遺伝子変異は同一であったが、1 家系の構成員に異なる NF1 遺伝子変異がみつかった。すなわち、ひとりが 40 歳女性で exon18 に nonsense 変異がみつかり、もうひとりが 39 歳男性で全遺伝子欠失を示した。この 2 症例は、同胞例であるが両親が臨床的に罹患していないので（両親の NF1 遺伝子変異検索はなされていない）おそらく、germline mosaicism による発症と考えられる。

4. NF1 遺伝子変異検索で結果が得られなかった症例

臨床的にレックリングハウゼン病と診断されながら NF1 遺伝子変異検索で結果が得られなかった患者が 29 症例みられた。家族歴があるのは 1 症例のみであった。これは、NF1 遺伝子変異検索上の技術的な問題以外に、レックリングハウゼン病の臨床症状を示す、知られていない原因遺伝子の可能性を否定できないため、核型分析や FISH さらに網羅的全遺伝子検索をするべきなのかもしれない。もちろん mosaic 症例も含まれている可能性もある。

D. 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。しかし、3 つの例外が存在する。そのひとつは、NF1 遺伝子全体を含み隣接するいくつかの遺伝子を包括した染色体 17q11 領域の大きな欠失である。この大きな欠失は、報告されている NF1 遺伝子変異のうち約 5% を占め、特徴的な臨床症状を示す。すなわち、dysmorphic な顔貌、学習障害、心血管奇形、小児期の過成長を合併しやすい傾向がある。また、皮膚の神経線維腫が比較的早い年齢で生じ、また極めて多数生じる。そして、MPNST が高頻度（16% から 26%）に生じる。もうひとつの例外は、NF1 遺伝子 exon17 における 3bp の inframe 欠失 (c. 2970-2972 delAAT) である。この変異を生じた患者は、皮膚の神経線維腫をまったく生じない。3 つ目の例外は、NF1 遺伝子 p. Arg1809 に生じる 5 種類の missense 変異である。この変異を生じた患者は、カフェオレ斑などの色素性病変はあるが、神経線維腫を生じない。25% の患者は、Noonan 症候群類似の臨床症状を示す。また、50% 以上で発達遅延や学習障害をもつ。

NF1 遺伝子の大きな欠失は、germline だけでなく post-zygotic にも生じると言われている。これまで報告された大きな欠失を示すモザイク症例は、臨床的には軽症ではあるが、そのほとんどが全身型モザイクであり、germline に NF1 遺伝子変異をもつ full-blown の NF1 症例との区別は難しい。

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、我々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。

E. 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 の検討が重要であると考えられる。

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

(予定を含む。)

1. 特許取得、実用新案登録

なし

神経線維腫症患者における脊椎手術の実態調査

研究分担者 筑田博隆 群馬大学医学部整形外科教授

研究要旨

DPCデータベースを用いて脊髄腫瘍切除患者5,482名の入院中の術後合併症と90日以内の再入院のリスク因子を調査した。多変量解析の結果、神経線維腫症患者は脊髄腫瘍切除術後の90日以内再入院のリスク因子であった。

A. 研究目的

近年、脊髄腫瘍に対する手術治療の術後成績不良因子として神経線維腫症が報告されている。本研究では、DPC データベースを用いて神経線維腫症患者が他の患者と比較して脊髄腫瘍手術後のadverse event 発生のリスクが高いか調査する。

B. 研究方法

DPC データベースを用いて、2009年8月から2013年3月までの入院データを抽出し、脊髄腫瘍切除術を受けた5,482名を本研究の対象とした。調査項目は手術時年齢、性別、BMI、喫煙歴、輸血の有無、糖尿病の有無、透析の有無、麻酔時間、神経線維腫症の有無とした。アウトカムは入院中の術後合併症（脳卒中、心血管イベント、肺塞栓、呼吸器合併症、腎不全、敗血症、手術を要した創部感染症）と90日以内の再入院とした。多変量解析には一般化推定方程式を用いて病院や患者の背景を調整し、各アウトカム発生に関係する要因を検討した。

（倫理面への配慮）

本研究で使用したDPCデータベースからは個人を特定する情報は抽出されない。

C. 研究結果

対象は平均年齢52.9歳、男性2800名(51.1%)、女性2682名(48.9%)であった。そのうち、神経線維腫症患者は105名(1.92%)であった。周術期合併症は154名、90日以内の再入院は243名に生じた。90日以内の再入院に関して、多変量解析の結果、糖尿病、輸血の有無、男性、神経線維腫症がリスク因子であった。神経線維腫症患者は、他の患者と比較して、90日以内の再入院リスクが有意に高かった(odds ratio, 2.05; 95% confidence interval, 1.03-4.06; p=0.04)。周術期合併症発生に関して、多変量解析の結果、高齢、透析、糖

尿病、輸血の有無、長い麻酔時間がリスク因子であった。

D. 考察

近年の報告では神経線維腫症患者は脊髄腫瘍切除における低い完全切除率のリスク因子と報告されている。本研究では、再入院という実質的なアウトカムについて調査し、新しい医学的見知を得た。

E. 結論

DPC データベースを用いた本研究において、神経線維腫症患者は脊髄腫瘍切除術後の90日以内の再入院のリスク因子であった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
作成中

2. 学会発表

脊髄腫瘍切除後の合併症と90日以内の再入院—
神経線維腫症はリスク因子か?—
第46回日本脊椎脊髄病学会学術集会
Journal of Spine Research, 8(3), 293, 2017

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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患政策研究事業））
分担研究報告書

カフェオレ斑の Q スイッチレーザー治療

研究分担者 古村 南夫 福岡歯科大学総合医学講座皮膚科学分野 教授

研究要旨

NF1 のカフェオレ斑には様々な機器によるレーザー治療が試みられることが多いが、治療機器や技術の進歩にもかかわらず、その改善効果は不定で再発も多いことが知られている。本年度は、NF1 のカフェオレ斑に対する Q スイッチレーザー治療の有用性に関する国内の専門家の意見（エキスパートオピニオン）を収集し、根拠となる治療前後の臨床写真なども確認し有用性について評価した。NF1 の精査と確定診断が可能な基幹病院の皮膚科で、過去数年間にカフェオレ斑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複数施設の指導医レベルの皮膚科専門医から意見を収集した。NF1 に合併するカフェオレ斑に対する治療効果に関する意見としては、色素斑が多発する全身型に加え、分節型でも Q スイッチレーザー治療の有効例はほとんど認められなかった。個々の色素斑に対する効果は不定で、多発するカフェオレ斑の各々に対してほぼ同様の一定の効果が得られた症例はなかった。大型の色素斑は一時的な効果もほとんどなく、複数回の照射でもわずかに一部が淡色化するのみで、かえって濃くなる部分が現れるなど色調が不整となる整容的な問題が生じていた。一方、不整形地図状のものに対する Q スイッチレーザー治療のある程度の効果は、いずれの施設でも確認できた。しかしながら、年齢、性別、部位、皮疹の色調や形態などがほぼ同様の複数の症例に対する Q スイッチレーザーの効果と比較検討した結果では、有効例と無効例に分かれ、その要因は不明であるため、効果が期待できる症例や特定の CALM に対してのみ、選択的にレーザー治療の効果をえられるような具体的方策やその実現性については確認できなかった。

A. 研究目的

カフェオレ斑 (café-au-lait macule, CALM) は神経線維腫症 1 型 (neurofibromatosis type1, NF1) の主症候の 1 つであるが、皮膚科専門医が診る NF1 患者の多くは出生時に CALM が確認された新生児や乳幼児であり、合併頻度は 95% と高く、診断根拠の一つとなる最早期皮膚症状である。

東洋人では、新生児期に褐色で一様な色調の色素斑が 1～数个時にみられることがある。これは、早発型の扁平母斑 (nevus spilus) と診断されるが、この様な扁平母斑では遺伝

子変異が認められないため NF1 の CALM とは発症機序が異なるとされる。

東洋人では CALM は褐色調の濃い色素斑で、見た目の問題から数の多寡にかかわらず、また NF1 の CALM、扁平母斑のいずれの診断であっても、子供のレーザー治療を希望する保護者が多い。

扁平母斑に保険適応がある一般的なレーザーは、Q スイッチレーザー (Q Switched Ruby Laser [694 nm], Q Switched Alexandrite Laser [755 nm]) で、Q Switched Nd: YAG Laser [1064 nm, KTP 532 nm]) は保険適応がない。

Q スイッチレーザーの色素斑除去作用は、メラニンへの吸光度の高い波長の選択と、メラニン顆粒のみを特異的に破壊できるナノ秒単位のパルス幅による高いピークパワーのレーザーによるもので、光熱融解理論に基づいた、安全で有用性の高い治療が種々の色素性病変に対して実現されたが、CALM 治療では問題点も多い。

まず、類似した褐色斑の老人性色素斑、特に顔面の色素斑では90%以上の有効率であるが、NF1のCALMを含む扁平母斑全体では、著効率は10~20%と低いことが知られている。

再発例、不十分な淡色化例を含めても、国内での有効率は50%前後にとどまる。諸外国ではさらに高い有用性が報告されているが、人種によるスキントーンの違いにより、治療後の色調不整や脱色素斑を生じることが問題とならないためと考えられる。

このような照射後の問題に加えて、患者個人や皮膚の部位、あるいは年齢によって、治療効果が不定で予測できないことが大きな問題となる。

さらに、治療後の脱色素斑、色調不整の残存などはレーザーのテスト照射時でも起こり得るため、幼小児へのレーザー治療ではしばしば予期せぬトラブルとなる。このような経験から、患者背景や部位に加えて、皮膚のタイプによる治療効果予測が可能かどうかについてのエキスパートオピニオンも求められている。

確かに、地図状不整形の扁平母斑に対するQ スイッチレーザーの有用性が高い傾向や、幼小児期の扁平母斑は早期治療した方が有用性は高い傾向があるなどエキスパートオピニオンがこれまでに複数の総説で述べられている。また、久留米大学のレーザー診療班の検討報告では、躯幹より四肢末梢の扁平母斑のほうがレーザー治療に対する反応性が高いなどの報告を行っている。

逆にNF1にみられる、びまん性の色素増強や巨大なCALM、雀卵斑様色素斑上のCALMに対するQ スイッチレーザーの有用性の報告はなく、効きにくい傾向が経験的にも知られている。

無効による治療脱落例も多いCALMのレーザー治療では、患者の視点に立ったインフォームドコンセントや、皮膚科でレーザー治療を希望されて来院される小児患者では、家族側の疾患や治療に対する理解度を高める必要性もある。

信頼関係に基づく治療法確立には、NF1のCALMや色素斑に対するQ スイッチレーザーの治療効果とその有用性について、実地臨床のレーザー治療で役立つ知見を渉猟し整理する必要があると考えられる。

B. 研究方法

Q スイッチレーザーによる治療のCALMに対する有用性と問題点について、国内の専門家から意見（エキスパートオピニオン）を渉猟した。

過去数年間に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複数施設あるいは、レーザー治療ユニットの指導医レベルの皮膚科専門医から意見を聴取した。

国内3グループの関連施設に調査協力を依頼した。①虎の門病院皮膚科、岩手医科大学皮膚科、筑波総合クリニック皮膚科、赤坂皮膚科（盛岡市）（担当医師：吉田亜希、石井亜希子、赤坂季代美、赤坂俊秀、林伸和先生）②神戸百年記念病院皮膚科・美容皮膚科（担当医師：長濱通子先生と施設でのレーザー担当医の先生方）、および③久留米大学病院形成外科・皮膚科のレーザー診療班（担当医師：形成外科、王丸陽光、清川兼輔先生、皮膚科：古村南夫）と、連携施設の王丸レーザークリニック（福岡市、王丸光一先生）の症例写真およびコメントを収集した。

NF1のCALMについて、Q スイッチレーザーの有効性と有効例の臨床的特徴の検討を行った。有効率に治療年齢、皮膚の臨床的形態、大きさや発症部位により差がみられるか、および毛孔性の再発に関する症例データとフリーコメントを頂き結果についてまとめた。

C. 研究結果

1) 扁平母斑全体の治療効果について(表1)

扁平母斑(CALMを含む)のQSルビーレーザー治療の結果を、今回エキスパートオピニ

オンを提供いただいた2グループと、大城らが論文報告している^{1) - 3)}。

結果は報告間で比較したところ、概ね一致しており、形状は辺縁が不整なものほど治療効果があり、部位は顔面・頸部のものに対して、より有効であることが、いずれの報告においても示されている。

性別と年齢別（乳児期、幼少期、思春期、成人）では治療効果との間に相関を認めなかった。大きさに関しては小型の皮疹で有効性の高い傾向がみられている。

部位別でみた場合の特徴として、年齢と関連して、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た。

治療後の再発は体幹・四肢に多く、特に毛孔一致性に点状再発する症例は、再度のレーザー治療にも抵抗性であった。体幹、四肢では毛孔性再発の割合が高いことから、顔面や頸部の治療効果の高さに影響する可能性も考えられる。

2) NF1のCALMに対するQスイッチレーザー治療のエキスパートオピニオンのまとめ

NF1に合併するCALMに対する治療効果に関する意見として、まず病型別では、色素斑が多発する全身型に加えて、分節型でもQスイッチレーザー治療の有効例はほとんど認められなかった。

多発全身型では、複数のCALMを治療しても、個々の色素斑に対する効果は不定で、多発性の各々のCALMに一定の効果が得られた症例はなかった。

躯幹や四肢の広範囲にわたる大型の色素斑に関しては、Qスイッチレーザー治療による一時的な淡色化効果はほとんどなく、複数回の照射でもわずかに一部が淡色化するのみで、照射後にかえって濃くなる部分が現れるなど色調が不整となる整容的な問題が生じた。

また、幼小児には保護者が大型の色素斑のレーザー治療を希望することが多いが、広範囲に繰り返しても効果は得られず、かえって反復するレーザー治療による患児の負担（全身麻酔や術後の疼痛）が増すばかりでなく色調の濃淡が加わって見た目も改善されずメリットはなかった。

一方、比較的小型の不整形地図状、色調の

比較的小さいCALMにはQスイッチレーザー治療のある程度の効果が確認できた。しかしながら、年齢、性別、部位、皮疹の色調や形態などがほぼ同様の複数の症例に対するQスイッチレーザーの効果を比較検討した結果では、有効と無効の群に分かれて、その原因は不明であるため、効果が期待できる症例に選択的にレーザー治療を行う実現できる可能性やアジュバンド効果を確認できる照射条件については確認できなかった。

以上より、NF1のCALMに対するQスイッチレーザー治療は、比較的小型の不整形地図状、色調の比較的小さいCALMには一部淡色化効果を認めることもあるが、多発性全身型のCALMには効果が不定で変化のないものも多く、ほとんどの症例で有用性は認められない。

D. 考察

エキスパートオピニオンの参考症例を確認したが、NF1のCALM治療の症例数は少なかった。照射開始年齢はQスイッチレーザー治療の有効性に影響せず、幼小児期の早期の治療が有用であることは確認できなかった。

病型別でみると、CALMの多発性、分節型にかかわらず効果は不定で、扁平母斑に比べて全般的に有用性は低いことが示唆された。

扁平母斑患者に対するQスイッチレーザー治療で近年、治療前に効果を予測する因子の検討がすすめられているが、頭頸部発症例のものや、地図状（辺縁不整）の症例で比較的小さいCALMに高い効果が知られている。CALMでも地図状（辺縁不整）の症例で淡色化傾向が確認できたが、著効例はなかった。

CALMの発症機序については、胎生期のNF1遺伝子に起こったNF1+/-のヘテロ欠損（germline mutation）により神経堤から皮膚へのメラノブラストの移動が障害され、局所的に表皮メラノサイトの密度の高い部位が形成され、そのメラノサイトがメラニン色素を過剰に産生し、それが長く維持されているのがCALMとされている。

CALMにおけるメラノサイトの増殖亢進の詳細な機序は未だ明確には説明できない状況であるが、神経線維腫のシュワン細胞で見られるヘテロ接合性の消失（loss of

heterozygosity, LOH) による NF1-/- のホモ欠損はメラノサイトにはみられない。

しかし、CALM のメラノサイトのみに NF1 の両アレルに変異がみられ、これが細胞増殖亢進の一つの原因ではないかと考えられており、扁平母斑よりも Q スイッチレーザー治療の有用性が低い原因の一つと考えられる。

現在、CALM に対して国内で試みられている新しいレーザー治療法として、低出力 Q スイッチ Nd:YAG レーザーの頻回照射(レーザートーンニング) やピコ秒レーザー治療がある。

前者は、昨年報告したように、韓国から CALM に対する有用性を認めたとする臨床研究の論文報告がある。色素性病変に対する治療方法は標準化されており、日本国内で近年設置台数が増加している機器を使用するため、国内のエキスパートオピニオンを収集することも可能になっていくと考えられる。ピコ秒レーザーは至適設定領域が狭いため治療の標準化は難しい状況であるが、国内の数施設で治療症例が蓄積していくものと予想される。

E. 結論

Q スイッチレーザーによる CALM の治療の有用性に関するエキスパートオピニオンの確認、および新しい治療法について文献や専門家からの情報をもとに検討し考察した。

今後の治療アルゴリズム策定では、レーザートーンニングやピコ秒レーザーなどの新しいレーザー治療と、レーザーにアジュバント効果のある外用薬などを組み合わせた治療についても検討する必要があると考えられた。

(参考文献)

- 1) 石井 亜希子、吉田 亜希、岸 晶子、林 伸和：扁平母斑の治療効果に影響する臨床的特徴の検討. *Aesthetic Dermatol*, 2017, in press.
- 2) 王丸陽光, 王丸光一, 清川兼輔：扁平母斑のレーザー治療 *PEPARS*, 111:41-48, 2016.
- 3) 大城貴史, 大城俊夫, 佐々木克己, 他：皮膚のレーザー治療のコツ扁平母斑, *PEPARS*, 7:23-28, 2006.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表 (平成 28 年度)

1. 論文発表

- 1) 古村南夫 ざ瘡にレーザー・光治療は有用か? *WHAT's NEW in 皮膚科学 2016-2017* (宮地良樹, 鶴田大輔編), メディカルレビュー社, 東京, pp92-93, 2016.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

神経線維腫症1型の診療ガイドラインの改定（案）

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疾患である。合併する症候の原因解明や新規治療法の開発をめざして精力的に研究が行われているが、今なお根治治療は極めて難しい疾患である。しかしながら、医療技術の進歩に伴い、症状に応じた対症療法は少しずつ工夫されつつある。

本邦においては2008年に日本皮膚科学会からNF1（レックリングハウゼン病）の診断基準および治療ガイドラインが作成されたが、すでに9年が経過した。近年、様々な先天性疾患がRAS/mitogen activated protein kinase（MAPK）経路に関与する遺伝子の異常により生じることが明らかになり（RASopathies）、NF1と鑑別を要する新しい疾患も報告されている。また、現在海外では様々な薬剤を用いたNF1に対する臨床試験が行われている。一方、国内ではNF1は特定疾患から指定難病へと移行し、重症度分類が改定された。

そこで今回、厚生労働省（難治性疾患克服研究事業）「神経皮膚症候群に関する診療科横断的検討による科学的根拠に基づいた診療指針の確立」研究班のNF1の各専門領域の班員らにより診療ガイドラインの改定を行うこととした。この改定版では第1章でNF1診療の基本的事項に関する2008年版ガイドラインの改定を行うとともに第2章でNF1の主な症状に関するエビデンスに基づいたクリニカルクエスチョンを作成した。

倉持 朗（埼玉医科大学皮膚科）
太田有史（東京慈恵医科大学皮膚科）
古村南夫（福岡歯科大学総合医学講座皮膚科学分野）
今福信一（福岡大学医学部皮膚科）
松尾宗明（佐賀大学医学部小児科）
筑田博隆（東京大学附属病院整形外科）
舟崎裕記（東京慈恵医科大学整形外科）
齋藤 清（福島県立医科大学脳神経外科）
佐谷秀行（慶應義塾大学医学部先端医科学研究所
遺伝子制御部門腫瘍生物学）
錦織千佳子（神戸大学大学院医学研究科皮膚科学
分野）

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主徴とし、そのほか骨、眼、神経系など様々な臓器に多彩な病変を生じる難治性の疾患である。

本邦では2008年にNF1の診断・治療ガイドラインが作成されたが、すでに9年が経過した。その後、海外では分子標的薬を用いた臨床試験も数多く行われている。そこで、日本皮膚科学会、日本レックリングハウゼン病学会の協力のもと、診

療科横断的にNF1診療ガイドラインの改定を行うこととした。

B. 研究方法

本ガイドラインの改定は厚生労働省（難治性疾患克服研究事業）「神経皮膚症候群に関する診療科横断的検討による科学的根拠に基づいた診療指針の確立」研究班の班員、研究協力者により構成されるメンバーで、2014年6月から定期的に審議を行った。

この改定版では第1章でNF1診療の基本的事項に関する2008年版ガイドラインの改定を行うとともに第2章でNF1の治療に関するエビデンスに基づいたクリニカルクエスチョン（clinical question: CQ）を提示した。医学文献データベースPubMedを用いてCQについての研究報告を検索した。エビデンスのレベルと推奨度については日本皮膚科学会ガイドラインで採用されている基準を参考にして決定した。

（倫理面への配慮）

本研究は文献検索を主体とした研究であり、倫理面での配慮には該当しなかった。

C. 研究結果

本ガイドラインの改定（案）は現時点における我が国のNF1の基本的、標準的治療の目安を示すものである。

主な変更点は以下に示す。

- ・ 第1章ではNF1と鑑別すべき疾患の追記を行った。
- ・ 検査の項では小児期に注意すべき検査項目について提示を行った。また、神経学的な項目について加筆を行った。さらに遺伝学的検査の注意点についても追記した。
- ・ 治療の項では各領域の専門家の意見をもとに最新の治療指針に改定した（特に神経系の病変と骨病変）。さらに小児期に合併する症状に対する項目を追記した。
- ・ 第2章ではNF1の治療に関するエビデンスに基づいた13項目のCQを新たに作成した。

D. 考察

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。NF1は比較的まれな遺伝性疾患でもあるため、これまでエビデンスに基づいたガイドラインの作成が困難であった。

本邦では2008年に、海外でも2007年にNF1の診断・治療ガイドラインが作成されたが、内容に関しては主に専門家の意見により構成されていた。

しかしながら、近年作成されているガイドラインの多くはCQに対する推奨される治療法が主体となってきている。そこで今回新たにCQの項目を追加し、大幅な改定を行った。特に海外で数多く行われている最新の臨床試験の結果についてもできる限り検索し、NF1に合併頻度の高い症状を中心に記載した。

残念ながらエビデンスレベルの高い有用な治療法自体が少なく、大規模な臨床試験が行われたものでも効果は低いものが多かったが、医師・患者双方に有用であると考えられる項目を優先して記載した。

今後はさらに他の合併症についてもエビデンスに基づいたCQを作成していく必要がある。

E. 結論

今回、改定を行ったガイドライン（案）が日常診療の一助となることを期待している。

今後も必要に応じて随時NF1診療ガイドラインの改定を行っていく予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yoshida Y: 71 Neurofibromatosis. *Dermatology for skin of color 2nd eds* (Kelly, A. P., Taylor, S. C., eds), McGrawHill, pp499-504, 2016
2. Koga M, Yoshida Y, Imafuku S: Nutritional, muscular and metabolic characteristics in patients with neurofibromatosis 1. *J Dermatol* 43(7): 799-803, 2016
3. Moriya S, Hirose J, Yoshida Y, Yamamoto O: Malignant peripheral nerve sheath tumour arising from solitary sclerotic neurofibroma. *Acta Derma Venereol* 96(5): 706-707, 2016

2. 学会発表

1. 山元 修, 守屋真我, 広瀬惇平, 吉田雄一.
再発を繰り返した孤発性硬化性神経線維腫内に生じた低悪性度末梢神経鞘腫の1例.
第76回日本皮膚科学会沖縄地方会 2月13日 2016年 沖縄
2. 吉田雄一.
神経線維腫症1型の診断・治療ガイドラインと指定難病医療費助成制度.
第115回日本皮膚科学会総会 6月3日 2016年 京都
3. 吉田雄一.
レックリングハウゼン病の過去・現在・未来.
第8回日本レックリングハウゼン病学会学術大会 12月4日 2016年 米子
4. 江原由布子, 吉田雄一, 山元 修.
神経線維腫症1型における皮膚神経線維腫の経時的変化.
第8回日本レックリングハウゼン病学会学術大会 12月4日 2016年 米子

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

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 2017

(神経線維腫症 1 型診療ガイドライン改定委員会)

吉田雄一¹⁾ 倉持 朗²⁾ 太田有史³⁾ 古村南夫⁴⁾ 今福信一⁵⁾ 松尾宗明⁶⁾ 筑田博隆⁷⁾ 舟

崎裕記⁸⁾ 齋藤 清⁹⁾ 佐谷秀行¹⁰⁾ 錦織千佳子¹¹⁾

- 1) 鳥取大学医学部感覚運動医学講座皮膚病態学分野
- 2) 埼玉医科大学皮膚科
- 3) 東京慈恵会医科大学皮膚科
- 4) 福岡歯科大学総合医学講座皮膚科学分野
- 5) 福岡大学医学部皮膚科
- 6) 佐賀大学医学部小児科
- 7) 東京大学附属病院整形外科
- 8) 東京慈恵会医科大学整形外科
- 9) 福島県立医科大学医学部脳神経外科
- 10) 慶應義塾大学医学部先端医科学研究所遺伝子制御研究部門腫瘍生物学
- 11) 神戸大学大学院医学研究科皮膚科学分野

第1章

ガイドライン作成および改定の背景

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疾患である¹⁾。合併する症候の原因解明や新規治療法の開発をめざして精力的に研究が行われているが、今なお根治治療は極めて難しい疾患である。しかしながら、医療技術の進歩に伴い、症状に応じた対症療法は少しずつ工夫されつつある。本邦においては2008年に日本皮膚科学会からNF1 (レックリングハウゼン病) の診断基準および治療ガイドラインが作成されたが、すでに9年が経過した。近年、様々な先天性疾患がRAS/mitogen activated protein kinase (MAPK)経路に関与する遺伝子の異常により生じることが明らかになり (RASopathies)²⁾、NF1と鑑別を要する新しい疾患も報告されている³⁾。また、現在海外では様々な薬剤を用いたNF1に対する臨床試験が行われている⁴⁾。一方、国内ではNF1は特定疾患から指定難病へと移行し、重症度分類が改定された。

そこで今回われわれはNF1診療ガイドラインの改定を行うこととした。この改定版では第1章でNF1診療の基本的事項に関する2008年版ガイドラインの改定を行うとともに第2章でNF1の治療に関するエビデンスに基づいたクリニカルクエスチョン (clinical question: CQ) を提示した。今後も必要に応じて然るべき時期に改定を予定している。

ガイドラインの位置付け

本委員会は厚生労働省（難治性疾患克服研究事業）「神経皮膚症候群に関する診療科横断的検討による科学的根拠に基づいた診療指針の確立」研究班の班員，研究協力者および日本皮膚科学会より委託された委員らにより構成され，2014年6月から定期的に審議を行った．その後日本皮膚科学会の定めた手続きに従い，パブリックコメントを求め，日本皮膚科学会及び日本レックリングハウゼン病学会のガイドライン委員会，理事会の承認を得て改定を行った．本ガイドラインは現時点における我が国の NF1 の基本的，標準的治療の目安を示すものである．

免責事項

本ガイドラインは作成時点で入手可能な最新の情報をもとに，ガイドライン作成委員の意見を集約してまとめたものであるが，今後の知見によっては変更される可能性がある．また特定の患者および特定の状況によっては本ガイドラインから逸脱することも容認される．したがって治療を施す医師は，本ガイドラインを遵守したというだけで過失責任を免れることはできないし，本ガイドラインからの逸脱を必ずしも過失とみなすこともできない．

利益相反

本ガイドライン作成に要した費用は、厚生労働省（難治性疾患克服研究事業）「神経皮膚症候群に関する診療科横断的検討による科学的根拠に基づいた診療指針の確立」の研究費を用いた。各委員は本ガイドライン作成にあたって明らかにすべき利益相反はない。

定義・概念

NF1 は 1882 年にドイツの Friedrich Daniel von Recklinghausen によりはじめて学会報告され、レックリングハウゼン病とも呼ばれている。1990 年にその原因遺伝子が明らかとなったが⁵⁾⁻⁷⁾、*NF1* 遺伝子の異常に伴い皮膚にはカフェ・オ・レ斑とよばれる特有な色素斑や神経線維腫を生じる。その他、神経、骨、眼などにも多彩な症候を合併する。両側性の前庭神経鞘腫を生じる神経線維腫症 2 型 (NF2) の原因遺伝子も 1993 年に明らかにされているが^{8) 9)}、両者は全く別の疾患である。

疫学

本邦の患者数は約 40,000 人と推定されており、出生約 3,000 人に 1 人の割合で生じる¹⁰⁾。罹患率に人種による差はない¹¹⁾。NF1 は常染色体優性の遺伝性疾患であるが、患者の半数以上は孤発例であり、突然変異により生じる¹²⁾。

病因・病態

原因遺伝子は17番染色体長腕(17q11.2)に位置し、ゲノムDNAは350kbにおよぶ巨大な遺伝子で計60のエクソンをもつ。mRNAは約11-13kbで2818個のアミノ酸からなる蛋白はneurofibromin(ニューロフィブロミン)と呼ばれ、その分子量は約250kDaである¹³⁾。ニューロフィブロミンはRas蛋白の機能を負に制御しており、その機能喪失により細胞増殖が引き起こされるとともに¹⁴⁾、phosphoinositide 3キナーゼ経路も活性化され、mammalian target of rapamycin(mTOR)の発現が増加し、細胞死も抑制される¹⁵⁾。その結果、様々な病変を生じると推測されている。

NF1ではもともと一方のallele(アレル)に変異があるが、様々な病変部でもう片方のalleleにも異常が起こっていることが近年明らかになってきている。ただし、NF1では変異のホットスポットはなく、遺伝子の完全欠失など特別な場合を除いてgenotype(遺伝子型)とphenotype(表現型)に相関は見られない。また、同一家系内においてもその症状は大きく異なる。

症状

皮膚に生じる病変としてはカフェ・オ・レ斑、神経線維腫、雀卵斑様色素斑、大型の褐色斑、有毛性褐青色斑、若年性黄色肉芽腫などがある。その他、神経系には視神経

膠腫，脳脊髄腫瘍，骨病変としては脊椎の変形，四肢骨の変形，顔面骨・頭蓋骨の骨欠損，眼には虹彩小結節などを生じる．本邦における NF1 にみられる症候のおおよその出現頻度，発症時期を示す（表 1）¹⁶⁾．合併する症候は多彩であるが，個々の患者にすべての症候がみられるわけではなく，症候によって出現する時期も異なるため注意が必要である¹⁷⁾．

診断

通常，臨床症状により診断を行う．1988年に NIH（National Institutes of Health）から提案された診断基準¹⁸⁾をもとに作成された日本皮膚科学会の診断基準 2017（表 2）を参考にして診断を行う．カフェ・オ・レ斑，神経線維腫があれば診断は容易であるが，乳児期ではカフェ・オ・レ斑のみの場合がほとんどでまたその大きさも成人と比較してやや小さいため，家族歴がなければ診断が難しい場合がある．カフェ・オ・レ斑を 6 個以上認めた場合には後にその 95%は NF1 と診断されるが¹⁹⁾，疑い例では時期をおいて再度確認を行う必要がある．責任遺伝子はすでに明らかにされており，遺伝子診断は可能である．次世代シーケンサーの登場により従来の方法と比較して短時間・低コストでの診断できるようになってきている．NIH の診断基準を満たした例では，本邦で行われた次世代シーケンサーを用いた変異の検出率は 90%以上と報告されている²⁰⁾．家族歴のないカフェ・オ・レ斑のみを合併した NF1 疑い例を幼少時期に Legius 症候群³⁾と鑑

別するためには遺伝子診断が必要な場合がある。本邦では現在保険適用は認められていないが、将来的には遺伝子診断が行われるようになるかもしれない。

NF1 のモザイク

ときに体節に一致して限局性に色素斑や神経線維腫がみられる場合があり、体細胞突然変異により生じた部分的な NF1 であると考えられている²¹⁾。NF1 モザイクの頻度は全体の 10%程度で、病変部では *NF1* の変異があるが、健常部では異常は見られない²²⁾。親が NF1 のモザイクであって、もし変異が生殖細胞に及んでいた場合には NF1 の児が生まれる可能性があるため注意が必要である²³⁾。

重症度分類

神経皮膚症候群研究班が作成した重症度分類 (DNB 分類) を用いる (表 3)。皮膚病変 (D)、神経症状 (N)、骨病変 (B) を組み合わせて重症度を決定するが、stage 3 以上と診断されれば、本邦では医療費公費補助・給付の対象となる。なお、2015 年より NF1 は指定難病のみならず小児慢性特定疾病の対象疾患となっている。

鑑別疾患

NF1 は一部の臨床症状 (特にカフェ・オ・レ斑) がオーバーラップする RASopathies

と呼ばれる疾患群や腫瘍性の皮膚病変を合併する先天性疾患と鑑別を要する場合がある（表4）。以下に主な鑑別疾患につき概説する。

1. Legius 症候群

15番染色体上にある *SPRED1* 遺伝子の異常によりカフェ・オ・レ斑，雀卵斑様色素斑を生じる³⁾。しかしながら，神経線維腫，虹彩小結節，視神経膠腫などの腫瘍性病変の合併はみられない。NF1の診断基準を満たした患者の1～2%程度はLegius症候群と考えられている²⁴⁾。

2. NF2

22番染色体上にある *NF2* 遺伝子の異常により前庭神経鞘腫，髄膜腫，皮内・皮下の神経鞘腫などを生じるが，神経線維腫の合併はない²⁵⁾。約40%の患者にカフェ・オ・レ斑に類似した色素斑が見られるが，NF1と比べ通常は数個以下である。

3. その他

RASopathies では Noonan 症候群，Noonan syndrome with multiple lentigines (LEOPARD 症候群)，Cardio-Facio-Cutaneous 症候群，Costello 症候群などでカフェ・オ・レ斑がみられる場合があり，ときにNF1との鑑別を要するが，これらの疾患では先天性心疾患が見られることが多い。

その他，McCune-Albright 症候群（色素斑）やProteus 症候群（巨頭症，巨指趾症）などがNF1の鑑別にあがるが，いずれの疾患も神経線維腫を生じることはない。

検査

定期的な経過観察を行うことが最も重要である。診察時に何らかの異常所見が見られれば必要に応じて精査（CT, MRI, X 線撮影など）を行い、各専門分野の医師に早期に相談を行う。症候が全くないにもかかわらず闇雲にスクリーニングのために検査を行うべきではない。症候が出現した後に精査・治療を行った場合とスクリーニングで異常を発見した後に治療を行った場合ではその治療成績において両者に差はないとの報告もある²⁶⁾。合併する症候により発症時期が異なるため、一つの目安としては小児期には半年～1年に1回程度、成人においては1～数年に1回程度の経過観察を行うことが望ましい。

具体的には、小児期では頭蓋骨・顔面骨の欠損、四肢骨の変形などの骨病変の有無やびまん性神経線維腫の合併に留意する。大型の褐色斑がある場合には、徐々にびまん性神経線維腫に発達することが多く、特に軀幹の正中部では将来的に脊椎の変形をきたすことがある。日本人では比較的稀であるが、特に7歳以下の小児においては視神経膠腫の合併に伴う視力障害の有無に注意する。就学前には小児科にコンサルトを行い、認知面や発達障害の有無についての評価を行うことが望ましい。思春期頃から徐々に皮膚の神経線維腫が見られるようになる。

NF1が悪性腫瘍を合併する割合は、健常人と比較して約2.7倍高いとされ、平均寿命

は10-15年短いとの報告がある²⁷⁾。思春期から青年期への移行時期は、NF1で最も多い悪性腫瘍である悪性末梢神経鞘腫瘍の好発年齢でもあるので注意を要する。悪性腫瘍の早期発見に対しては、腫瘍の増大速度の不均一性などの問題もあり、定期的な医学的チェックより、急速な腫瘍の増大、硬さの変化、痛み、突然の神経症状の出現などの際に速やかに受診するように教育的指導が重要である。NF1では消化管間質腫瘍（gastrointestinal stromal tumor, GIST）の合併頻度が比較的高い（約7%）と報告されており²⁸⁾、下痢や腹痛などの症状が見られる場合には、消化器科に精査を依頼する。近年、50歳以下の女性では乳がんのリスクが健常人より高いと報告されており²⁹⁾、定期的な健診をすすめる。極めて稀ではあるが、褐色細胞腫³⁰⁾や腎動脈の狭窄³¹⁾を合併する場合がある。高血圧がみられれば必要に応じてカテコールアミンの測定や画像検査を行い、泌尿器科にコンサルトする。高血圧に対しては、定期的な自己チェックの指導が必要である。

遺伝子診断での確定診断を含めた遺伝カウンセリング、心理カウンセリングなどのサポートを含めた皮膚症状などへの対処も必要である。発達障害などの合併に起因する就労などの社会低問題に対する評価、支援リソースの提供も重要である。

治療

近年、様々な分子標的薬が開発され、海外ではNF1に対して新規治療薬を用いた数多

くの臨床試験が行われている⁴⁾。これらの薬剤は腫瘍の発生に必要な微小環境を標的とした薬剤とRAS/MAPK経路やmTORなどの細胞内シグナル伝達を特異的に阻害する薬剤とに大別される³²⁾。これらの薬剤により、一部の例で腫瘍の縮小が認められているが、本邦での保険適応は認められていない。

本疾患は遺伝性の疾患であり、現在のところ根治的治療法はないため、必要に応じて各種対症療法を行う。年齢により出現する症候が異なるため、注意を要する。皮膚のみならず神経系、骨、眼などに多種病変が出現するため、症状に応じて各領域の専門医へ紹介し、協力して治療を行うことが重要である。生命予後の観点からは腫瘍の悪性化あるいは中枢神経系の病変が、機能的には骨病変、びまん性神経線維腫が問題となるが、他の多くは整容的治療が中心となる(表5に治療ガイドライン概略を示す)。

1. 皮膚病変

1) 色素斑

約半数の患者が色素斑を整容上の問題と捉えて悩んでいる³³⁾。しかしながら、現在のところ色素斑を完全に消失させうる確実な治療法はない。

a) カフェ・オ・レ斑

患者のQOL (Quality of life) を改善するため、希望に応じて治療を考慮する。過去にヒドロキノンなどの外用薬が試されたが明らかな効果はない³⁴⁾。現在まで様々

なレーザー機器を用いた治療が有効であるとの報告がなされてきたが³⁵⁾⁻³⁸⁾、再発や色素沈着、色素脱失などをきたすことがある。これまでにNF1に合併したカフェ・オ・レ斑に対するレーザーによる大規模な臨床試験は行われておらず、適切な治療回数や長期的な効果については不明である。ビタミンD₃製剤の外用が有効との報告もあるが、著しい効果はなく、また保険適応はない³⁹⁾。

顔面の病変に対してはカバーファンデーション（化粧品）も有用である。各治療法の効果・副作用を十分に話し合い、同意を得た上で治療を行うことが望ましい。

b) 雀卵斑様色素斑（freckling）

主に腋窩・鼠径部に生じ、時に全身に見られるが、治療の適応となることは稀である。フォトRF（フォトフェイシャル+高周波）などのレーザー治療が有効であるとの報告もあるが、効果は十分ではない⁴⁰⁾。

c) 有毛性褐青色斑

硬毛を伴っている場合が多く、整容上の問題となりうる⁴¹⁾。病変が小さければ外科的切除も選択肢の1つである。

d) 大型の褐色斑

上記のごとく色素斑の根治は難しいが、徐々に同部にびまん性の神経線維腫を生じる場合が多く、注意深く経過観察を行うことが望ましい。必要に応じて外科的切除も考慮する。

2) 神経線維腫

神経線維腫を有する患者の70%以上が整容上の問題を意識し、特に20%以上は重大な問題であると考えており³³⁾、NF1患者のQOLは低下している⁴²⁾。QOLを向上させるためには外科的切除が望ましい。

a) 皮膚の神経線維腫

治療を希望する患者に対して、整容的な観点ないし患者の精神的苦痛を改善させるため、外科的切除が第1選択となる。数が少なければ局所麻酔下に切除(多くは単純切除縫縮)する。数が多ければ全身麻酔下に出来る限り切除する⁴³⁾。小型のものはトレパンによる切除、電気焼灼術⁴⁴⁾、炭酸ガスレーザー⁴⁵⁾、Nd:YAGレーザー⁴⁶⁾による切除も有効である。理由は明らかでないが、NF1患者では手術後の瘢痕形成を生じることは少ない⁴⁷⁾。

b) 神経の神経線維腫 (nodular plexiform neurofibroma)

皮下の神経に沿って紡錘形に硬く触れ、圧痛、放散痛を伴うことが多い。稀に悪性末梢神経鞘腫瘍の発生源地となりうるので外科的切除が望ましい。ただし切除すると神経を切断することになるので知覚鈍麻をきたすことがある。ときに後腹膜腔に大きな腫瘍塊をつくる場合があるので注意を要する⁴⁸⁾。

c) びまん性神経線維腫 (diffuse plexiform neurofibroma)

徐々に増大し、弁状に下垂するため、整容上のみならず視野制限や運動制限などの

機能障害を生ずる。腫瘍内出血による生命の危険や悪性末梢神経鞘腫瘍を続発する危険性があり、腫瘍が増大する前に早期の外科的切除が望ましい。外的刺激により腫瘍内出血を生じ、大きな血腫を形成した直後では穿刺や切開はせず、圧迫や輸血などによる治療を行い、後日血腫除去を施行する。

大型のものは一度に全切除することは困難な場合もあるが、可及的な切除や継続して外科的治療を行うことが重要である。腫瘍内には支持組織のもろい血管が豊富に存在するため、切除時には大量出血の可能性がある。手術にあたっては術前の十分な画像検査（MRI、血管造影など）による病変の評価や塞栓術も有効である⁴⁹⁾。必要に応じて自己血の準備や術中は可能であれば、ターニケットの使用、的確な止血操作を心がけ、出来る限りの出血対策を行う。超音波凝固切開装置⁵⁰⁾や特殊な電気式凝固切開装置⁵¹⁾を用いた切除も有用であると報告されている。しかしながら、頭頸部に生じた例では治療が困難な場合も多く、海外では分子標的薬を用いた臨床試験が行われている。その結果については第2章に詳しく記載しているので、参照していただきたい。

d) 悪性末梢神経鞘腫瘍 (malignant peripheral nerve sheath tumor)

急速に増大する硬い腫瘍をみた場合には、悪性を疑い早期の精査が重要である⁵²⁾。治療の第1選択は広範囲外科的切除であるが、発生部位により広範囲切除が出来ない場合や比較的早期から遠隔転移をきたすこともある。一般的に放射線療法や化学療法の効果は低い^{53) 54)}。再発率も高く、5年生存率は40%前後と予後不良である⁵⁵⁾。以前は

NF に合併したものはさらに予後は悪いとされていたが、近年その差はなくなってきている。多剤化学療法や海外では分子標的薬による臨床試験が試みられているが、未だ予後の改善には至っていない⁵⁶⁾。

なお、NF1 に合併した腫瘍に対する放射線治療は二次的な悪性腫瘍（特に悪性末梢神経鞘腫瘍）のリスクを高めるとの報告もあるので、注意が必要である⁵⁷⁾。

3) その他の皮膚病変

a) 若年性黄色肉芽腫

幼少時にしばしば合併してみられ、多発することが多い。NF1 の診断に有用との報告がある⁵⁸⁾。通常1～2年で自然に消退するので治療は必要としない。

b) グロームス腫瘍

合併頻度は極めて低いが、一般の発生率と比較してやや発生頻度が高く、痛みを伴う場合が多いため、外科的切除を行う⁵⁹⁾。

c) 貧血母斑

通常治療を必要としない。若年性黄色肉芽腫と同様に NF1 の小児に合併することが多く、診断に有用との報告もある^{58) 60)}。

2. 神経系の病変

1) 脳腫瘍

頻度は低いですが、神経膠腫を合併することがあり、大半は病理学的に良性の毛様細胞性星細胞腫（WHO grade 1）である⁶¹⁾。視神経や視交叉部に発生することが多く、視力障害がみられる。脳幹部や大脳半球に発生すると持続的な頭痛、嘔気、麻痺など中枢神経症状が出現する。これらの症状がみられれば、MRI 検査をして早期に脳神経外科専門医へ紹介する。MRI で経過観察し、腫瘍の成長が明らかであれば、外科的にできる限り摘出し、必要に応じて化学療法や放射線療法を考慮する。

2) 脳神経、脊髄神経の神経線維腫

痛み、痺れなどの神経症状が出現した場合は、脳神経外科専門医、整形外科専門医へ紹介を行う。通常外科的切除を考慮するが、全切除が難しい場合や術後に後遺症を残す場合がある⁶²⁾。

3) Unidentified bright object (UBO)

NF1 の小児に脳の MRI 検査を行うと半数近くに小脳、脳幹部、基底核などに T2 強調画像で高信号病変が認められ、UBO と呼ばれる⁶³⁾。本症の病因についてはいまだ不明であるが、脳腫瘍の発生母地となることはなく、加齢とともに徐々に見られなくなるため、治療の必要はない。

3. 骨病変

1) 脊椎変形

脊椎の変形は10歳以前から始まることが多いが、15歳を過ぎて変形がみられなければその後新たに出現する可能性は低い⁶⁴⁾。変形には側彎、後彎、前彎があり、側彎あるいは、側彎と後彎の合併が多い。Dystrophic typeは急峻なカーブを呈し、急速に進行することが多い⁶⁵⁾。診察時に左右の肩の高さに違いがある場合やお辞儀の姿勢で左右の背中の高さの違いがみられれば必要に応じてX線撮影等の検査を行い、整形外科専門医へ紹介する。変形が著しくなる前に治療を行うことが重要である。

2) 四肢骨の変形（先天性脛骨偽関節症）

頻度は低いが乳児期に下肢にみられることが多く、骨の菲薄化、変形により容易に骨折して偽関節を形成するため、早期に整形外科専門医へ紹介を行う。手術時期については5歳前後を境に考え方は異なるが、偽関節は保存的治療では骨癒合を期待できないため、外科的治療を要する⁶⁶⁾。現在、血管柄付き骨移植や外部から鋼線で骨を牽引固定するイリザロフ法⁶⁷⁾により骨癒合率が向上し、切断術を行うことはほとんどない。

3) 頭蓋骨、顔面骨の骨欠損

小型の骨欠損は気づかれることが少なく、放置されることもあるが、大型のものでは髄膜瘤、脳瘤を起こすことがあるため、脳神経外科専門医へ紹介する。眼窩後壁の蝶形骨欠損は小児期からみられ、徐々に欠損が拡大するとともに、眼窩上壁や側頭部など周辺の変形も進行する。症状として拍動性の眼球突出がみられるが、初期には

視力障害や眼球運動障害はみられない。治療には手術が必要で、自家骨，血流つき自家骨，人工骨が用いられるが，自家骨は長期的には吸収されてしまうことが多い。眼窩内にびまん性神経線維腫を合併していると根治手術は困難である⁶⁸⁾。

4. 眼病変

1) 虹彩小結節 (Lisch nodule)

視力障害をきたすことはほとんどなく，診断的意義は大きい⁶⁹⁾，通常治療を必要とすることはない。

2) 視神経膠腫 (optic glioma)

本邦においてはその合併頻度は低く，無症状で経過することや自然退縮も報告されている⁷⁰⁾。しかし，長期的には腫瘍が進行することも多く，視力障害などの症状が出現した場合には小児科専門医，眼科専門医，脳神経外科専門医と相談し，治療方針を決定する^{71) 72)}。治療の第一選択は，白金製剤を中心とした化学療法であるが，長期的な有効性については明確なエビデンスがない⁷³⁾⁻⁸⁰⁾。腫瘍が視神経に限局して既に失明している場合には，腫瘍の進行による対側視力視野障害を予防するために視神経と共に腫瘍を摘出する。また，病理診断が必要な場合や腫瘍が大きく水頭症を伴う場合には，視力障害を起こさないように部分摘出を行う。放射線治療は二次性悪性腫瘍のリスクを高めるため，特に小児期には推奨されない。

5. その他の病変

1) 褐色細胞腫 (pheochromocytoma)

合併は極めて稀であるが、一般の発生率と比較してやや発生頻度が高いため³⁰⁾、高血圧や副腎に腫瘍がみられた場合には泌尿器科専門医に紹介し、外科的切除を考慮する。

2) 消化管間質腫瘍 (GIST)

消化管壁に発生する間葉系腫瘍で *c-kit* 遺伝子産物 KIT を高発現する。合併頻度は 5-25%と報告されており²⁸⁾、下血や腹痛などの症状が出現した場合には、消化器外科専門医に紹介し、外科的切除を考慮する。進行すると腸閉塞や消化管穿孔をきたすことがある。注意が必要である。NF1 に合併した GIST ではチロシンキナーゼ阻害薬 (イマチニブ) は無効である。

3) 限局性学習症 (学習障害) /注意欠如多動症/自閉スペクトラム症

多くの NF1 罹患者の知能は正常であるが、約 8 割で認知機能の 1 つ以上の領域で中等度以上の障害を有するといわれている⁸¹⁾。狭義の学習障害 (限局性学習症) は 20%で⁸¹⁾、注意欠如多動症は 40-50%、自閉スペクトラム症は 20-30%にみられる^{82) 83)}。NF1 患者では、少なくとも診断時と就学前に発達障害、認知機能についての評価を行い、必要な支援を受けられるようにすべきである。

4) 頭痛・偏頭痛/てんかん

NF1 患者では頭痛の訴えは多く、なかでも偏頭痛は 10 歳以上の患者の半数近くで認められる^{83) 84)}。てんかんは NF1 患者の 6-14%に合併するといわれている^{83) 85)}。発作が疑われる場合は専門医へ紹介する。

5) もやもや病

NF1 では稀にもやもや病の合併が見られる (<1%)⁸⁶⁾。一過性の脳虚血発作など合併が疑われる場合は、脳神経外科専門医へ紹介する。

遺伝相談

NF1 は常染色体優性の遺伝性疾患であり、浸透率はほぼ 100%であるので本人が本症に罹患している場合には子供に遺伝する確率は常に 50%となる。ただし、両親ともに健常であっても突然変異により NF1 を生じると考えられている。遺伝子診断を行う際には遺伝診療科等による事前の遺伝カウンセリングが望ましい。ただし、現在診断目的で NF1 の遺伝子検査を行っている施設はない。出生前診断は技術的には可能であるが⁸⁷⁾、個々の患者の重症度に大きな差のある疾患に出生前診断を行うことに対する社会的同意が得られておらず、仮に胎児が罹患していたとしても倫理的な観点からも人工妊娠中絶の是非を判断することは難しいので、本邦においては現在行われていない。

結語

NF1は原因遺伝子が明らかになってはいるが、現在のところ根治的治療法はない。しかしながら、治療にあたる医師は皮膚病変の存在がいかに関患者やその家族に精神的苦痛を与え、社会生活をしていく上で大きな障害となっているかということを十分に認識し、個々の患者の希望に応じた適切な治療を行ってほしい。今回、改定したNF1診療ガイドラインが日常診療の一助となることを期待する。

文献

- 1) 吉田雄一, 久保田由美子, 金田眞理ほか: 神経線維腫症1型(レックリングハウゼン病)の診断基準および治療ガイドライン, 日皮会誌, 2008; 118: 1657-1666.
- 2) Tidyman WE, Rauen KA: The RASopathies: developmental syndromes of Ras/MAPK pathway dysregulation, *Curr Opin Genet Dev*, 2009; 19: 230-236.
- 3) Brems H, Chmara M, Sahbatou M, et al: Germline loss-of-function mutation in SPRED1 cause a neurofibromatosis 1-like phenotype, *Nat Genet*, 2007; 39: 1120-1126.
- 4) ClinicalTrials.gov. A service of the U.S. National Institutes of Health. URL : <https://clinicaltrials.gov>
- 5) Viskochil D, Buchberg AM, Xu GF, et al: Deletions and a translocation interrupt a cloned gene at the neurofibromatosis type 1 locus, *Cell*, 1990; 62: 187-192.
- 6) Cawthon RM, Weiss R, Xu GF, et al: A major segment of the neurofibromatosis type 1 gene: cDNA sequence, genomic structure, and point mutations, *Cell*, 1990; 62: 193-201.
- 7) Wallace MR, Marchuk DA, Andersen LB, et al: Type 1 neurofibromatosis gene: identification of a large transcript disrupted in three NF1 patients, *Science*, 1990; 249: 181-186.
- 8) Trofatter JA, MacCollin MM, Rutter JL, et al: A novel moesin-, ezrin-,

radixin-like gene is a candidate for the neurofibromatosis 2 tumor suppressor, *Cell*, 1993; 72: 791-800.

9) Rouleau GA, Merel P, Lutchman M, et al: Alterations in a new gene encoding a putative membrane-organizing protein causes neurofibromatosis type 2, *Nature*, 1993; 363: 515-521.

10) 高木廣文, 稲葉 裕, 高橋月容ほか: レックリングハウゼン病と結節性硬化症の2次調査の重複率と全国患者数, 厚生省特定疾患神経皮膚症候群調査研究 昭和 62 年度研究報告書, 東京, 1988, 11-15.

11) Littler M, Morton NE: Segregation analysis of peripheral neurofibromatosis (NF1), *J Med Genet*, 1990; 27: 307-310.

12) Takano T, Kawashima T, Yamanouchi Y, et al: Genetics of neurofibromatosis 1 in Japan mutation rate and paternal age effect, *Hum Genet*, 1992; 89: 281-286.

13) Li Y, O'Connell P, Breidenbach HH, et al: Genomic organization of the neurofibromatosis 1 gene (NF1), *Genomics*, 1995; 25: 9-18.

14) Xu GF, Lin B, Tanaka K, et al: The catalytic domain of the neurofibromatosis 1 gene product stimulate ras GTPase and complements ira mutations of *S. cerevisiae*, *Cell*, 1990; 62: 835-841.

15) Gottfried ON, Viskochil DH, Couldwell WT: Neurofibromatosis type 1 and

tumorigenesis: molecular mechanisms and therapeutic implication. *Neurosurg Focus*, 2010; 28: E8.

16) Niimura M: Neurofibromatosis in Japan, In: Ishibashi Y, Hori Y (eds): *Tuberous sclerosis and neurofibromatosis: epidemiology, pathophysiology, biology and management*, Excerpta Medica, Amsterdam, 1990, 22-31.

17) Ferner RE, Huson SM, Thomas N, et al: Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1, *J Med Genet*, 2007; 44: 81-88.

18) Conference Report: Neurofibromatosis: Conference Statement, *Arch Neurol*, 1998; 45: 575-578.

19) Korf BR: Diagnostic outcome in children with multiple café au lait spots, *Pediatrics*, 1992; 90: 924-927.

20) Muraoka R, Takenouchi T, Torii C, et al: The use of next-generation sequencing in molecular diagnosis of neurofibromatosis type 1: a validation study, *Genet Test Mol Biomarkers*, 2014; 18: 722-735.

21) Ruggieri M, Huson SM: The clinical and diagnostic implications of mosaicism in the neurofibromatoses, *Neurology*, 2001; 56: 1433-1443.

22) Tinschert S, Naumann I, Stegmann E, et al: Segmental neurofibromatosis is caused by somatic mutation of the neurofibromatosis type 1 (NF1) gene, *Eur J Hum*

Genet, 2000; 8: 455-459.

23) Tanito K, Ota A, Kamide R, Nakagawa H, Niimura M: Clinical features of 58 Japanese patients with mosaic neurofibromatosis 1, *J Dermatol*, 2014; 41: 724-728.

24) Messiaen L, Yao S, Brems H, et al: Clinical and mutational spectrum of neurofibromatosis type 1-like syndrome, *JAMA*, 2009; 302: 2111-2118.

25) Asthagiri AR, Parry DM, Butman JA, et al: Neurofibromatosis type 2, *Lancet*, 2009; 373: 1974-1986.

26) Drappier J-C, Khosrotehrani K, Zeller J, Revuz J, Wolkenstein P: Medical management of neurofibromatosis 1: A cross-sectional study of 383 patients, *J Am Acad Dermatol*, 2003; 49: 440-444.

27) Walker L, Thompson D, Easton D, et al: A prospective study of neurofibromatosis type 1 cancer incidence in the UK, *Br J Cancer*, 2006; 95: 233-238.

28) Mussi C, Schildhaus HU, Gronchi A, Wardelmann E, Hohenberger P: Therapeutic consequences from molecular biology for gastrointestinal stromal tumor patients affected by neurofibromatosis type 1, *Clin Cancer Res*, 2008; 14: 4550-4555.

29) Madanikia SA, Bergner A, Ye X, et al: Increased risk of breast cancer in women with NF1, *Am J Med Genet A*, 2012; 158A: 3056-3060.

30) Walther MM, Herring J, Enquist E, Keiser HR, Linehan WM: Von Recklinghausen' s

disease and pheochromocytomas, *J Urol*, 1999; 162: 1582-1586.

31) Friedman JM, Arbiser J, Epstein JA, et al: Cardiovascular disease in neurofibromatosis 1: a report of the NF1 cardiovascular task force, *Genet Med*, 2003; 4: 105-111.

32) Lin AL, Gutmann DH: Advances in the treatment of neurofibromatosis-associated tumors, *Nat Rev Clin Oncol*. 2013; 10: 616-24.

33) Otsuka F: Epidemiology of neurofibromatosis 1 in Japan, In: Niimura M (eds): *Phacomatosis in Japan, Monograph on cancer research*, Japan Sci Soc Press & Karger, Tokyo, 1999, 125-132.

34) Habif TP: Light-related disease and disorders of pigmentation, In: Habif TP (eds): *Clinical Dermatology. A color guide to diagnosis and therapy*, Mosby, St Louis, 1990, 472-497.

35) Taylor CR, Anderson RP: Treatment of benign pigmented epidermal lesions by Q-switched ruby laser, *Int J Dermatol*, 1993; 32: 903-912.

36) Kilmer SL, Wheeland RG, Goldberg DJ, et al: Treatment of epidermal pigmented lesions with the frequency-doubled Q-switched Nd:YAG laser. A controlled, single-impact dose-response, multicenter trial, *Arch Dermatol*, 1994; 130: 1515-1519.

- 37) Alster TS, Williams CM: Café-au-lait macule in type V skin: Successful treatment with a 510 nm pulsed dye laser, *J Am Acad Dermatol*, 1995; 33: 1042-1043.
- 38) Somyos K, Boonchu K, Somsak K, Panadda L, Leopairut J: Copper vapour laser treatment of café-au-lait macules, *Br J Dermatol*, 1996; 135: 964-968.
- 39) Nakayama J, Kiryu H, Urabe K, et al: Vitamin D₃ analogues improve café au lait spots in patients with von Recklinghausen' s disease: experimental and clinical studies, *Eur J Dermatol*, 1999; 9: 202-206.
- 40) Yoshida Y, Sato N, Furumura M, Nakayama J: Treatment of pigmented lesions of neurofibromatosis 1 with intense pulsed-radio frequency in combination with topical application of vitamin D₃ ointment, *J Dermatol*, 2007; 34: 227-230.
- 41) Niimura M: Aspects in neurofibromatosis from the viewpoint of dermatology, *J Dermatol*, 1992; 19: 868-872.
- 42) Wolkenstein P, Zeller J, Revuz J, Ecosse E, Lepage A: Quality-of-life impairment in neurofibromatosis type 1: a cross-sectional study of 128 cases, *Arch Dermatol*, 2001; 137: 1421-1425.
- 43) Onesti MG, Carella S, Spinelli G, et al: The megasession technique for excision of multiple neurofibromas, *Dermatol Surg*, 2010; 36: 1488-1490.
- 44) Levine SM, Levine E, Taub PJ, et al: Electrosurgical excision technique for

the treatment of multiple cutaneous lesions in neurofibromatosis type 1, *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2008; 61: 958-962.

45) Becker DW Jr: Use of the carbon dioxide laser in treating multiple cutaneous neurofibromas, *Ann Plast Surg*, 1991; 26: 582-586.

46) Elwakil TF, Samy NA, Elbasiouny MS: Non-excision treatment of multiple cutaneous neurofibromas by laser photocoagulation, *Lasers Med Sci*, 2008; 23: 310-306.

47) Miyawaki T, Billings B, Har-Shai Y, et al: Multicenter study of wound healing in neurofibromatosis and neurofibroma, *J Craniofac Surg*, 2007; 18: 1008-1011.

48) Deruyter L, De Waele B: Surgical treatment of a retroperitoneal neurofibroma in von Recklinghausen' s disease, *Eur J Surg Oncol*, 1989; 15: 258-262.

49) Kolker S, Wunder JS, Roche-Nagle G: Hybrid resection of a giant thigh plexiform neurofibroma, *Int J Surg Case Rep*, 2015; 8C: 1-4.

50) Yoshida Y, Yamamoto O: Ultrasonic dissection for diffuse plexiform neurofibroma, *Dermatol Surg*, 2010; 36: 1773-1774.

51) Konno E, Kishi K: Use of the Ligasure™ vessel sealing system in neurofibroma exciseon to control postoperative bleeding, *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2012; 65: 814-817.

- 52) Ferner RE, Gutmann DH: International consensus statement on malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis 1, *Cancer Res*, 2002; 62: 1573-1577.
- 53) Kahn J, Gillespie A, Tsokos M, et al: Radiation therapy in management of sporadic and neurofibromatosis type 1-associated malignant peripheral nerve sheath tumors, *Front Oncol*, 2014; 4: 324.
- 54) Zehou O, Fabre E, Sbidian E, et al: Chemotherapy for treatment of malignant peripheral nerve sheath tumor in neurofibromatosis 1: a 10-year institutional review, *Orphanet J Rare Dis*, 2013; 8: 127.
- 55) Kolberg M, Holand M, Agesen TH, et al: Survival meta-analysis for >1800 malignant peripheral nerve sheath tumor patients with and without neurofibromatosis type 1, *Neuro Oncol*, 2013; 15: 135-147.
- 56) Bradford D, Kim A: Current treatment options for malignant peripheral nerve sheath tumor, *Curr Treat Options*, 2015; 16: 328.
- 57) Madden JR, Rush SZ, Stence N, et al: Radiation-induced gliomas in 2 pediatric patients with neurofibromatosis type 1: case study and summary of the literature, *J Pediatr Hematol Oncol*, 2014; 36; e105-108.
- 58) Ferrari F, Masurel A, Olivier-Faivre L, Vabres P: Juvenile xanthogranuloma

and nevus anemic in the diagnosis of neurofibromatosis type 1, *JAMA Dermatol*, 2014; 150: 42-46.

59) Stewart DR, Sloan JL, Yao L, et al: Diagnosis, management, and complications of glomus tumors of the digits in neurofibromatosis type 1, *J Med Genet*, 2010; 47: 525-532.

60) Marque M, Roubertie A, Jaussent A, et al: Nevus anemic in neurofibromatosis type 1: a potentiall new diagnostic criterion, *J Am Acad Dermatol*, 2013; 69: 768-775.

61) Guillamo JS, Creange A, Kalifa C, et al: Prognosric factors of CNS tumours in Neurofibromatosis 1 (NF1): a retrospective study of 104 patients, *Brain*, 2003; 126: 152-160.

62) Thakkar SD, Feiqen U, Mautner VF: Spinal tumours in neurofibromatosis type 1: an MRI study of frequency, multiplicity and variety, *Neuroradiology*, 1999; 41: 625-629.

63) Van Es S, North KN, McHugh K, De Silva M: MRI findings in children with neurofibromatosis type 1: a prospective study, *Pediatr Radiol*, 1996; 26: 478-487.

64) Durrani AA, Crawford AH, Chouhdry SN, Saifuddin A, Morley TR: Modulation of spinal deformities in patients with neurofibromatosis type 1, *Spine*, 2000; 25:

69-75.

65) Funasaki H, Winter RB, Lonstein JE, Denis F: Pathophysiology of spinal deformities in neurofibromatosis. An analysis of seventy-one patients who had curves associated with dystrophic changes, *J Bone Joint Surg*, 1994; 76: 692-700.

66) Heikkinen ES, Poyhonen MH, Kinnunen PK, Seppanen UI: Congenital pseudarthrosis of the tibia: Treatment and outcome at skeletal maturity in 10 children, *Acta Orthop Scand*, 1999; 70: 275-282.

67) Ilizarov GA, Gracheva VI: Bloodless treatment of congenital pseudarthrosis of the crus with simultaneous elimination of shortening using dosed distraction, 1971; *Ortop Travmatol Protez*, 32: 42-46.

68) De Vries J, Freihofer HP, Menovsky T, Cruysberg JR: Successful surgical repair of progressive exophthalmos caused by a meningocele in a patient with neurofibromatosis type 1: case report, *J Neurosurg*, 1998; 89: 1032-1035.

69) Lubs ML, Bauer MS, Formas ME, Djokic B: Lisch nodules in neurofibromatosis 1, *N Engl J Med*, 1991; 324: 1264-1266.

70) Piccirilli M, Lenzi J, Delfinis C, et al: Spontaneous regression of optic pathways gliomas in three patients with neurofibromatosis type 1 and critical review of the literature, *Childs Nerv Syst*, 2006; 22: 1332-1337.

- 71) Listernick R, Ferner RE, Liu GT, Gutmann DH: Optic pathway gliomas in neurofibromatosis-1: controversies and recommendations, *Ann Neurol*, 2007; 61: 189-198.
- 72) Hernaiz Driever P, von Hornstein S, Pietsch T, et al: Natural history and management of low-grade glioma in NF-1 children, *J Neurooncol*, 2010; 100: 199-207.
- 73) Kalin-Hajdu E, Decarie JC, Marzouki M, et al: Visual acuity of children treated with chemotherapy for optic pathway gliomas, *Pediatr Blood Cancer*, 2014; 61: 223-227.
- 74) Ater JL, Xia C, Mazewski CM, et al: Nonrandomized comparison of neurofibromatosis type 1 and non-neurofibromatosis type 1 children who received carboplatin and vincristine for progressive low-grade glioma: a report from the Children's Oncology Group, *Cancer*, 2016; 122: 1928-1936.
- 75) Lassaletta A, Scheinemann K, Zelcer SM, et al: Phase II weekly vinblastine for chemotherapy-naïve children with progressive low-grade glioma: a Canadian Pediatric Brain Tumor Consortium Study, *J Clin Oncol*, 2016; 34: 3537-3543.
- 76) Varan A, Batu A, Cila A, et al: Optic glioma in children: a retrospective analysis of 101 cases, *Am J Clin Oncol*, 2013; 36: 287-292.
- 77) Fisher MJ, Loguidice M, Gutmann DH, et al: Visual outcomes in children with

neurofibromatosis type 1-associated optic pathway glioma following chemotherapy: a multicenter retrospective analysis, *Neuro-Oncol*, 2012; 14: 790-797.

78) Doganis D, Pourtsidis A, Tsakiris K, et al: Optic pathway glioma in children: 10 years of experience in a single institution, *Pediatr Hematol Oncol*, 2016; 33: 102-108.

79) El Beltagy MA, Reda M, Enayet A, et al: Treatment and outcome in 65 children with optic pathway gliomas, *World Neurosurg*, 2016; 89: 525-534.

80) Blanchard G, Lafforgue MP, Lion-Francois L, et al: Systematic MRI in NF1 children under six years of age for the diagnosis of optic pathway gliomas. Study and outcome of a French cohort, *Eur J Paediatr Neurol*, 2016; 20: 275-281.

81) Hyman SL, Arthur Shores E, North KH: Learning disabilities in children with neurofibromatosis type 1: subtypes, cognitive profile, and attention-deficit-hyperactivity disorder, *Dev Med Child Neurol*, 2006; 48: 973-977.

82) Garg S, Lehtonen A, Huson SM, et al: Autism and other psychiatric comorbidity in neurofibromatosis type 1: evidence from a population-based study, *Dev Med Child Neurol*, 2012; 55: 139-145.

83) Hirabaru K, Matsuo M. Neurological comorbidity in children with

neurofibromatosis type 1, submitted.

84) Pinho RS, Fusão EF, Paschoal JK, et al: Migraine is frequent in children and adolescents with neurofibromatosis type 1, *Pediatr Int*, 2014; 56: 865-867.

85) Ostendorf AP, Gutmann DH, Weisenberg JLZ. Epilepsy in individuals with neurofibromatosis type 1, *Epilepsia*, 2013; 54: 1810-1814.

86) Vargiami E, Sapountzi E, Samokovitis D, et al: Moyamoya syndrome and neurofibromatosis type 1, *Ital J Pediatr*, 2014; 40: 59.

87) Merker VL, Murphy TP, Hughes JB, et al: Outcome of preimplantation genetic diagnosis in neurofibromatosis type 1, *Fertil Steril*, 2015; 103: 761-768.

第2章

NF1 の治療に関するエビデンスに基づいたクリニカルクエスチョン (clinical question: CQ)

NF1 は比較的まれな遺伝性の疾患で合併する症候も多彩であるため、単一の疾患（例えば皮膚悪性腫瘍）と比較し、エビデンスに基づいた治療の報告は少ない。しかしながら、近年海外では様々な薬剤を用いた臨床試験が行われており、現時点での最新の知見をもとに NF1 の主な合併症に対する治療に関する CQ を作成し、推奨度を示すこととした。

1. エビデンスの収集

使用したデータベース：PubMed, Cochrane database systemic review, 医学中央雑誌 web

検索期間：2016 年 12 月末までに検索可能であった文献

2. エビデンスレベルと推奨度の分類基準

日本皮膚科学会皮膚ガイドライン（皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン第2版）⁸⁸⁾で採用されている基準を参考にして、推奨度を決定した（表6）。

文献

88) 上田哲也, 古賀弘志, 宇原 久ほか: 日本皮膚科学会皮膚ガイドライン 皮膚悪性

腫瘍診療ガイドライン第2版, 日皮会誌, 2015; 125(1): 5-75.

治療の推奨度と解説

13項目のCQの推奨度を(表7)にまとめた.

CQ1: カフェ・オ・レ斑にレーザー治療は有効か?

推奨度: C1

推奨文: 希望があれば, レーザーを用いた治療を行ってもよいが, 効果は一定ではなく, その治療回数についても確立されていない.

解説: 現在までにカフェ・オ・レ斑に対して様々なレーザー機器(Qスイッチルビーレーザー³⁵⁾, QスイッチNd-YAGレーザー³⁶⁾, パルスダイレーザー³⁷⁾, 銅蒸気レーザー³⁸⁾, フォトRF(フォトフェイシャル+高周波)⁴⁰⁾, アレクサンドライトレーザー⁸⁹⁾)を用いた治療が報告されている. しかしながら, NF1に合併したカフェ・オ・レ斑に対する臨床試験は行われておらず, 適切な治療回数や長期的な効果については不明である.

文献

35) Taylor CR, Anderson RR: Treatment of benign epidermal lesions by Q-switched ruby laser, *Int J Dermatol*, 1993; 32: 908-912. (エビデンスレベルV)

36) Kilmer SL, Wheeland RG, Goldberg DJ, et al: Treatment of epidermal pigmented lesions with the frequency-doubled Q-switched Nd:YAG laser. A controlled, single-impact dose-response, multicenter trial, *Arch Dermatol*, 1994; 130: 1515-1519. (エビデンスレベル V)

37) Alster TS: Complete elimination of large café-au-lait birthmarks by the 510-nm pulsed dye laser, *Plast Reconstr Surg*, 1995; 96: 1660-1664. (エビデンスレベル V)

38) Somyos K, Boonchu K, Somsak K, et al: Copper vapour laser treatment of café-au-lait macules, *Br J Dermatol*, 1996; 135: 964-968. (エビデンスレベル V)

40) Yoshida Y, Sato N, Furumura M, et al: Treatment of pigmented lesions of neurofibromatosis 1 with intense pulsed-radio frequency in combination with topical application of vitamin D3 ointment, *J Dermatol*, 2007; 34: 227-230. (エビデンスレベル V)

89) Wang Y, Qian H, Lu Z: Treatment of café au lait macules in Chinese patients with a Q-switched 755-nm alexandrite laser, *J Dermatolog Treat*, 2012; 23: 431-436. (エビデンスレベル V)

CQ2 : 皮膚の神経線維腫に外科的治療は有効か?

推奨度： B～C1

推奨文： 皮膚の神経線維腫が通常悪性化することはないが，治療を希望する患者に対して，整容的な観点ないし精神的苦痛を改善させるため，外科的切除が望ましい。

解説： 神経線維腫の数には個人差が大きいが，一般的に思春期ごろから出現し，年齢と共に増加する．数が少なければ局所麻酔下に切除が可能であるが，数が多ければ全身麻酔下にできる限り切除する⁴³⁾．現在までに大規模な臨床試験は行われていないが，小型のものは電気焼灼^{44) 90)}，炭酸ガスレーザー⁴⁵⁾，Nd:YAG レーザー⁴⁶⁾などによる治療が有効であると報告されている．

NF1患者の手術後の傷はきれいに治るとの報告がある一方⁴⁷⁾，炭酸ガスレーザーによる治療後に肥厚性瘢痕を生じた例も報告されている⁹¹⁾．

文献

43) Onesti MG, Carella S, Spinelli G, et al: The megasession technique for excision of multiple neurofibromas, *Dermatol Surg*, 2010; 36: 1488-1490. (エビデンスレベル V)

90) Roberts AH, Crockett DJ: An operation for the treatment of cutaneous neurofibromatosis, *Br J Plast Surg*, 1985; 38: 292-293. (エビデンスレベル V)

44) Levine SM, Levine E, Taub PJ, et al: Electrosurgical excision technique for

the treatment of multiple cutaneous lesions in neurofibromatosis type 1, *J Plast*

Reconstr Aesthet Surg, 2008; 61: 958-962. (エビデンスレベル V)

45) Becker DW Jr: Use of the carbon dioxide laser in treating multiple cutaneous

neurofibromas, *Ann Plast Surg*, 1991; 26: 582-586. (エビデンスレベル V)

46) Elwakil TF, Samy NA, Elbasiouny MS: Non-excision treatment of multiple

cutaneous neurofibromas by laser photocoagulation, *Lasers Med Sci*, 2008; 23:

310-306. (エビデンスレベル V)

47) Miyawaki T, Billings B, Har-Shai Y, et al: Multicenter study of wound healing

in neurofibromatosis and neurofibroma, *J Craniofac Surg*, 2007; 18: 1008-1011.

(エビデンスレベル V)

91) Ostertag JU, Theunissen CC, Neumann HA: Hypertrophic scars after therapy with

CO2 laser for treatment of multiple cutaneous neurofibromas, *Dermatol Surg*, 2002;

28: 296-298. (エビデンスレベル V)

CQ3 : びまん性神経線維腫に mammalian target of rapamycin (mTOR) 阻害薬

は有効か?

推奨度 : C1~C2

推奨文 : 増大傾向のあるびまん性神経線維腫に対して, mTOR 阻害薬による増大速度の

低下が見られるが、非進行性びまん性神経線維腫に対する効果はなく、その長期的な有効性については不明である。

解説： mTOR は細胞内シグナル伝達に関与するセリン/スレオニンキナーゼであり、細胞のサイズ、増殖、生存などの調整に重要な役割を果たしている。ラパマイシン（別名シロリムス）は mTOR 活性を特異的に阻害する。NF1 遺伝子は mTOR 経路にも関与しており、2014 年に非進行性のびまん性神経線維腫を有する 13 名の NF1 患者に対するシロリムスの臨床試験（phase 2）の結果が報告された⁹²⁾。しかしながら、明らかな効果は認められなかった。一方、増大傾向のあるびまん性神経線維腫に対して行われた試験では、プラセボ群と比較して、シロリムス投与により腫瘍の増大速度の低下がみられた⁹³⁾。しかしながら、その長期的な有効性については不明である。

文献

92) Weiss B, Widemann BC, Wolters P, et al: Sirolimus for non-progressive NF1-associated plexiform neurofibromas: an NF clinical trials consortium phase II study, *Pediatr Blood Cancer*, 2014; 61: 982-986. (エビデンスレベル III)

93) Weiss B, Widemann BC, Wolters P, et al: Sirolimus for progressive neurofibromatosis type 1-associated plexiform neurofibromas: a neurofibromatosis clinical trials consortium phase II study, *Neuro Oncol*, 2015; 17: 596-603. (エ

ビデンスレベル II)

CQ4：びまん性神経線維腫にイマチニブは有効か？

推奨度： C1

推奨文： イマチニブにより腫瘍の部分的な縮小がみられたとの報告があるが，長期的な有効性については不明である．

解説： イマチニブは c-kit チロシンキナーゼを阻害すると同時に血管新生にかかわる platelet-derived growth factor (PDGF) 受容体や線維芽細胞の機能に関与する c-abl を阻害する．マウスでの研究成果をもとに 2008 年にびまん性神経線維腫に対するイマチニブの効果が初めて報告された⁹⁴⁾．切除不能な口腔内から頸部のびまん性神経線維腫を有する 3 歳の男児に対して 350mg/m² で治療を開始したところ，3 ヶ月後には腫瘍は 70%縮小した．この知見をもとに 2012 年にオープン試験 (phase 2) の結果が報告された⁹⁵⁾．36 名の NF1 患者に対して 6 ヶ月間治療を行い，びまん性神経線維腫が 20%以上縮小する事を目標として試験が行われた．23 名の患者が 6 ヶ月間の内服が可能であったが，目標を達成したのは 6 名であった (26%) ．しかしながら，現時点では日本や海外において未承認の薬剤であり，長期間内服した場合の効果や安全性については不明である．

文献

94) Yang FC, Ingram DA, Chen S, et al: Nf1-dependent tumors require a microenvironment containing Nf1+/- and c-kit-dependent bone marrow, *Cell*, 2008; 135: 437-448. (エビデンスレベル V)

95) Robertson KA, Nalepa G, Yang FC, et al: Imatinib mesylate for plexiform neurofibromas in patients with neurofibromatosis type 1: a phase 2 trial, *Lancet Oncol*, 2012; 13: 1218-1224. (エビデンスレベル III)

CQ5 : 悪性末梢神経鞘腫瘍 (malignant peripheral nerve sheath tumor, MPNST)

にイマチニブは有効か？

推奨度 : C2

推奨文 : MPNST に対するイマチニブの効果は証明されていない。

解説 : MPNST は比較的稀な腫瘍であるため、多くの臨床試験は他の肉腫を含めた形で行われている⁹⁶⁾。進行期の MPNST に対して従来の化学療法の効果は乏しく⁹⁷⁾、チロシンキナーゼ阻害薬であるイマチニブによる治療が試みられている。2009 年に 185 例の肉腫 (うち MPNST は 7 例) に対するイマチニブによる臨床試験 (phase 2) の結果が報告された⁹⁸⁾。肉腫全体では完全奏効 (CR) 1 例、部分奏効 (PR) 3 例であり、MPNST で

は7例中1例が安定状態（SD）で、明らかな効果は認められなかった。

他の薬剤として B-raf, c-kit, vascular endothelial growth factor (VEGF) 受容体, platelet-derived growth factor (PDGF) 受容体のチロシンキナーゼ活性の阻害作用を有するソラフェニブによる臨床試験も行われているが、MPNST に対する明らかな効果は認められていない⁹⁹⁾。

文献

96) Farid M, Demicco EG, Garcia R, et al: Malignant peripheral nerve sheath tumors, *Oncologist*, 2014; 19: 193-201.

97) Zehou O, Fabre E, Zelek L, et al: Chemotherapy for the treatment of malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis 1: a 10-year institutional review, *Orphanet J Rare Dis*, 2013; 8: 127.

98) Chugh R, Wathen JK, Maki RG, et al: Phase II multicenter trial in 10 histologic subtypes of sarcoma using a Bayesian hierarchical statistical model, *J Clin Oncol*, 2009; 27: 3148-3153. (エビデンスレベル III)

99) Maki RG, D' Adamo DR, Keohan ML, et al: Phase II study of sorafenib in patients with metastatic or recurrent sarcomas, *J Clin Oncol*, 2009; 27: 3133-3140. (エビデンスレベル III)

CQ6：NF1に合併した消化管間質腫瘍（gastrointestinal stromal tumor, GIST）

にイマチニブは有効か？

推奨度：C2

推奨文：NF1に合併したGISTにイマチニブの効果は証明されていない。

解説：チロシンキナーゼ阻害薬であるイマチニブは切除不能もしくは遠隔転移をきたしたGISTの標準治療として一般的に用いられている¹⁰⁰⁾。GISTの約75%にKIT、約10%にplatelet-derived growth factor receptor α (PDGFRA)の機能獲得変異がみられるが¹⁰¹⁾、NF1に合併したGISTではこれらの遺伝子に変異はみられず¹⁰²⁾、イマチニブの効果は証明されていない²⁸⁾。

文献

100) Verweij J, Casali PG, Zalcborg J, et al: Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomized trial, *Lancet*, 2004; 364: 1127-1134.

101) Corless CL: Gastrointestinal stromal tumors: what do we know now? *Mod Pathol*, 2014; 27: S1-S16.

102) Kinoshita K, Hirota S, Isozaki K, et al: Absence of *c-kit* gene mutations in gastrointestinal stromal tumours from neurofibromatosis type 1 patients, *J Pathol*, 2004; 202: 80-85.

28) Mussi C, Schildhaus HU, Gronchi A, et al: Therapeutic consequences from molecular biology for gastrointestinal stromal tumor patients affected by neurofibromatosis type 1, *Clin Cancer Res*, 2008; 14: 4550-4555. (エビデンスレベル III)

CQ7 : NF1 の認知機能の改善にスタチン製剤は有効か？

推奨度 : C2~D

推奨文 : NF1 の認知機能の改善にスタチン製剤の効果は証明されていない。

解説 : スタチン製剤は HMG-CoA 還元酵素を阻害する作用があり、コレステロールの中間産物である farnesyl pyrophosphate の生成を抑制する。その結果、ras のファルネシル化は阻害される。NF1 のマウスモデルを用いた実験ではスタチン製剤による認知機能の改善がみられたため¹⁰³⁾、シンバスタチンによるランダム化比較試験が行われた。2008 年に 62 名の NF1 小児患者に対して 12 週間の試験が行われたが、効果はなかった¹⁰⁴⁾。その後、投与期間を 12 ヶ月に延長して再度 84 名の NF1 小児患者に対して試験が行われたが、明らかな効果は認められなかった¹⁰⁵⁾。なお、現在ロバスタチンを用いた

ランダム化比較試験が海外で行われているが、まだ結果がでていない。

文献

103) Costa RM, Federov NB, Kogan JH, et al: Mechanism for the learning deficits in a mouse model of neurofibromatosis type 1, *Nature*, 2002; 415: 526-530.

104) Krab LC, de Goede-Bolder A, Aarsen FK, et al: Effect of simvastatin on cognitive functioning in children with neurofibromatosis type 1, *JAMA*, 2008; 300: 287-294. (エビデンスレベル II)

105) van der Vaart T, Plasschaert E, Rietman AB, et al: Simvastatin for cognitive deficits and behavioural problems in patients with neurofibromatosis type 1 (NF1-SIMCODA): a randomized, placebo-controlled trial, *Lancet Neurol*, 2013; 12: 1076-1083. (エビデンスレベル II)

CQ8 : NF1 に合併した注意欠如多動症 (attention deficit hyperactivity disorder, ADHD) にメチルフェニデートは有効か?

推奨度 : B

推奨文 : メチルフェニデートは ADHD の治療に一般的に用いられている治療薬であり、NF1 に合併した ADHD にも有効である。ただし、メチルフェニデートの使用に際しては

ADHD に精通した専門医による治療が望ましい。

解説：メチルフェニデートは神経伝達物質（ドパミン，ノルアドレナリン）の細胞内への取り込みを抑制する中枢神経刺激薬である¹⁰⁶⁾。NF1 では半数近くに ADHD を合併するが，2002 年に NF1 に合併した ADHD（20 名）に対してメチルフェニデート（5-15 mg/日）による治療を 1 年間行い，その有効性が報告された¹⁰⁷⁾。2014 年には NF1 に合併した ADHD に対するランダム化比較試験の結果が報告された。9 週間のクロスオーバー試験であったが，4 週間という短い投薬期間でもその効果が確認された¹⁰⁸⁾。

なお，メチルフェニデートは褐色細胞腫のある患者には使用禁忌となっているため，注意が必要である。

文献

106) Engert V, Pruessner JC: Dopaminergic and noradrenergic contributions to functionality in ADHD: the role of methylphenidate, *Curr Neuropharmacol*, 2008; 6: 322-328.

107) Mautner VF, Kluwe L, Thakker SD, et al: Treatment of ADHD in neurofibromatosis type 1, *Dev Med Child Neurol*, 2002; 44: 164-170. (エビデンスレベル III)

108) Lion-Francois L, Gueyffier F, Mercier C, et al: The effect of methylphenidate on neurofibromatosis type 1: a randomized, double-blind, placebo-controlled,

crossover trial, *Orphanet J Rare Dis*, 2014; 9: 142. (エビデンスレベル II)

CQ9: NF1 に合併した視神経膠腫に化学療法は有効か？

推奨度： B

推奨文： 増大する腫瘍に対して白金製剤を中心とした化学療法が推奨される。しかしながら、長期的な有効性については不明である。

解説： NF1 小児に伴う視神経膠腫について、年少者では腫瘍退縮の報告もあるが⁷⁰⁾、長期経過観察すると 75%の腫瘍は進行する⁷²⁾。小児視神経膠腫に対する治療の第一選択は白金製剤を中心とした化学療法であり⁷³⁾、NF1 に合併した視神経膠腫にも化学療法が推奨される。NF1 に伴う小児視神経膠腫は孤発例の視神経膠腫よりも予後が良い⁷⁴⁾⁻⁷⁶⁾。化学療法の長期的効果については、腫瘍制御や視機能温存の面で有効との報告と⁷²⁾⁷⁷⁾⁻⁷⁹⁾、有効ではないとの報告がある⁷³⁾⁸⁰⁾。

文献：

70) Piccirilli M, Lenzi J, Delfinis C, et al: Spontaneous regression of optic pathways gliomas in three patients with neurofibromatosis type 1 and critical review of the literature, *Childs Nerv Syst*, 2006; 22: 1332-1337. (エビデンスレベル V)

72) Hernaiz Driever P, von Hornstein S, Pietsch T, et al: Natural history and management of low-grade glioma in NF-1 children, *J Neurooncol*, 2010; 100: 199-207.

(エビデンスレベル IV)

73) Kalin-Hajdu E, Decarie JC, Marzouki M, et al: Visual acuity of children treated with chemotherapy for optic pathway gliomas, *Pediatr Blood Cancer*, 2014; 61:

223-227. (エビデンスレベル V)

74) Ater JL, Xia C, Mazewski CM. et al: Nonrandomized comparison of neurofibromatosis type 1 and non-neurofibromatosis type 1 children who received carboplatin and vincristine for progressive low-grade glioma: a report from the Children's Oncology Group, *Cancer*, 2016; 122: 1928-1936. (エビデンスレベル

III)

75) Lassaletta A, Scheinemann K, Zelcer SM, et al: Phase II weekly vinblastine for chemotherapy-naïve children with progressive low-grade glioma: a Canadian

Pediatric Brain Tumor Consortium Study, *J Clin Oncol*, 2016; 34: 3537-3543. (エ

ビデンスレベル III)

76) Varan A, Batu A, Cila A, et al: Optic glioma in children: a retrospective analysis of 101 cases, *Am J Clin Oncol*, 2013; 36: 287-292. (エビデンスレベル

V)

77) Fisher MJ, Loguidice M, Gutmann DH, et al: Visual outcomes in children with neurofibromatosis type 1-associated optic pathway glioma following chemotherapy: a multicenter retrospective analysis, *Neuro-Oncol*, 2012; 14: 790-797. (エビデンスレベル V)

78) Doganis D, Pourtsidis A, Tsakiris K, et al: Optic pathway glioma in children: 10 years of experience in a single institution, *Pediatr Hematol Oncol*, 2016; 33: 102-108. (エビデンスレベル V)

79) El Beltagy MA, Reda M, Enayet A, et al: Treatment and outcome in 65 children with optic pathway gliomas, *World Neurosurg*, 2016; 89: 525-534. (エビデンスレベル V)

80) Blanchard G, Lafforgue MP, Lion-Francois L, et al: Systematic MRI in NF1 children under six years of age for the diagnosis of optic pathway gliomas. Study and outcome of a French cohort, *Eur J Paediatr Neurol*, 2016; 20: 275-281. (エビデンスレベル IV)

CQ10 : NF1 に合併した毛様細胞性星細胞腫に治療は必要か？

推奨度 : C1

推奨文 : 急速な成長や明らかな神経学的悪化があれば, 治療を考慮する.

解説： NF1 に合併した毛様細胞性星細胞腫は視神経に次いで脳幹部に発生し，稀にはその他の部位にも発生する．成人の NF1 に発生した視神経以外の毛様細胞性星細胞腫は，小児例と比較して予後不良の経過をとる^{109) 110)}．また，NF1 に伴う脳幹部腫瘍の病理学的および生物学的特性は予測が難しく，悪性転化も報告されている¹¹¹⁾．NF1 に伴う脳幹部腫瘍の多くは治療を必要としないが，急速な成長や明らかな神経学的悪化があれば，生検による組織診断，手術による摘出，化学療法や放射線治療などを考慮する必要がある¹¹²⁾．

文献：

109) Strowd RE III, Rodriguez FJ, McLendon RE, et al: Histologically benign, clinically aggressive: progressive non-optic pathway pilocytic astrocytomas in adult NF1, *Am J Med Genet A*, 2016; 170: 1455-1461. (エビデンスレベル V)

110) Guillamo JS, Creange A, Kalifa C, et al: Prognostic factors of CNS tumours in neurofibromatosis 1 (NF1): a retrospective study of 104 patients, *Brain*, 2003; 126: 152-160. (エビデンスレベル V)

111) Bilaniuk LT, Molloy PT, Zimmerman RA, et al: Neurofibromatosis type 1: brain stem tumours, *Neuroradiology*, 1997; 39: 642-653. (エビデンスレベル V)

112) Pollack IF, Shultz B, Mulvihill JJ: The management of brainstem gliomas in

patients with neurofibromatosis 1, *Neurology*, 1996; 46: 1652-1660. (エビデンスレベル V)

CQ11 : NF1 に合併した拍動性眼球突出 (骨欠損) に対する再建術は長期的に有効か?

推奨度 : C1

推奨文 : チタンメッシュ, 人工骨を用いた再建術が行われているが, 長期的な有用性については不明である.

解説 : NF1 に合併した拍動性眼球突出は眼窩後壁 (蝶形骨大翼) の欠損により生じ, 年齢と共に骨欠損が大きくなり, 拍動性眼球突出も進行する. 治療には欠損骨の形成が必要であるが, 遊離骨を用いると長期的に吸収されてしまう¹¹³⁾⁻¹¹⁵⁾. 有茎自家骨は吸収されないが, 手術手技が複雑になる¹¹⁵⁾. 再建にはチタンメッシュなどによる形成やオーダーメイドの人工骨が優れているが¹¹³⁾⁻¹¹⁵⁾, 長期的な有効性についての検討した報告はない.

文献 :

113) Niddam J, Bosc R, Suffee TM, et al: Treatment of sphenoid dysplasia with a titanium-reinforced porous polyethylene implant in orbitofrontal neurofibroma:

report of three cases, *J Craniomaxillofac Surg*, 2014; 42: 1937-1941. (エビデンスレベル V)

114) Lotfy M, Xu R, McGirt M, et al: Reconstruction of skull base defects in sphenoid wing dysplasia associated with neurofibromatosis 1 with titanium mesh, *Clin Neurol Neurosurg*, 2010; 112: 909-914. (エビデンスレベル V)

115) 伊藤英二, 安藤 等, 松本由香ら: NF1 に伴う pulsating exophthalmos の治療, *日レ病会誌*, 2010 ; 1 : 62-66. (エビデンスレベル V)

CQ12 : 脛骨偽関節症に外科的治療は有効か？

推奨度 : B

推奨文 : 保存療法では骨癒合は期待できない。手術を行った場合、骨癒合率は 70%以上で、骨癒合不全、再骨折、下肢長差、足関節変形などの問題も残されているが、日常生活動作の向上が期待できる。

解説 : 生下時に脛骨が前外側に彎曲し、乳児期の荷重歩行に伴い、骨折を生じ、偽関節となる¹¹⁶⁾⁻¹²⁴⁾。同時に腓骨の変形も伴うことが多い^{116), 117)}。骨折を予防するための装具療法の有効性は明らかではない¹¹⁶⁾。年齢によって手術法は多少異なるが、創外固定+骨移植、髄内釘+骨移植、血管柄付き腓骨移植法による偽関節手術の骨癒合率は70%以上である¹¹⁶⁾⁻¹²⁴⁾。しかし、骨癒合後の再骨折、下肢長差、また、髄内釘の場合

には足関節も固定することが多いので、同関節の機能障害などの問題も残存している。

その他の治療法の有効性は不明である¹¹⁷⁾。

文献：

116) Khan T, Joseph B: Controversies in the management of congenital pseudarthrosis of the tibia and fibula, *Bone Joint J*, 2013; 95: 1027-1034.

117) Pannier S: Congenital pseudarthrosis of the tibia, *Orthop Trauma Surg Res*, 2011; 97, 750-761.

118) Bobotas K, Lalloos SN, Nikolaou VS, et al: Successful treatment of congenital pseudarthrosis of the tibia: still a challenge, *Eur J Orthop Surg Traumatol*, 2013; 23: S303-S310. (エビデンスレベルV)

119) Choi IH, Cho TJ, Moon HJ: Ilizarov Treatment of Congenital Pseudarthrosis of the Tibia: A Multi-Targeted Approach Using the Ilizarov Technique, *Clin Orthop Surg*, 2011; 3: 1-8.

120) Borzunov DY, Chevardin AY, Mitrofanov AI: Management of congenital pseudarthrosis of the tibia with the Ilizarov method in a paediatric population: influence of aetiological factors, *Int Orthop*, 2016; 40: 331-339. (エビデンスレベルV)

121) Bhowmick K, Varghese VD: Retrograde Intramedullary Nailing for Recurrent Fracture in Congenital Pseudarthrosis of the Tibia, *J Foot Ankle Surg*, 2016; 55: 1287-1291. (エビデンスレベルV)

122) Dobbs MB, Rich MM, Gordon JE, et al: Use of an intramedullary rod for the treatment of congenital pseudarthrosis of the tibia. Surgical technique, *J Bone Joint Surg Am*, 2005; 87: 33-40. (エビデンスレベルV)

123) Iamaguchi RB, Fucs PMMB, Costa AC, et al: Congenital pseudoarthrosis of the tibia - results of treatment by free fibular transfer and associated procedures -preliminary study, *J Pediatric Orthop B*, 2011; 20: 323-329. (エビデンスレベルV)

124) Su YP, Wang MNH, Chang WN: Successful Treatment of Congenital Pseudarthrosis of the Tibia with Long Segment Fibular Allografting in a Young Child, *J Formos Med Assoc*, 2007; 106: S44-S49. (エビデンスレベルV)

CQ13 : NF1 の脊椎変形に外科的治療は有効か？

推奨度 : C1

推奨文 : NF1 の脊椎変形は，専門施設でのフォロー，治療が必要な病態である．特に dystrophic type の変形は，装具による治療は困難であり，早期の脊椎矯正固定術を考

慮する。NF1 では、思春期特発性側彎症と比べ、偽関節、出血、術後の矯正損失などの合併症のリスクが高い。

解説：側彎症は NF1 の骨病変のうちもっとも頻度が高く、およそ 10%に合併する¹²⁵⁾。

NF1 の側彎症は、dystrophic type と non-dystrophic type に大別される。Dystrophic type は、短く急峻なカーブを呈し、椎体の wedging や scalloping, rib penciling, 硬膜拡張(dural ectasia)等の特徴的な変化がみられる^{65) 126)}。Dystrophic type の変形は、高い確率で進行するとされており、脊椎の変形が高度になる前に手術を行うことが推奨されている¹²⁷⁾⁻¹²⁹⁾。手術のタイミングが遅れ、変形が高度になれば、手術の侵襲も大きくならざるをえず、手術合併症のリスクも高まる。他方、non-dystrophic type は、思春期特発性側彎症に準じた治療が行われる。20-40 度では装具治療、40 度以上のカーブに対しては手術が推奨される。Non-dystrophic type が経過中に dystrophic type に変化することが知られており⁶⁴⁾、特に若年例(7歳未満)ではそのリスクが高いため、注意を要する。

最近、脊柱の長軸成長を阻害しない growing rod による手術も試みられているが、その有用性についてはまだ十分なエビデンスがない。

文献：

125) Akbarnia BA, Gabriel KR, Beckman E, et al: Prevalence of scoliosis in

neurofibromatosis, *Spine (Phila Pa 1976)*, 1992; 17: S244-248.

65) Funasaki H, Winter RB, Lonstein JB, et al: Pathophysiology of spinal deformities in neurofibromatosis. An analysis of seventy-one patients who had curves associated with dystrophic changes, *J Bone Joint Surg Am*, 1994; 76: 692-700.

(エビデンスレベル V)

126) Lykissas MG, Schorry EK, Crawford AH, et al: Does the presence of dystrophic features in patients with type 1 neurofibromatosis and spinal deformities increase the risk of surgery? *Spine (Phila Pa 1976)*, 2013; 38: 1595-1601. (エビデンスレ

ベル V)

127) Kim HW, Weinstein SL: Spine update. The management of scoliosis in neurofibromatosis, *Spine (Phila Pa 1976)*, 1997; 22: 2770-2776.

128) Crawford AH, Parikh S, Schorry EK, et al: The immature spine in type-1 neurofibromatosis, *J Bone Joint Surg Am*, 2007; 89: 123-142.

129) Wang Z, Liu Y: Research update and recent developments in the management of scoliosis in neurofibromatosis type 1, *Orthopedics*, 2010; 33: 335-341.

64) Durrani AA, Crawford AH, Chouhdry SN, et al: Modulation of spinal deformities in patients with neurofibromatosis type 1, *Spine (Phila Pa 1976)*, 2000; 25: 69-75.

(エビデンスレベル V)

(表1) 神経線維腫症1型患者にみられる主な症候のおおよその合併率と初発年齢 (本邦)

症候	合併頻度	初発年齢
カフエ・オ・レ斑	95%	出生時
皮膚の神経線維腫	95%	思春期
神経の神経線維腫	20%	学童期
びまん性神経線維腫	10%	学童期
悪性末梢神経鞘腫瘍	2%	30歳前後が多い (10-20%は思春期頃)
雀卵斑様色素斑	95%	幼児期
視神経膠腫	7-8%	小児期
虹彩小結節	80%	小児期
脊椎の彎曲	10%	学童期
四肢骨の変形・骨折	3%	乳児期
頭蓋骨・顔面骨の骨欠損	5%	出生時
知的障害 (IQ<70)	6-13%	幼児期
限局性学習症	20%	学童期
注意欠如多動症	40-50%	幼児期
自閉スペクトラム症	20-30%	幼児期
偏頭痛	25%	学童期
てんかん	6-14%	小児期
脳血管障害	4%	小児期

(文献16, 83より引用し, 改変)

(表2)

日本皮膚科学会
【神経線維腫症1型（レックリングハウゼン病）の診断基準2017】

(概念)

カフェ・オ・レ斑，神経線維腫を主徴とし，皮膚，神経系，眼，骨などに多種病変が年齢の変化とともに出現し，多彩な症候を呈する全身性母斑症であり，常染色体優性の遺伝性疾患である。

(診断基準)

1) 遺伝学的診断基準

NFI 遺伝子の病因となる変異が同定されれば，神経線維腫症1型と診断する。ただし，その判定（特にミスセンス変異）においては専門科の意見を参考にする。

本邦で行われた次世代シーケンサーを用いた変異の同定率は90%以上と報告されているが，遺伝子検査で変異が同定されなくとも神経線維腫症1型を否定するわけではなく，その診断に臨床的診断基準を用いることに何ら影響を及ぼさないことに留意する。

(2017年2月現在保険適応外)

2) 臨床的診断基準

1. 6個以上のカフェ・オ・レ斑*1
2. 2個以上の神経線維腫（皮膚の神経線維腫や神経の神経線維腫など）またはびまん性神経線維腫*2
3. 腋窩あるいは鼠径部の雀卵斑様色素斑（freckling）
4. 視神経膠腫（optic glioma）
5. 2個以上の虹彩小結節（Lisch nodule）
6. 特徴的な骨病変の存在（脊柱・胸郭の変形，四肢骨の変形，頭蓋骨・顔面骨の骨欠損）
7. 家系内に同症

7項目中2項目以上で神経線維腫症1型と診断する。

<その他の参考所見>

1. 大型の褐色斑
2. 有毛性褐青色斑
3. 若年性黄色肉芽腫
4. 貧血母斑

5. 脳脊髄腫瘍
6. Unidentified bright object (UBO)
7. 消化管間質腫瘍 (Gastrointestinal stromal tumor, GIST)
8. 褐色細胞腫
9. 悪性末梢神経鞘腫瘍
10. 限局性学習症 (学習障害)・注意欠如多動症・自閉スペクトラム症

(診断のポイント)

*1: 多くは出生時からみられる扁平で盛り上がりのない斑であり, 色は薄いミルクコーヒー色から濃い褐色に至るまで様々で色素斑内に色の濃淡はみられない. 通常大きさは 1~5 cm 程度で形は長円形のもが多く, 丸みを帯びた滑らかな輪郭を呈する (小児では大きさが 0.5 cm 以上あればよい).

*2: 皮膚の神経線維腫は常色あるいは淡紅色の弾性軟の腫瘍であり, 思春期頃より全身に多発する. 圧痛, 放散痛を伴う神経の神経線維腫やびまん性に隆起した神経線維腫がみられることもある.

(診断する上での注意点)

1. 患者の半数以上は孤発例で両親ともに健常のことも多い.
2. 幼少時期にはカフェ・オ・レ斑以外の症候はみられないことも多いため, 疑い例では時期をおいて再度診断基準を満たしているかどうかの確認が必要である.
3. 個々の患者にすべての症候がみられるわけではなく, 症候によって出現する時期も異なるため, 本邦での神経線維腫症 1 型患者にみられる症候のおおよその合併率と初発年齢 (表 1) を参考にして診断を行う.

(文献 1 より引用し, 改変)

(表3) 重症度分類 (DNB 分類)

Stage 1 : D1 であって N0 かつ B0 であるもの
Stage 2 : D1 又は D2 であって N2 及び B2 を含まないもの
Stage 3 : D3 であって N0 かつ B0 であるもの
Stage 4 : D3 であって N1 又は B1 のいずれかを含むもの
Stage 5 : D4、N2、B2 のいずれかを含むもの

皮膚病変 (D)

D1 : 色素斑と少数の神経線維腫が存在する

D2 : 色素斑と比較的多数の神経線維腫が存在する

D3 : 顔面を含めて極めて多数の神経線維腫が存在する

(1cm 程度以上のものが概ね 1000 個以上、体の一部から全体数を推定して評価してもよい)

D4 : びまん性神経線維腫などによる機能障害や著しい身体的苦痛又は悪性末梢神経鞘腫瘍の併発あり

神経症状 (N)

N0 : 神経症状なし

N1 : 麻痺、痛み等の神経症状や神経系に異常所見がある

N2 : 高度あるいは進行性の神経症状や異常所見あり

骨病変 (B)

B0 : 骨病変なし

B1 : 軽度ないし中等度の骨病変 (手術治療を必要としない脊柱または四肢骨変形)

B2 : 高度の骨病変あり < dystrophic type ないし手術治療を要する難治性の脊柱変形 (側彎あるいは後彎) , 四肢骨の高度の変形・偽関節・病的骨折, 頭蓋骨欠損又は顔面骨欠損 >

(表 4) 神経線維腫症 1 型の鑑別診断

< Rasopathies >

Legius 症候群

Noonan 症候群

Noonan syndrome with multiple lentigines (LEOPARD 症候群)

Cardio-Facio-Cutaneous 症候群

Costello 症候群 など

< その他 >

神経線維腫症 2 型

McCune-Albright 症候群

Proteus 症候群 など

(表5) 神経線維腫症1型の治療ガイドラインの概略2017

1. 皮膚病変

・色素斑（カフェ・オ・レ斑, 雀卵斑様色素斑：希望に応じてレーザー治療, カバーファンデーションの使用など

・神経線維腫

①皮膚の神経線維腫：希望に応じて外科的切除（局麻あるいは全麻）

②神経の神経線維腫：必要に応じて外科的切除（悪性化に注意）

③びまん性神経線維腫：可能であれば, 増大する前に外科的切除（術前の画像検査, 塞栓術, 十分な出血対策）

④悪性末梢神経鞘腫瘍：広範囲外科的切除, 放射線療法, 化学療法（専門医に相談）

・その他の皮膚病変

①若年性黄色肉芽腫：通常治療は必要としない

②グロームス腫瘍：外科的切除

③貧血母斑：通常治療は必要としない

2. 神経系の病変

・脳腫瘍：脳神経外科専門医へ紹介し, 必要に応じて治療を考慮

・脳神経, 脊髄神経の神経線維腫：痺れ, 麻痺などの症状があれば脳神経外科もしくは整形外科専門医へ紹介し, 外科的切除を考慮

・Unidentified bright object (UBO)：通常治療は必要としない

3. 骨病変

・脊椎変形：変形が著しくなる前に整形外科専門医へ紹介し, 必要に応じて治療を考慮

・四肢骨変形（先天性脛骨偽関節症）：整形外科専門医へ紹介し, 外科的治療を考慮

・頭蓋骨・顔面骨の骨欠損：脳神経外科専門医へ紹介し, 外科的治療を考慮（治療が難しい場合がある）

4. 眼病変

・虹彩小結節：通常治療は必要としない

・視神経膠腫：小児科, 眼科, 脳神経外科専門医へ紹介し, 必要に応じて治療を考慮

5. その他の病変

・褐色細胞腫：泌尿器科専門医へ紹介し, 外科的切除を考慮

・消化管間質腫瘍 (Gastrointestinal stromal tumor)：消化器外科専門医へ紹介し, 外科的切除を考慮

・限局性学習症(学習障害)/注意欠如多動症/自閉スペクトラム症：小児科専門医に紹介する

・頭痛・偏頭痛・てんかん：専門医に紹介する

・もやもや病：脳神経外科専門医へ紹介する

(表 6) エビデンスレベルの推奨度分類基準

1. エビデンスレベルの分類

- I システマティックレビュー/メタアナリシス
- II ランダム化比較試験
- III 非ランダム化比較試験(統計処理のある前後比較試験を含む)
- IV 分析疫学的研究(コホート研究や症例対照研究)
- V 記述研究(症例報告や症例集積研究)
- VI 専門委員会や専門家個人の意見

2. 推奨度の分類

- A 行うよう強く勧められる(レベル I, 良質のレベル II)
- B 行うよう勧められる(質の劣るレベル II, 良質のレベル III, 非常に良質なレベル IV)
- C1 行う事を考慮してもよいが, 十分な根拠なし(質の劣るレベル III, IV, 良質なレベル V, あるいはレベル VI)
- C2 根拠がないので勧められない(有効なエビデンスなし, あるいは無効のエビデンスあり)
- D 行わないように勧められる(無効あるいは有害であることを示す良質なエビデンスあり)

(表 7) Clinical question のまとめ

	推奨度	推奨文
CQ1	C1	希望があれば、レーザーを用いた治療を行ってもよいが、効果は一定ではなく、その治療回数についても確立されていない。
CQ2	B~C1	皮膚の神経線維腫に外科的治療は有効か？ 皮膚の神経線維腫が通常悪性化することはないが、治療を希望する患者に対して、整容的な観点ないし精神的苦痛を改善させるため、外科的切除が望ましい。
CQ3	C1~C2	びまん性神経線維腫に mTOR 阻害薬は有効か？ 増大傾向のあるびまん性神経線維腫に対して、mTOR 阻害薬による増大速度の低下が見られるが、非進行性びまん性神経線維腫に対する効果はなく、その長期的な有効性については不明である。
CQ4	C1	びまん性神経線維腫にイマチニブは有効か？ イマチニブにより腫瘍の部分的な縮小がみられたとの報告があるが、長期的な有効性については不明である。
CQ5	C2	悪性末梢神経鞘腫瘍(MPNST)にイマチニブは有効か？ MPNST に対するイマチニブの効果は証明されていない。
CQ6	C2	NF1 に合併した消化管間質腫瘍(GIST)にイマチニブは有効か？ NF1 に合併した GIST にイマチニブの効果は証明されていない。
CQ7	C2~D	NF1 の認知機能の改善にスタチン製剤は有効か？ NF1 の認知機能の改善にスタチン製剤の効果は証明されていない。
CQ8	B	NF1 に合併した注意欠如多動症(ADHD)にメチルフェニデートは有効か？ メチルフェニデートは ADHD の治療に一般的に用いられている治療薬であり、NF1 に合併した ADHD にも有効である。ただし、メチルフェニデートの使用に際しては ADHD に精通した専門医による治療が望ましい。
CQ9	B	NF1 に合併した視神経膠腫に化学療法は有効か？ 増大する腫瘍に対して白金製剤を中心とした化学療法が推奨される。しかしながら、長期的な有効性については不明である。
CQ10	C1	NF1 に合併した毛様細胞性星細胞腫に治療は必要か？ 急速な成長や明らかな神経学的悪化があれば、治療を考慮する。
CQ11	C1	NF1 に合併した拍動性眼球突出(骨欠損)に対する再建術は長期的に有効か？ チタンメッシュや人工骨を用いた再建術が行われているが、長期的な有用性については不明である。
CQ12	B	脛骨偽関節症に外科的治療は有効か？ 保存療法では骨癒合は期待できない。手術を行った場合、骨癒合率は70%以上で、骨癒合不全、再骨折、下肢長差、足関節変形などの問題も残されているが、日常生活動作の向上が期待できる。
CQ13	C1	NF1 の脊椎変形に外科的治療は有効か？ NF1 の脊椎変形は、専門施設でのフォロー、治療が必要な病態である。特に dystrophic type の変形は、装具による治療は困難であり、早期の脊椎矯正固定術を考慮する。 NF1 では、思春期特発性側彎症と比べ、偽関節、出血、術後の矯正損失などの合併症のリスクが高い。

神経線維腫症1型の中樞神経合併症を考慮した 長期マネジメント

研究分担者 松尾 宗明 佐賀大学小児科教授

研究要旨

わが国での神経線維腫症1型(NF1)の小児を対象とした中樞神経合併症の全国調査では、145名からの回答が得られ、知的障害13.2%、学習障害を含む広義の知的な問題のため特別支援の必要な患児は42.9%、注意欠如多動症(ADHD)は38.4%、自閉スペクトラム症(ASD)は20.2%と高率であった。それぞれの合併も多く、ADHDとASDの合併は18.9%、ASDと知的な問題の合併は16.2%、ADHDと知的な問題の合併は22.5%、3つの状態全ての合併は14.4%であった。

頭痛の訴えも多く、5歳以上の約半数49.6%で頭痛の訴えがあり、その約半数の25.2%で偏頭痛が疑われた。その他の中樞神経合併症は、てんかん13.2%、視神経膠腫7.6%、脳腫瘍3.4%、脳血管障害4.1%、水頭症1.4%であった。

知的な問題、発達障害は学校生活のみならず成人後においても就労など患者の社会生活に大きな影響を及ぼしてくる。

NF1患者では、少なくとも診断時と就学前に発達障害、認知機能についての評価を行い、必要な支援を受けられるようにすべきである。また、成人期においても就労などの社会的問題に対する評価、支援リソースの提供も重要である。

A. 研究目的

神経線維腫症1型(NF1)は、皮膚の多発性カフェ・オレ斑を特徴とする神経皮膚症候群でもっとも頻度の高い常染色体優性遺伝性疾患とされている。合併する中樞神経症状として知的障害、学習障害、てんかん、類もやもや病、視神経膠腫などが知られているが、近年、自閉症スペクトラム、注意欠如多動性障害、偏頭痛も高頻度で合併するとの報告が散見される。

今回我が国の小児NF1患者の中樞神経合併症の調査研究を行った。その結果をもとにNF1患者の長期マネジメントにおける留意点について考察したい。

B. 研究方法

一次調査

全国の主要な病院の小児科と小児神経科医に調査票を郵送し、3歳以上15歳以下の神経線維腫症1型患者の概数を把握し、調査研究への協力施設を募る。

二次調査

協力施設に対し二次調査票を郵送し、記入された調査票は患者さんから直接集計施設へ郵送していただき、結果の集計を行う。

主たる調査項目

患者の知的レベル、ADHD-RSのスコア、SRS2(対

人応答性尺度)のスコア、頭痛、偏頭痛の有無。知的レベルについては、保護者の申告した知能指数(IQ)で70未満のものと特別支援学校在籍者を狭義の知的障害とし、IQ71以上85未満または特別支援学級を利用している場合を、特別支援教育の必要な患児と分類した。

偏頭痛については、以下のものを3つとも満たせば確定例、2つを疑い例とした。

1. 持続時間1-2時間以上
2. ズキンズキンまたはガンガン
3. 吐き気を伴う または 過敏症状がある

その他の調査項目

視神経膠腫、脳血管異常、てんかんの有無
(倫理面への配慮)

調査研究については、佐賀大学臨床研究倫理委員会の承認を受けた。

C. 研究結果

一次調査は、1531通郵送し、そのうち661通(43.2%)の返信があった。3歳以上15歳以下のNF1患者数は、760名で内565名について二次調査票を郵送した。

二次調査票は、145通(25.7%)の回答があった。男性81名、女性63名(不明1名)。知的障害に関しては、128名の記載があり、128名中55名(42.9%)に知的障害または限局性学習症を認

めた。狭義の知的障害は17名(13.2%)、限局性学習症を主に含むと思われる特別支援の必要な患児は38名(29.7%)であった(図1)。

ADHD-RSでは、6歳以上の117名中45名(38.4%)が93パーセンタイル以上の値で、男女比は1.93:1であった(図2)。SRS-2では、144名中50名(34.9%)が60点以上で自閉症スペクトラム(ASD)傾向が疑われ、臨床的にASDに相当する76点以上は29名(20.2%)、男女比は1.49:1であった。(図3)。

知的障害、発達障害の併存も多く、ADHDとASDの合併は18.9%、ASDと知的な問題の合併は16.2%、ADHDと知的な問題の合併は22.5%、3つの状態全ての合併は14.4%であった(図4)。

頭痛は5歳以上の123名中61名(49.6%)で認め、性状などより偏頭痛が疑われる人は31名(25.2%;男21名、女10名)であった(図5)。その他の中枢神経合併症としては、てんかん24名(16.9%)、視神経膠腫11名(7.7%)、脳腫瘍5名(3.5%)、脳血管異常6名(4.2%)、水頭症2名などがみられた。

図1

限局性学習症を含む知的な問題

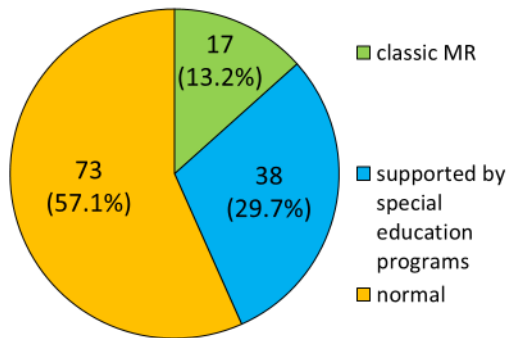


図2

ADHDの合併 (ADHD-RS>93%tile)

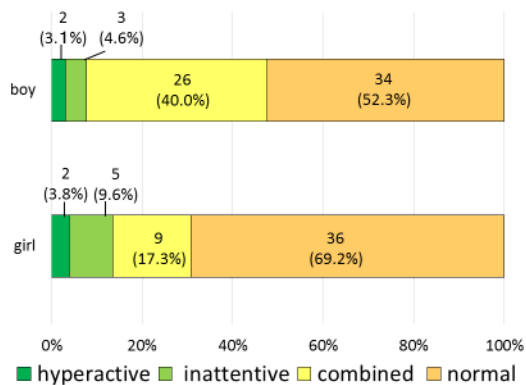


図3

対人応答尺度 (SRS-2) の得点分布

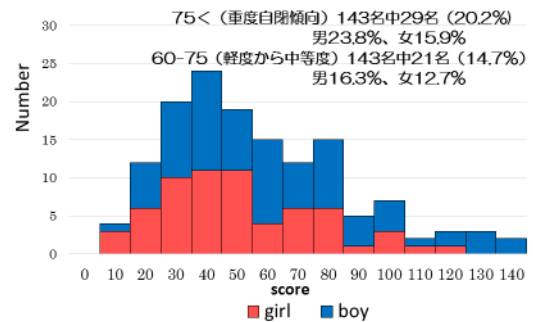


図4

発達障害の併存

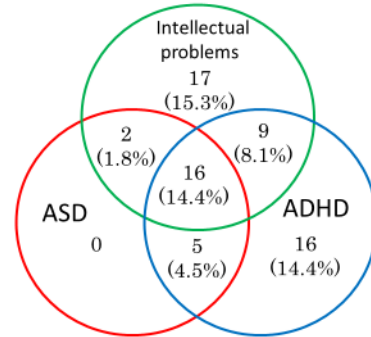
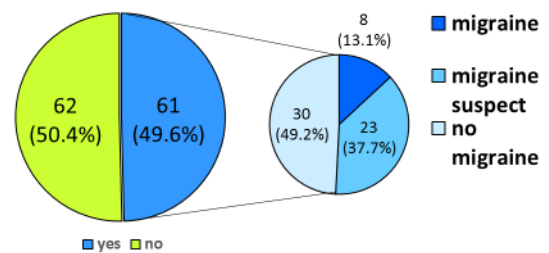


図5

頭痛、偏頭痛の合併



D. 考察

今回の調査は小児科医を対象としたこともあり、知的障害の頻度は欧米の従来の報告¹6.2%に比し高い傾向にあった。ADHDは、一般人口では3-12%、男女比3-4:1といわれているが、今回の調査では38.4%と高率で、男女比は1.9:1と一般人口に比し男女差が少なかった。頻度はオーストラリアの報告¹(38.3%)、UKの報告²(53.8%)とほぼ同等であった。

ASDの合併は一般人口では1%弱、男女比4:1といわれているが、本調査では20.2%と高率で、

男女比は1.5:1とADHD同様男女差が少なかった。UKの報告²では29.4%、ベルギーの報告³では32.9%で、今回の報告よりさらに高率であった。

一般小児での偏頭痛の合併は6-7%で、男女比は1:3と女兒に多い。一方、今回の調査では約半数に頭痛の合併があり、24.2%で偏頭痛の合併を認めた。10歳以上に限ると36.7%で、男女比は2:1で男児に多かった。文献的には、NF1での偏頭痛合併頻度はさらに高率で54-65%である^{4,5}。偏頭痛の合併頻度は、年齢とともに高くなることが知られているため、対象とする患者の年齢が低かったことが影響した可能性もある。

E. 結論

NF1では、ASD, ADHDをはじめとした発達障害を高率に合併する。発達障害は、学校生活のみでなく、就業などその後の社会生活に大きな影響を与える。したがって、全てのNF1患児は、就学前に小児科医（小児神経科医）による発達障害を含めた評価を受けるのが望ましいと考えられる。そして、評価に基づいた個別支援を必要に応じて行っていく必要がある。また、就業支援などを含めた社会的サポート、相談支援体制の充実も望まれる。

1. Hyman SL, Shores A, North KN. The nature and frequency of cognitive deficits in children with neurofibromatosis type 1. *Neurology*. 2005;65(7):1037-1044.
2. Garg S, Lehtonen A, Huson SM, et al. Autism and other psychiatric comorbidity in neurofibromatosis type 1: evidence from a population-based study. *Dev Med Child Neurol*. 2013;55(2):139-145.
3. Plasschaert E, Descheemaeker MJ, Van Eylen L, Noens I, Steyaert J, Legius E. Prevalence of Autism Spectrum Disorder symptoms in children with neurofibromatosis type 1. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2015;168B(1):72-80.
4. Afridi SK, Leschziner GD, Ferner RE. Prevalence and clinical presentation of headache in a National Neurofibromatosis 1 Service and impact on quality of life. *Am J Med Genet A*. 2015;167A(10):2282-2285.
5. Pinho RS, Fusão EF, Paschoal JK, et al. Migraine is frequent in children and adolescents with neurofibromatosis type 1. *Pediatr Int*. 2014;56(6):865-867

G. 研究発表

1. 論文発表

松尾宗明：神経線維腫症. 特集 慢性疾患児の一生を診る. 小児内科 48 : 1524-1526, 2016

2. 学会発表

(1) Hirabaru K, Matsuo M. Neurological co-morbidity in children with neurofibromatosis type 1 the 14th International Child Neurology Congress (ICNC2016) 2016.5.2 Amsterdam

(2) 平原恵子, 松尾宗明. 神経線維腫症1型の中樞神経合併症について. 第58回日本小児神経学会学術集会 2016.6.3東京 脳と発達 第48巻 S265

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

神経線維腫症I型（NF1）に伴う下腿偽関節に対する外科的治療の有効性

研究分担者 舟崎 裕記 東京慈恵会医科大学整形外科 准教授

研究要旨

神経線維腫症I型（NF1）に伴う下腿偽関節に外科的治療は有効か、のclinical question作成にあたり文献的考察を行った。現在、手術法は主に血管柄付骨移植術とイリザロフ法が用いられているが、全体的にみた骨癒合率は80%以上であった。しかし、その重症度が、骨癒合率のみならず、術後の再骨折率、下肢長差、足関節機能、疼痛の残存に大きく影響を及ぼしており、骨癒合が得られた後も日常生活動作に関する問題点は少なくない。また、近年では、骨形成タンパクや骨膜、骨髄移植なども試みられており、今後も骨癒合率の向上が予想される。

A. 研究目的

本研究の目的は、神経線維腫症I型（NF-1）に伴う下腿偽関節症（CPT）に対する外科的治療の有効性について文献的考察を行うことである。

B. 研究方法

文献検索はPubmed. を用い、key word「neurofibromatosis type1」and「Tibia」とした。

調査項目は、1. CPT中に占めるNF-1の割合とNF-1におけるCPTの発生率、2. 変形の特徴、3. 単純X線像による分類、4. 保存療法、予防手術の有効性、5. 手術の目的、術式、至適年齢6. 術式別にみた骨癒合率、7. 術後の合併症に伴う問題点、8. 近年、試みられている新しい治療法である。なお、本研究はヘルシンキ宣言に則り、十分な倫理的配慮のもと施行した。

C. 研究結果

1. NF-1における先天性下腿偽関節（CPT）の発生率
CPT中、NF-1が占める割合については、対象が300例以上で、NF-1の診断をNIH criteriaを用いているHefti Fらによると55%であった¹⁾。一方、NF-1におけるCPTの発生率は4%以下であった¹⁻³⁾。
2. 変形の特徴
生下時は、脛骨は下方で前外側に彎曲している。同時に腓骨の変形も伴うことが多い。乳幼児期になり、荷重歩行の開始に伴い彎曲部に負荷がかかり骨折を生じ、偽関節となることが多い。彎曲は末梢1/3に多く、片側性であることが多い。50%以上に腓骨の変形も伴う^{1,3,4)}。
3. 単純X線像による分類
Apoil分類⁵⁾、Boyd分類⁶⁾、Crawford分類⁷⁾などがあるが、Apoil分類、Crawford分類が用いられることが多い。Apoil分類は偽関節部が先細りとなるatrophic typeと仮骨形成がみられるhyper-

trophic typeからなる。一方、Crawford分類は、type I: 骨皮質の骨硬化像、type II: 内腔狭小、type III: 嚢胞形成（骨折前段階）、type IV: 偽関節に分類される。ただし、経過中にtypeが移行することがあることに注意が必要である。

4. 保存療法、予防手術の有効性

装具による骨折の予防は無効である⁸⁾。予防手術として、Ofluogluらは、平均年齢3.6歳の本症10例に対して、彎曲凹側にbypass strut graftingを施行し、長期装具を行ったところ、全例で骨折の予防が可能であったが、変形矯正のために4例に二期的手術を要したと報告している⁹⁾。

5. 手術の目的、術式、

手術の目的は骨癒合の獲得と良好なアライメントの獲得である。後者は、再骨折の防止、脚長差の補正、足関節の機能保持にも寄与する。また、これらは骨成長終了後まで維持されることが重要である。手術術式の原則は偽関節部に介在する線維性組織（hamartomas）の搔爬、骨移植、固定で構成されるが、その中で、骨移植法として血管柄付骨移植術、また、固定法としてイリザロフ法（外固定）と髄内釘が代表的である。なお、本邦での多施設共同研究では半数以上に血管柄付骨移植術が行われていた¹⁰⁾。手術至適年齢は、髄内釘はないが、イリザロフ法は5歳以上、血管柄付骨移植術は3.5~7.5歳とされている。

6. 術式別にみた骨癒合率

2013年Khanらのreview⁹⁾によると、症例数、骨成熟時における骨癒合率、切断に至った割合は、髄内釘: 53例、81%、17%、イリザロフ法: 23例、96%、0%、血管柄付骨移植術: 52例、98%、0%であり、Ohnishiら¹¹⁾が指摘しているように、イリザロフ法と血管柄付骨移植術が髄内釘より優っている。

7. 術後の合併症に伴う問題点

術後の共通の問題点として、骨癒合不全、再骨折、脚長差、疼痛の残存、足関節の機能障害がある。骨癒合不全により複数回手術が必要になる。また、骨癒合が得られてもその後の力学的負荷によって再骨折を生じる可能性があり、Apoil 分類の atrophic type では再骨折率は 47%とされている¹²⁾。これらの予後に影響を与える因子として、年齢、偽関節の高位、重症度、彎曲度があげられる。

8. 新しい治療法

骨移植の癒合率を向上させるために、Bone morphogenetic proteins (BMPs)¹³⁾、Induced membrane and spongy autologous graft¹⁴⁾、Periosteal grafts¹⁵⁾、Autologous and bone marrow grafts¹⁶⁾が試みられ、良好な短期成績が得られている。

D. 考察

CPTは処女歩行開始後に顕著化し、下腿の支持性が失われるために成長期の日常生活動作 (ADL) に著しい影響を及ぼす。治療目的は骨癒合の獲得だけでなく、再骨折の予防、脚長差の補正、また、末梢に生じることが多いことから良好な足関節のアライメントの獲得が重要である。とくに、低年齢で、彎曲度が強く、骨欠損が大きい重篤なものでは、骨成長終了後まで一期的手術のみでこれらを保持することは困難である。しかし、今回の結果から、NF1に伴うCPTに対する外科的手術ではイリザロフ法と血管付骨移植術の骨癒合率は90%以上得られており、骨癒合の獲得によって支持性が得られることはADL改善に大きく寄与すると考えられる。今回のreviewでの論文はいずれもevidence levelはVであり、高いものではないが、NF-1に伴うCRTに対する外科的手術は有効であると考えられた。

E. 結論

先天性脛骨偽関節症に対する手術療法は、合併症、術後の問題点も多いが、骨癒合の獲得によってADLの向上が得られる。

F. 文献

- 1) Hefti F, et al. Congenital pseudarthrosis of the tibia: history, etiology, classification, and epidemiologic data. J Pediatr Orthop B 9:11-5,2000.
- 2) Kjell VR et al.: Prevalence of neurofibromatosis type 1 in congenital pseudarthrosis of the tibia. Eur J Pediatr 175:1193-8,2016.
- 3) Crawford AH, Schorry EK. Neurofibromatosis update. J Pediatr Orthop 26:413-23,2006.
- 4) Pannier S. Congenital pseudarthrosis of the tibia. Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research 97:750-61,2011.
- 5) Apoil A. Congenital pseudarthrosis of the leg. 13 cases. Rev Chir Orthop. 56:120-38,1970.

- 6) Boyd HB. Pathology and natural history of congenital pseudarthrosis of the tibia. Clin Orthop 166: 5-13,1982.
- 7) Crawford Jr AH, et al. Osseous manifestations of neurofibromatosis in childhood. J Pediatr Orthop 72: 72-88, 1986.
- 8) Khan T et al. Controversies in the management of congenital pseudarthrosis of the tibia and fibula. J Bone Joint Surg.95-B:1027-34,2013.
- 9) Ofluoglu O, et al. Prophylactic bypass grafting and long-term bracing in the management of anterolateral bowing of the tibia and neurofibromatosis-1. J Bone Joint Surg (Am).90:2126-34,2008.
- 10) Toh S, et al. Combining free vascularized fibula graft and the Ilizarov external fixator: recent approaches to congenital pseudarthrosis of the tibia. J Reconstr Microsurg. 17: 497-508,2001.
- 11) Ohnishi I, et al. Treatment of congenital pseudarthrosis of the tibia: a multicenter study in Japan. J Pediatr Orthop 25:219-24,2005.
- 12) Cho TJ, et al. Biologic characteristics of fibrous hamartoma from congenital pseudarthrosis of the tibia associated with neurofibromatosis type 1. J Bone Joint Surg Am 90: 2835-44,2008.
- 13) Richards BS, et al. The use of rhBMP-2 for the treatment of congenital pseudarthrosis of the tibia: a case series. J Bone Joint Surg Am 92:177-85,2010.
- 14) Pelissier P, et al. Induced membranes secrete growth factors including vas-cular and osteoinductive factors and could stimulate bone regeneration. J Orthop Res 22:73-9,2004.
- 15) Thabet AM, et al. Periosteal grafting for congenital pseudarthrosis of the tibia: a preliminary report. Clin Orthop 466:2981-94, 2008.
- 16) Granchi D, et al. Biological basis for the use of autologous bone marrow stromal cells in the treatment of congenital pseudarthrosis of the tibia. Bone 46: 780-8,2010.

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

デジタル画像とソフトウェアを用いたNF1患者の 神経線維腫の重症度判定システムの構築に関する研究

研究分担者 今福信一 福岡大学医学部皮膚科学教室

研究要旨

2015年1月より改訂された神経線維腫症1型（NF1）の指定難病の診断基準の項に「1cm以上のものが概ね1000個以上、体の一部から全体数を推定して評価しても良い。」（D3）という記載がある。しかしながら日常臨床の中で、神経線維腫（NF）の数を計測することは容易ではなく、また診断者によって、数にばらつきが生じる可能性も危惧される。そこで我々は、インターネットを用いたNF1-severity index provider system (NF1-SIP)という自動計測システムを提案した。本システムは民間ソフトウェア会社と共同制作し、主に背部の臨床写真を用いて瞬時にNFの数を計測する。このシステムを利用することにより臨床医は、NFの数を正確に計測することが可能となり、また将来的に本システムが広く普及されれば、NF1の重症度を疫学的に調査する基盤データとなり得ると考えた。本研究では、平成27年度に検討を行い、運用する模擬のインターネットsiteについては、概ね確立できたが、NFの個数を測定する際の認識率、部位別頻度などについていくつか課題が残った。平成28年度では、これらの課題について追加検討を行い、結論として写真撮影の条件を整えれば、実用可能な程度まで認識率を上げることがわかった。

A. 研究目的

指定難病の申請には、神経線維腫（NF）の数を計測しなければならないが、煩雑で計測者によってばらつきが出る可能性がある。このような背景の下、我々はインターネットを用いた NF1-severity index provider system (NF1-SIP)という自動計測システムを提案した。本システムは民間ソフトウェア会社と共同制作し、背部の臨床写真を用いて瞬時に NF の数を計測する。すでに昨年までに実際の臨床写真を用いて検討を行い、模擬のインターネット site を作成し、概ね確立できたが、NF の個数を測定する際の認識率、部位別精度がどの程度なのかなど課題が残った。平成 28 年度では、これらの課題について追加検討を行う。

B. 研究方法

部位別認識率を検討するために NF1 患者の顔面 12 例と背部 13 例の臨床写真を用いた。すべての写真の NF を、目視で計測した。その後 NF1-SHP を用いて腫瘍の数を計測し、2 群の比較を行った。（倫理面への配慮）

実際の運用にはインターネットを用いることを提案するが、本研究ではインターネットを介さず NF1-SHP を使用し NF の数を測定する。また、公表する結果は、患者個人と連結不可能な数値のみで写真はなく、個人が同定されることや個人情報漏出することはない。

C. 研究結果

顔面症例は、目視と NF1SIP の計測に大きな差があった。背部症例は、目視と NF1SIP の計測が近似している症例が多かった。さらにこの背部の写真の中で近似していたものとそうでないものを解析し、条件について検討を行った。どちらの部位においても解像度の低い写真では、認識率が低下していた。

D. 考察

顔面は立体的構造をしており、凹凸により光が均一に当たらず、二値化に不適切な対象物であり NF1SHP で正確に計測できない部位であることがわかった。他、ピントが鼻に合うとその後ろの対象物は、解像度が低下し、ひいては認識率が下がる。髪の毛や衣類などは、反射により楕円形として誤って認知されることも明らかとなった。背部は顔面と異なり二次元的構造（面）であり、少し肩甲骨を引いた姿勢で周囲に衣類など入れず、余白を減らすという条件を整えると比較的正確に計測できた。ただし集簇している腫瘍は、1 つの塊として計測し計測数が若干少なくなる可能性がある。また皮膚が黒いと二値化が困難となり腫瘍が見つかりにくく、計測数が少なくなる可能性がある。

E. 結論

顔面は、NF1SIP を用いた測定対象部位として不適切であると考えた。背部については、条件を整えれば、比較的正確に計測できることがわかった。そのため今後、背部の腫瘍数より全体の NF の数が推測できるような疫学的研究が行われて、有意な結果が得られれば、本システムのみで全体のおおよその腫瘍数が予測可能となると考える。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Koga M, Yoshida Y, Imafuku S. : Nutritional, muscular, and metabolic characteristics in patients with neurofibromatosis type 1. J Dermatol. 43(7): 799-803, 2016
- 2) 今福信一：神経線維腫症 1 型患者の重症度判定に関する研究. 神経線維腫症候群に関する診療科横断的検討による科学的根拠に基づいた診療指針の確立 平成 27 年度総括・分担研究報告書：85-86, 2016
- 3) 古賀文二、吉田雄一、今福信一：神経線維腫症 1 型における BMI と血液生化学因子についての検討 日レ病会誌 7(1)：73-75, 2016

2. 学会発表

- 1) Monji Koga, Kiyoshi Fujioka, Hiroki Shimizu, Yoshiko Suzuki, Honoka Ihara, Yasunori Oga, Reiko Naito, Yoshitsugu Shibayama, Kotaro Ito, Shinichi Imafuku :Development and utility of an image analysis system that automatically counts the number of neurofibromas in patients with neurofibromatosis 1. 25th EADV congress, 2016(9月28日～10月2日)
- 2) 古賀文二、吉田雄一、今福信一：NF1 患者の神経線維腫の自動計数システムの構築（続報）. 神経線維腫症候群に関する診療科横断的検討による科学的根拠に基づいた診療指針の確立 研究班 班会議（12月9日）

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

神経線維腫症 2 型に対する治療指針の改定

分担研究者 齋藤 清 福島県立医科大学脳神経外科教授

研究要旨

神経線維腫症 2 型 (NF2) 治療の基本方針として、MRI で腫瘍の成長が確認できれば早期に各腫瘍を治療することを提案し、昨年度から今年度に全国脳神経外科学会研究会で周知するとともに意見を伺った。その結果、「早めに」では治療をしなければならぬ腫瘍が多くなりすぎるとの批判があった。そこで、昨年度に続いて全国各地で NF2 患者を多く診療している 9 大学の代表者にお集まりいただき治療指針の改定を検討し、MRI で腫瘍の成長が確認できれば「時期を逸しないように」各腫瘍を治療することとした。難病情報センターの診断・治療指針（医療従事者向け）は、2016 年 10 月に改定した。主な改定点は、「治療時期が遅れると手術が困難になることも多いため、時期を逸しないように治療を計画する」、「同一術野内に摘出可能な腫瘍があれば、後遺症が予測されない限りできるだけ摘出する」、「Bevacizumab 治療により神経線維腫症 II 型患者の約半数で腫瘍の縮小や有効聴力の改善が得られることが報告されている」などである。引き続き治療指針を普及し、前方視的に長期予後を調査が予定である。

A. 研究目的

神経線維腫症 2 型 (NF2) には中枢神経および末梢神経系に多数の神経鞘腫や髄膜腫が発生する。一昨年～昨年に行った全国臨床調査個人票の解析では、6 割程の患者は病状の悪化を自覚しており、特に手術などの治療後に症状の悪化が明らかであった。

そこで、治療の最適化として、MRI で腫瘍の成長が確認できれば早期に各腫瘍を治療することを基本的治療方針とし、今年度は、各関連学会での意見聴取、全国で NF2 を多く診療している施設の先生にお集まりいただいての検討会を経て、治療指針の改定を行うことを目的とした。

B. 研究方法

昨年度から今年度に、日本脳神経外科学会総会、脳腫瘍の外科学会、聴神経腫瘍研究会など、NF2 を治療する機会のある脳神経外科医が参加する全国学会研究会で、これまでの検討結果と治療指針案を周知するとともに、意見を伺った。

また、昨年度に続いて全国各地で NF2 患者を多く診療している大学の代表者にお集まりいただき、治療指針の改定を議論した。

C. 研究結果

C-1. 全国学会研究会での意見

提示した「MRI で腫瘍の成長が確認できれば早めに各腫瘍を治療する」という治療指針案に対して、「早めに」では治療をしなければならぬ腫瘍が多くなりすぎるとの批判があった。その他の反対意見はみられなかった。

C-2. 治療指針検討会

2016 年 9 月 30 日に、全国から 9 大学の先生にお集まりいただき、第三回 NF2 治療指針検討会議を行った。これまでの経緯、bevacizumab 治療医師主導治験の準備状況を報告し、新しい治療指針の改定案を議論して決定した。

C-3. 治療指針の改定

図のような治療方針を基本とした。まず、MRI で腫瘍の成長が確認できれば「時期を逸しないように」各腫瘍を治療する。アバスタチンについては、引き続き医師主導治験を計画しており、保険収載になるまでは用いることはできない。



難病情報センターの診断・治療指針（医療従事者向け）については、2016 年 10 月に改定を行った。改定点は以下の下線の部分である。

神経線維腫症Ⅱ型に伴う腫瘍に対する治療には、手術による摘出または定位放射線治療が行われる。神経線維腫症Ⅱ型に伴う腫瘍は大部分良性腫瘍で、成長が比較的速いこともあるが、殆ど成長しない腫瘍もある。一般的にMRIあるいはCTで腫瘍の成長が明らかな時、または腫瘍による症状が出現した時には摘出術を行う。

神経線維腫症Ⅱ型には腫瘍が多発するため、各腫瘍の治療が遅れる傾向がある。治療時期が遅れると手術が困難になることも多いため、時期を逸しないように治療を計画することが重要である。

手術に際して同一術野内に摘出可能な腫瘍があれば、後遺症が予測されない限りできるだけ摘出する。

Bevasizumab 治療により神経線維腫症Ⅱ型患者の約半数で腫瘍の縮小や有効聴力の改善が得られることが報告されているが、保険収載になっていない。

a. 聴神経神経鞘腫

聴神経鞘腫については左右の腫瘍サイズと残存聴力に応じて種々の病状が想定され、各病態に応じた治療方針が要求される。一般に、腫瘍が小さい内に手術すれば術後顔面神経麻痺の可能性は低く、聴力が温存できる可能性もあるが、大きな腫瘍の手術では聴力温存は困難で、術後顔面神経麻痺やその他の神経障害を合併することもある。治療時期を逸しないように治療を計画することが重要である。外科手術の他に、小さな腫瘍にはガンマーナイフなどの定位放射線治療も有効である

b. 三叉神経鞘腫

小さな無症状の腫瘍は、MRIを半年毎に繰り返し撮影し、腫瘍の成長を経過観察する。腫瘍による症状（顔面知覚低下、咬筋麻痺、三叉神経痛など）があるときや、増大する腫瘍には定位放射線治療または摘出術を行う。外科的に全摘出すれば再発の可能性は低いが、術後には顔面の知覚低下や咬筋の麻痺が後遺症として残りやすく、両側が障害されると経口摂取ができなくなる。腫瘍の成長が明らかであれば早めの治療がすすめられる。

c. 髄膜腫

MRIを半年毎に繰り返し撮影し、腫瘍の成長を経過観察する。腫瘍に圧迫された脳に脳浮腫が見られる場合や腫瘍の成長が明らかな場合には、摘出手術を検討する。脳神経症状がみられれば、摘出手術が必要である。できれば腫瘍を全摘出するが、脳神経や脳血管を巻き込んでいる場合には亜全摘出にとどめ、神経機能の温存を優先する。残存腫瘍には定位放射線治療を検討する。なお、同一術野内に複数の腫瘍が存在する場合には、後遺

症が予測されない限りできるだけ摘出する。

d. その他の腫瘍

聴神経や三叉神経以外の脳神経にも神経鞘腫が多発する。MRIで経過観察し、腫瘍の成長が明らかな場合には摘出手術を検討する。腫瘍を摘出すると、腫瘍の発生した神経は切断することになるので、神経機能が残っているときにはできれば経過観察する。顔面神経、舌咽神経、迷走神経など神経機能が障害されると日常生活に重大な障害が生じる神経の腫瘍には、定位放射線治療など早めの治療が必要である。

D. 考察

NF2の治療は困難で、手術を行えば何らかの機能を失いQOLを悪くすることが多い。必然的に治療が遅れ、治療が遅れることが治療をより困難にしている。過去の調査でも10年生存率が67%と不良であり、一昨年～昨年行った2009年～2013年登録の全国臨床調査個人票807名の解析でも、58%は症状の悪化を自覚しており、発症年齢が低いほど重症であった。

そこで今回の治療指針改定では、「時期を逸さないで」治療することを記載した。治療には現在は摘出手術と定位放射線治療がある。手術に関しては、早めに手術を行うことで後遺症の少ない腫瘍全摘出術が可能となる。一方で、多数回の手術が必要になること、聴神経腫瘍であれば術後に聴力障害が残ることなど課題も多い。

手術回数を少なくするために、特に髄膜腫については、同一術野内の腫瘍を可能な限り同時に摘出することも記載した。聴力を無くした後の人工内耳または聴性脳幹インプラントによる聴覚再建が一般的になれば、聴神経鞘腫の摘出術は行いやすくなる。これらの普及も今後の大きな課題と考えている。

三叉神経鞘腫については、摘出手術を行った場合に顔面知覚低下を後遺症として残す。両側に後遺症が残れば、口腔内の感覚障害のために摂食ができない。顔面神経鞘腫についても、摘出術後に両側顔面神経麻痺になれば食事が取れない。同様に舌咽神経鞘腫、迷走神経鞘腫では摘出手術後の後遺症が経口摂取を障害する。これらの腫瘍治療の第一選択は定位放射線治療と考えている。

今後は治療指針を普及するとともに、新しい治療指針が長期予後を改善するか、前方視的な調査が必要である。治療指針の普及のため、全国の脳神経外科でどの程度NF2治療が行われているか、まずは調査したい。また、bevacizumab治療や聴性脳幹インプラントの保険収載のために、引き続き活動を行う予定である。

E. 結論

NF2 治療の基本方針として、MRI で腫瘍の成長が確認できれば「時期を逸しないように」各腫瘍を治療することとし、治療指針を改定した。また、同一術野内に摘出可能な腫瘍があればできるだけ摘出する、三叉神経鞘腫、顔面神経鞘腫、舌咽神経鞘腫、迷走神経鞘腫などには定位放射線治療が第一選択である、Bevacizumab 治療により神経線維腫症 II 型患者の約半数で腫瘍の縮小や有効聴力の改善が得られることが報告されている、なども記載した。今後も前方視的な長期予後調査が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

齋藤 清. 神経線維腫症 2 型 (NF2) : 遺伝子医学 MOOK 別冊 最新遺伝性腫瘍・家族性腫瘍研究と遺伝子カウンセリング 三木義男 (編) . メディカルドゥ, 大阪, pp186-190, 2016

2. 学会発表

Sakuma J, Iwatate K, Ichikawa M, Sato T, Kishida Y, Oda K, Jinguji S, Fujii M, Saito K: Treatment of neurofibromatosis type 2 patients with analysis nationwide registry data in Japan. 5th Mt. Bandai & PPNC 2016, Phnom Penh, Cambodia, 4/7-10, 2016

Bakhit MS, Saito K, Sakuma J, Fujii M, Kishida Y, Iwami K, Oda K, Ichikawa M, Sato T, Waguri S, Watanabe S: Microarray gene expression profiling of skull base invasive meningiomas. World Skull Base 2016, Osaka, Japan, 6/14-17, 2016

Iwatate K, Saito K, Yokoo T, Iwatate E, Sakuma J,

Fujii M, Ichikawa M, Sato T, Kishida Y, Jinguji S: Evaluation of clinical factors of NF2 from nationwide registry data in Japan. World Skull Base 2016, Osaka, Japan, 6/14-17, 2016

Iijima A, Fujii M, Kuromi Y, Yamada M, Murakami Y, Jinguji S, Iwatate K, Sato T, Sakuma J, Saito K: One-stage removal of sphenoorbital, convexity and ventricular meningiomas in NF2. World Skull Base 2016, Osaka, Japan, 6/14-17, 2016

齋藤 清: 臨床調査個人票の解析と治療指針. 2016 年度神経線維腫症 2 型医療講演会&患者交流会, 東京, 4/22, 2016

齋藤 清、岩楯兼尚ら: 神経線維腫症 2 型に対する治療方針の提案. 第 25 回日本聴神経腫瘍研究会, 東京, 6/4, 2016

岩楯兼尚、齋藤 清ら: 神経線維腫症 2 型の現状: 臨床調査個人票の解析より. 第 25 回日本聴神経腫瘍研究会, 東京, 6/4, 2016

藤井正純、齋藤 清ら: 神経線維腫症 2 型の治療: 現状と課題. 第 21 回日本脳腫瘍の外科学会, 東京, 9/9-10, 2016

飯島綾子、齋藤 清ら: 残存機能の温存に勤めつつ複数の腫瘍を一期的に摘出した神経線維腫症 2 型患者の 1 例. 第 21 回日本脳腫瘍の外科学会, 東京, 9/9-10, 2016

G. 知的財産権の出願・登録状況 特になし。

結節性硬化症の診療に関する研究

研究分担者 水口 雅 東京大学大学院医学系研究科発達医科学教授

研究要旨

腎血管筋線維腫(angiomylipoma, 以下AML)は結節性硬化症(tuberous sclerosis complex, 以下TSC)患者の60~80%に発生する腫瘍で、しばしば患者の生命を脅かす。腎AMLの治療として従来から手術と動脈塞栓術が行われてきたが、その適応や効果は限られていた。近年、mTOR(mammalian target of rapamycin)阻害薬による化学療法が治療の選択肢に加わり、腎AMLの治療は大きく変貌した。この状況を踏まえ、日本でもTSCに伴う腎AMLの診療ガイドラインが策定された。

A. 研究目的

結節性硬化症(tuberous sclerosis complex, 以下TSC)は、全身のさまざまな臓器に、それぞれに特有な時期に腫瘍を発症しやすい常染色体優性遺伝の神経皮膚症候群である。従来はTSC全体に対する根本的な治療はなく、専ら個別の腫瘍や症状に対する対症療法が行われてきた。

しかし1993年以降、TSCの原因となる遺伝子変異や発症機序が次第に解明され、mTOR(mammalian target of rapamycin)阻害薬がさまざまな病態に有効である可能性が示された。2011年にはTSCに合併する腎腫瘍(血管筋脂肪腫angiomylipoma, 以下AML)と脳腫瘍(上衣下巨細胞性星細胞腫subependymal giant cell astrocytoma, 以下SEGA)に対してmTOR阻害薬everolimusが保険収載されるに至った。mTOR阻害薬の登場によりTSCの治療体系は大きく変化してきている。しかし、未だにmTOR阻害薬の長期的使用に関して多くの課題が残されている。こうした中、患者や医療者にとって有用な情報を提供するべく、腎AMLやSEGAのガイドラインの作成が強く望まれた。

本年度は腎AMLガイドラインの策定が完了し、発刊に至ったので、その経緯の概要を報告する。なお本報告書の内容は、ガイドラインの記載に忠実に沿うものとした。

B. 研究方法

TSCに伴う腎AML診療ガイドラインは日本泌尿器学会と日本結節性硬化症学会が共同して作成に取り組んだ。ガイドライン作成委員会のメンバーは表のとおりである。

本ガイドラインは「Minds診療ガイドライン作成の手引き2007」に基づいて作成した。委員が15のクリニカルクエスチョン(CQ)を作成し、文

献検索のためのキーワードを設定し、文献検索を行った。集められた文献に基づいて委員が推奨文と解説を執筆した。ガイドラインの公開に先立って、日本泌尿器学会のガイドライン委員会から推薦された外部委員による評価を受けた。

委員会メンバーは各所属施設における倫理委員会において必要な講習を受講し、倫理申請の手続きを行なった。

(倫理面への配慮)

本ガイドラインは社会貢献を目的として作成された。各委員個人と企業家との講演活動などを通じた利益相反は存在した。しかしガイドラインの記載内容は科学的根拠に基づくものであり、特定の団体や製品・技術などとの利害関係により影響を受けたものではない。ガイドラインの作成にあたっては、いかなる企業などからの支援も受けなかった。

C. 研究結果

ガイドラインの策定は2016年7月に終了した。「結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫診療ガイドライン」は2016年8月、出版物として公表された。また日本泌尿器学会のホームページに公開されることになった。

D. 考察

腎AMLはTSC患者の60~80%に生じる良性腫瘍である。その出現は幼児期からあり得るが、10歳代に急増し、20歳代に最も多い。TSCに合併するAMLは両側性、多発性に生じる例がほとんどである。小さいうちは無症状だが、径4cm以上になると側腹部の疼痛、腫瘍、血尿、高血圧などの症状が出現する。また径4cm以上になると腫瘍内の小動脈瘤が破裂して、後腹膜への大量出血を

生じる率が高まり、死亡に至る例も少なくない。

腎 AML が発見された場合、半年～1 年間隔で画像検査を繰り返してモニタリングする。超音波は簡便で良いが、詳細な評価には MRI や CT を用いる。治療として従来から腎動脈塞栓術と腎切除術（腎摘除術または部分切除術）が用いられてきた。大量出血による緊急事態では、止血を目的とした動脈塞栓術が試みられる。これが不可能な場合、または不成功に終わった場合は、救命のため最後の手段として腎切除術が行われる。出血の予防として腎動脈塞栓術を行う際の基準として、腫瘍の径が 4cm 以上、または 5mm 以上の動脈瘤の存在が推奨される。腎動脈塞栓術は経験と技術を必要とする。血管支配の状況によって腫瘍縮小効果の乏しい例もある。術直後は発熱と疼痛が多くの患者に見られる。短期的合併症として、膿瘍や胸水が数%の患者に生じる。長期的合併症として、周囲の正常腎組織の傷害による腎機能低下が少なくない。いっぽう腎 AML は SEGA と異なり両腎に多発するため、手術により根治する例はほとんどない。

近年、mTOR 阻害薬の導入により、緊急時を除く腎 AML 治療の腫瘍は mTOR 阻害薬を用いた化学療法にシフトした。第 3 相治験（二重盲検プラセボ対照ランダム化並行群間比較試験）では、投与開始後 24 週の時点で実薬 (everolimus) 群では対照群に比し有意な腫瘍縮小効果が確認された。症例による差はあるものの、平均的には開始後 2 月で腫瘍は数十%縮小し、6 月以降は横ばいになる例が多い。消失はしない。脂肪成分の多い AML は縮小率が小さい傾向がある。投与を続けていれば数年間にわたり縮んだ状態が続くが、投与を中止すると多くの例で再び増大する。腎 AML 以外の副次的な効果として、SEGA や顔面血管線維腫の縮小、肺 LAM の改善が観察された。副作用として、SEGA と同じものの他に非感染性の間質性肺臓炎が散見された。基本的に長期間の治療の継続が必要であるが、途中から薬の投与量を減らしたり、休薬期間を設けたりといった症例ごとにおける工夫が一部の施設で試みられている。

なお SEGA と異なり、腎 AML の治験の対象は 18 歳以上の患者に限られていたため、小児の腎 AML 患者における mTOR 阻害薬の有効性と安全性は、現時点でじゅうぶん確立されているとは言えない。その点を考慮するにしても、腎 AML の治療体系における mTOR 阻害薬の役割は大である。このような状況下において、腎 AML 診療ガイドラインが刊行されたことの意義は大きい。

E. 結論

日本泌尿器科学会と日本結節性硬化症学会の共同により、TSC に合併する腎血管筋脂肪腫の診

療ガイドラインが策定され、2016 年 8 月に発刊された。

F. 健康危険情報 なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Nguyen TQ, Saitoh M, Trinh HT, Doan NM, Mizuno Y, Seki M, Sato Y, Ogawa S, Mizuguchi M. Truncation and microdeletion of EVC/EVC2 with missense mutation of EFCAB7 in Ellis-van Creveld syndrome. *Congenital Anomalies* (Kyoto) 2016; 56(5): 209-216.

水口雅. 神経・筋疾患—神経皮膚症候群：結節性硬化症. 日本小児科学会（監修）国立成育医療研究センター小児慢性特定疾病情報室（編）小児慢性特定疾病 診断の手引き，診断と治療社，東京，2016，pp. 795-801.

水口雅. 小児慢性疾患の成人期移行の現状と問題点：移行期の問題と小児科学会の取り組み. *小児科臨床* 2016; 69(4): 489-494.

水口雅. 結節性硬化症—治療法の進歩—. *日本小児科学会雑誌* 2016; 120(4): 721-727.

水口雅. 結節性硬化症. 新島新一，山本仁，山内秀雄（編）こどもの神経疾患の診かた. 医学書院，東京，2016，pp. 210-214.

佐藤敦志，水口雅. 自閉症モデル動物. 日本結節性硬化症学会（編）結節性硬化症の診断と治療最前線. 診断と治療社，東京，2016，pp. 27-33.

水口雅. 全身症状と神経症状. 日本結節性硬化症学会（編）結節性硬化症の診断と治療最前線. 診断と治療社，東京，2016，pp. 54-60.

水口雅. 結節性硬化症のトータルケア. 五十嵐隆，尾内一信，清水俊明，岡明（監）小児科診療 UP-to-DATE, vol. 18. マルホ株式会社，大阪，2016，pp. 26-30.

水口雅. 結節性硬化症の疫学（総論）. 結節性硬化症の有病率はどれくらいか？ 日本泌尿器科学会，日本結節性硬化症学会（編）結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫診療ガイドライン. 金原出版，東京，2016，pp. 1-4.

2. 学会発表

水口雅：結節性硬化症、急性脳症. 第 9 回みやこ小児神経臨床懇話会、京都、2016 年 6 月 18 日

水口雅. 結節性硬化症診療の現在地. TSC Days Japan 2016, 東京, 2016 年 8 月 6 日

水口雅. 結節性硬化症診療の治療. TSC Joint Session in Okayama, 岡山, 2016 年 9 月 6 日

上田有里子，下田木の実，葛西真梨子，竹中暁，太田さやか，佐藤敦志，水口雅，岡明. 結節性硬化症を基礎疾患として有する急性脳症の 2 例. 第 65 回日本小児神経学会関東地方会，東京，2016

年 9 月 24 日

水口雅. 結節性硬化症の診断・治療ガイドライン. 結節性硬化症の神経症状の診断と治療. 第 4 回日本結節性硬化症学会学術総会, 大阪, 2016 年 11 月 12 日

佐藤敦志, 池田和隆, 水口雅. 本邦の病院小児科における TSC 患者の診療実態調査. 第 4 回日本結節性硬化症学会学術総会, 大阪, 2016 年 11 月 12 日

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
いずれもなし。

表. 診療ガイドライン作成委員

役位	氏名	所属
委員長	野々村祝夫	大阪大学泌尿器科
委員	大家 基嗣	慶應義塾大学泌尿器科
委員	篠原 信雄	北海道大学泌尿器科
委員	富田 善彦	新潟大学泌尿器科
委員	波多野孝史	JR東京総合病院泌尿器科
委員	堀江 重郎	順天堂大学泌尿器科
委員	桑鶴 良平	順天堂大学放射線科
委員	久保田雅也	国立成育医療研究センター 神経内科
委員	水口 雅	東京大学発達医科学
委員	樋之津史郎	岡山大学新医療開発センター
委員・事務取扱	植村 元秀	大阪大学泌尿器科

結節性硬化症の診断治療ガイドラインの作成に関する研究

研究分担者 金田 眞理 大阪大学医学部皮膚科

研究要旨

結節性硬化（TSC）は1990年代に原因遺伝子が、2000年代にはいって基礎的な病態が解明され、2010年頃からはその病態に基づいた新規の治療法が開発され、さらに、病態解明に伴ってmTORC1をターゲットとする新規の治療薬も使用可能となるなど、急速な変化を遂げている疾患の1つである。同時に、遺伝子検査をはじめとする最近の診断技術の進歩もあいまって、TSCの各臨床症状の程度や頻度に対する認識も変化してきた。これらの現状を鑑みて、2012年には、第2回のclinical consensus conferenceがWashington D. C. で開催され、国際的な診断基準の1つとして頻用されていた、Roachの診断基準が14年ぶりに改訂され、新規診断基準が批准された。同時に新規診断基準に基づいたガイドラインも報告された。本邦の診断基準やガイドラインは1998年の第1回のTSC Clinical Consensus Conference で批准された、いわゆるRoach（修正Gomez）の診断基準をもとにした診断基準およびガイドラインであった。従って、本邦における「結節性硬化症の診断基準および治療ガイドライン」も改訂が必要となった。そこで、本邦における各分野の専門家からなる、結節性硬化症の診断基準および治療ガイドライン改訂委員会を招集し、新規ガイドラインを基に、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、本邦における結節性硬化症の新規診断治療ガイドラインの作製を試みた。現在、日本皮膚科学会と結節性硬化症学会に承認申請中である。

A. 研究目的

日本においては、2001, 2002年に神経皮膚症候群研究班（厚生労働省科学研究費補助金。難治性疾患克服研究事業）から結節性硬化症を含む母斑症の治療指針、ガイドラインが、2008年に神経皮膚症候群研究班と、日本皮膚科学会から「結節性硬化症の診断基準および治療ガイドライン」が作成された²。いずれの診断基準やガイドラインも1998年の第1回のTSC Clinical Consensus Conference で批准された、いわゆるRoach（修正Gomez）の診断基準¹をもとにした診断基準およびガイドラインであった。従って、2012年の第2回TSC Clinical Consensus Conference で新規の診断基準とガイドライン³が批准される及んで、これら、本邦における「結節性硬化症の診断基準および治療ガイドライン」も改訂が必要となった。そこで、日本皮膚科学会より、診断基準とガイドライン改訂の承認と改訂のための改訂委員会の承認を取得し、本邦における各分野（小児神経、泌尿器、呼吸器、皮膚科、基礎）の専門家からなる、結節性硬化症の診断基準および診断治療ガイドライン改訂委員会を招集した。これらガイドライン改訂委員会で、2012年に批准された、新規ガイドラインを基に、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、本邦における結

節性硬化症の新規診断治療ガイドラインの作製を試みた。

B. 研究方法

まず、本邦における各分野（小児神経、泌尿器、呼吸器、皮膚科、基礎）の専門家からなる、結節性硬化症の診断基準および治療ガイドライン改訂委員会を招集し、本邦における以前のガイドラインと新規ガイドラインを基に、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、本邦における結節性硬化症の新規診断治療ガイドラインの作製を試みた。その上で、問題点をクリニカルクエストンとしてあげ、National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Guidelines に準じて、evidence に基づいた論文を参考として結論を導きだした。

C. 研究結果

結節性硬化症の診療ガイドラインの作製に関しては、日本結節性硬化症学会と日本皮膚科学会より、診断基準とガイドライン改訂の承認と改訂のための改訂委員会の承認は取得し（達成済み、平成27年8月）、エビデンスレベルのチェックを終え、委員会で審議を行い、診療ガイドライン（案）を完成した。これらガイドライン案に関しては、28年度11月に開催された結節硬化症学会で広く意見を問い、現在、日本皮膚科学会と結節性硬化

症学会に承認を申請中である。

D. 考察

今回新規診断基準、診断治療ガイドラインの作製を行ったが、mTORC1 阻害剤の使用開始からはまだ時間が短く、今後、より良い使用方法の報告や新規の副作用が出現する可能性もあり、今後データが積み重ねられ、議論されていくと考えられる。従って、今後の変化を迅速に取り入れて、ガイドラインの修正をこまめに行っていく必要があると考えられた。

E. 結論

本邦に特異的な、診断治療ガイドラインの作製を行った。

F 参考文献

1. 金田眞理 吉田雄一 他 結節精硬化症の診断基準・治療ガイドライン作成委員会 結節精硬化症の診断基準および治療ガイドライン 日皮会誌 : 118. 1667-1676. 2008
2. Roach ES, Gomez MR, Northrup H. *Tuberous sclerosis complex consensus conference: revised clinical diagnostic criteria*. J Child Neurol. 1998 Dec;13(12):624-8.
3. Northrup H, Krueger DA; International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. *Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference*. Pediatr Neurol. 2013 Oct;49(4):243-54.

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

Tanaka M, Hirata H, **Wataya-Kaneda M**, Yoshida M, Katayama I: Lymphangioliomyomatosis and multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia in Japanese patients with tuberous sclerosis complex. *Respir Investig*. 2016;54(1):8-13

Nishida T, Tsujimoto M, Takahashi T, Hirota S, Blay JY, **Wataya-Kaneda M**: Gastrointestinal stromal tumors in Japanese patients with neurofibromatosis type I. *J Gastroenterol*. 2016 ;51(6):571-8

Tanaka A, Ikinaga K, Kiyohara E, Tanemura A, **Wataya-Kaneda M**, Fujimura R, Mizui M, Isaka Y, Katayama I. Critical renal adverse event induced by nivolumab therapy in a stage IV melanoma patient. *J Dermatol*. 2016 in press.

Wataya-Kaneda M: Genetic Disorders with Dyshidrosis: Ectodermal Dysplasia, Incontinentia Pigmenti, Fabry Disease, and Congenital Insensitivity to Pain with Anhidrosis. *Curr Probl Dermatol*. 2016;51:42-9

Wataya-Kaneda M, Nakamura A, Tanaka M, Hayashi M, Matsumoto S, Yamamoto K, Katayama I. Efficacy and Safety of Topical Sirolimus Therapy for Facial Angiofibromas in the Tuberous Sclerosis Complex A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. 2017;153(1):39-48.

Iwanaga A, Okubo Y, Yozaki M, Koike Y, Kuwatsuka Y, Tomimura S, Yamamoto Y, Tamura H, Ikeda S, Maemura K, Tsuiki E, Kitaoka T, Endo Y, Mishima H, Yoshiura KI, Ogi T, Tanizaki H, **Wataya-Kaneda M**, Hattori T, Utani A: Analysis of clinical symptoms and ABCC6 mutations in 76 Japanese patients with pseudoxanthoma elasticum. *J Dermatol*. 2017 in press.

Mari Wataya-Kaneda, Uemura M, Fujita K, Hirata H, Osuga K, Kagitani-Shimono K, Nonomura N, on behalf of the Tuberous Sclerosis Complex Board members in Osaka University Hospital. *International journal of urology* 2017 in press.

Murakami Y, **Wataya-Kaneda M**, Iwatani Y, Kubota T, Nakano H, Katayama I: Novel mutation of OCRL1 in Lowe syndrome with multiple epidermal cysts. *J Dermatol* 2017. in press.

2. 学会発表

Wataya-Kaneda M, Nakamura A, Tanaka M, Katayama I: Topical sirolimus formulation was effective for a patient with Hypomelanosis of Ito. the 25th EADV (European Academy of Dermatology and Venereology) Vienna, Austria 2016.9.28-10.2

Kotobuki Y, Tanemura A, Arase N, Yang F, Yang L, **Wataya-Kaneda M**, Katayama I: Histopathological comparison with anti-PD-1 antibody-induced leukoderma, vitiligo and Rhododendol-induced leukoderma. *Vitiligo International Symposium Rome, Italia* 2016.12.2-3

Katayama I, Takahashi A, Yang F, Yang L, Arase N, Tanemura A, **Wataya-Kaneda M**: Mast cell activation promotes possible transient hypermelanosis of the perilesional skin in rhododendol induced- leukoderma. *Vitiligo International Symposium Rome, Italia* 2016.12.2-3

Yang F, Yang L, Tanemura A, **Wataya-Kaneda M**, katayama I: Dynamic visualization of dendritic cells

in the skin from patients with vitiligo or rhododendrol induced leukoderma . Vitiligo International Symposium Rome, Italia 2016.12.2-3

Tanemura A, Tanaka A, Yang F, Wataya-Kaneda M, katayama I, Oiso N : Disturbance of melanogenesis and melanosome transfer on the leukoderma lesion in extra-mammary paget's disease . Vitiligo International Symposium Rome, Italia 2016.12.2-3

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許出願
 - 1) 特許出願番号 2012-555873
 - 2) 特許出願番号 2014-131788
 - 3) PCT 出願中 出願番号:PCT/JP2012/052047
発明の名称:皮膚疾患を処置するための外用薬
およびその製造法 発明者:金田眞理、片山一朗、出願人:大阪大学、出願日:2012/1/30
 - 4) PCT 出願中 出願番号:PCT/JP2015/069081
発明の名称:発汗抑制剤 発明者:金田眞理、片山一朗、室田浩之、松井佐起 出願人:大阪大学、出願日 2015/6/25
 - 5) 特願 2015-059041 発明の名称:ラパマイシンおよびその誘導体を含有する神経線維腫症1型治療用外用剤 発明者:金田眞理、片山一朗、出願人:大阪大学、出願日:2015/3/23
 - 6) PCT 出願中 出願番号: PCT/2016/057330
発明の名称:びまん性神経線維腫用の外用薬
発明者:金田眞理、片山一朗、出願人:大阪大学、出願日:2016.3.9
 - 7) 特願 2016-048356 発明の名称:ファブリー病治療剤、外用鎮痛剤、および発汗増進剤
発明者:金田眞理、片山一朗、出願人:大阪大学、出願日:2016.3.11

結節性硬化症の診断基準及び治療ガイドライン

－ 改訂版 －

(案)

日本皮膚科学会

日本結節性硬化症学会

難治性疾患等政策研究事業：「神経皮膚症候群に関する診療科横断的検討による科学的根拠に基づいた診療指針の確立」班

ガイドライン改訂委員

委員会構成メンバー（50音順、敬称略）

金田	眞理	大阪大学皮膚科
瀬山	邦明	順天堂大学呼吸器内科
錦織	千佳子	神戸大学皮膚科
波多野	孝史	JR 東京総合病院泌尿器科
樋野	興夫	順天堂大学病理・腫瘍学
水口	雅	東京大学発達医科学

目次

ガイドライン作成の背景

定義・概念

疫学

遺伝子診断・治療ガイドライン

病変別の検査・治療ガイドライン

I. 心病変

A. 症状

1. 心横紋筋腫

II. 皮膚病変

A. 症状

1. 白斑 (hypomelanotic macule)
2. 顔面の血管線維腫 (Facial Angiofibroma)
3. 粒起革様皮、シャグリーンパッチ (Shagreen Patches)
4. 爪線維腫 (ungual fibromas, Koenen tumor)
5. 歯エナメル質の多発性小腔および口腔内線維腫
6. その他の皮膚病変

B. 鑑別診断

C. 検査・治療

III. 中枢神経症状

A. 症状

1. 皮質形成異常 (Cortical dysplasia)

B. 検査

C. 治療

2. てんかん

B. 検査

C. 治療

抗てんかん薬, 外科的治療 その他

3. TAND (TSC-associated neuropsychiatric disorders)

B. 検査

C. 治療

IV. 腎病変

A. 症状

1. AML(血管筋脂肪腫)
2. 腎細胞癌
3. 腎嚢胞

B. 検査

C. 治療

動脈塞栓術 手術療法 分子標的薬治療

V. 呼吸器病変

A. 症状

1. LAM (リンパ脈管筋腫症)
2. MMPH (multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia)
3. CCSTL (clear cell “sugar” tumor of the lung)

B. 検査

C. 治療

VI. 眼症病変

A. 症状

B. 検査

C. 治療

VII. 骨病変

VIII. 肝臓の腫瘍

IX. 消化管の病変

X. その他の病変

XI. 遺伝相談

結語

ガイドライン作成の背景

Tuberous sclerosis complex(結節性硬化症)は、1835年にPFO Rayerによる顔面の血管線維腫(Facial angiofibroma)の紹介¹、ついで、1862年のvon Recklinghausen、その後1880年のBournevilleによるてんかんを伴う知的障害者の3剖検例、³Pringleによるの先天性の脂腺種⁴の報告にはじまる、古くから知られた疾患で、その遺伝性に関しても、1935年にすでにGuntherとPenroseにより常染色体優性遺伝と報告されていた⁵。本症はこのように古くから知られた疾患ではあるが、その後50年以上にわたって殆ど進歩が認められなかった。1993年にEuropean Chromosome 16 Tuberous Sclerosis Consortiumによって16番の染色体上に結節性硬化症の遺伝子の一つTSC2遺伝子⁶が、1997年にvan Slegtenhorstらによって9番の染色体上にTSC1の遺伝子⁷があいついで同定され、更に2000年に入ってTSC1, TSC2の遺伝子産物Hamartin, TuberinがPI3K-Akt-mTOR (mammalian target of rapamycin)の系に関与する⁸⁻¹²ことがわかり、本症の解明が飛躍的に進んだ。本症は全身の過誤腫を特徴とし、皮膚における種々の母斑以外に脳、肺、心、腎、骨などのほぼ全身の臓器に多様な症状が認められる。しかも、症状は必ずしも本症に特異的ではなく、症状や程度にばらつきがある。古典的には、知能低下、てんかん発作及び顔面の血管線維腫を三主徴としてきたが、必ずしもこれらの頻度は高くなく、むしろ最近では、てんかんや発達遅滞を伴わない症例の認識されるケースが増加してきている。これらの変化をうけて、本邦では2001, 2002年に神経皮膚症候群研究班(厚生労働省科学研究費補助金。難治性疾患克服研究事業)から結節性硬化症を含む母斑症の治療指針、ガイドラインが^{13,14}、2008年に神経皮膚症候群研究班と、日本皮膚科学会から「結節性硬化症の診断基準および治療ガイドライン」が作成された¹⁵。いずれの診断基準も1998年の第1回のTSC Clinical Consensus Conferenceで批准されたいわゆるRoach(修正Gometz)の診断基準¹⁶をもとにした診断基準およびガイドラインであった。その後疾患の解明に伴い、2012年に第2回のTSC Clinical Consensus Conferenceが開催され、第1回で批准された診断基準の改訂がおこなわれ(新規診断基準)(表1)それに準じた診断治療ガイドライン(新規ガイドライン)^{17,18}が報告された。これらに伴い、本邦における「結節性硬化症の診断基準および治療ガイドライン」も改訂が必要となった。更にmTORC1阻害剤の登場に伴って治療ガイドラインの重要性が増し、新規ガイドラインの制定が急務となってきた。泌尿器科や小児神経科、脳外科、呼吸器内科などで、それぞれの分野に限ったmTORC1阻害薬の治療ガイドラインが制定されつつある。しかしながら、結節性硬化症全体としての総合的なガイドラインはいまだに存在しない。又前述の第2回のTSC Clinical Consensus Conferenceで推奨されている新規ガイドラインには、本邦の現状に適合しないものもある。そこで、本邦における各分野(小児神経、泌尿器、呼吸器、皮膚科、基礎)の専門家からなる、結節性硬化症の診断基準および治療ガイドライン改訂委員会を招集し、新規ガイドラインを基に、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、本邦における結節性硬化症の新規診断治療ガイ

ドラインの作製を試みた。その上で、問題点をクリニカルクエスチョンとしてあげ、National Compressive Cancer Network (NCCN) Clinical Guidelines に準じて、evidence に基づいた論文を参考として結論を導きだした。

定義・概念

結節性硬化症は全身の過誤腫を特徴とする遺伝性の全身性疾患で、原因遺伝子として、9番の染色体上に *TSC1* の遺伝子⁷が、16番の染色体上に *TSC2* 遺伝子⁶が同定されている。*TSC1*、*TSC2* 遺伝子産物である Hamartin-Tuberin 複合体が mTOR 抑制を介して、細胞増殖に関与しており、その結果 *TSC1* 遺伝子と *TSC2* 遺伝子の異常にともなって、皮膚のみならず、脳神経系、腎臓、肝臓、肺、消化管、骨などほぼ全身に過誤腫や白斑、精神発達遅滞や行動異常などの症状を呈する¹⁹。本症の症状には軽症から重症まで開きがあり、特異性も低い。*TSC1* 遺伝子と *TSC2* 遺伝子は全く異なった遺伝子であるが、現在のところ、臨床的に *TSC1*、*TSC2* を区別することはできない²⁰⁻²²。

疫学

TSC の海外における頻度は 6,000 人に 1 人である^{23,24}が、本邦における TSC の正確な頻度は、全国レベルの疫学調査の結果が無いため不明である。しかしながら、頻度に人種差が無い事や、山陰地方の調査では同様の頻度が報告されていることより、本邦においてもヨーロッパやアメリカ合衆国とほぼ同様の頻度と推察でき、本邦全体でおよそ 1 万 5 千人の患者がいると推定されている。

結節性硬化症は常染色体優性遺伝性の遺伝病であるが、60%近くが孤発例であり、家族例が明らかな症例は半数以下である。

本症の死因としては、腎不全等腎病変、脳腫瘍等中枢神経系病変、次いで心不全が高頻度に報告されている²⁵。しかしながら本疾患の死因は年齢によって異なり、10歳以上では腎病変が主な死因であるのに対し、10歳未満では、心血管系の異常（心臓の横紋筋腫 (Cardiac rhabdomyoma) による心不全）が主な死因になっている。また、10代の主な死因としては、脳腫瘍 (Subependymal Giant Cell Astrocytoma, SEGA) が特徴的である。さらに、40歳以上の死因では特に女性において腎病変と並んで肺の LAM が特徴的に増加する。また、てんかんが関与する死因は 40歳未満がほとんどである。。

遺伝子診断

結節性硬化症が疑われるが、臨床的に確定できない場合には、遺伝子検査または家族歴の精査が診断に結びつく可能性がある。ただし、結節性硬化症患者の10-25%では遺伝子検査を行っても変異を見つけることができないため、変異が見つからないからといって、TSCでないとはいえない。また遺伝子検査で変異が確認されても、症状を推測することはできない。遺伝子検査のメリット、デメリットをしっかりと把握した上で検査を受けるかどうかを決めることが必要である。

病変別の検査・治療ガイドライン

結節性硬化症は全身の過誤腫を特徴とするため、その病変も脳神経系、皮膚、腎、心、肺、骨、等ほぼ全身にわたる。

I. 心病変

A. 症状

1. **心横紋筋腫**はTSCでは胎児期、新生児期、乳幼児期に高頻度(患者の50%)に認められる。大多数の患者は心横紋筋腫があっても無症状であるが、少数の患者は心症状を呈し、新生児期、乳幼児期における死因となりうる²⁵⁾。が、腫瘍は成長とともに、縮小消退していく。

心横紋筋腫は胎生期に出現し出生時にもっとも大きくなる。従って、出生前超音波検査で心横紋筋腫が発見された場合、特に多発性の心横紋筋腫が認められた場合は、TSCに罹患しているリスク、出生後心症状が出現するリスクが高いため、経時的に胎児心エコーを行う。また、大部分は無症状であるが、腫瘍が心腔内に突出して血液の流れを閉塞する場合、心筋内の腫瘍が心筋の収縮を障害する場合、腫瘍が刺激伝導系を障害する場合に、心筋肥大、うっ血性心不全、不整脈、Wolf-Parkinson-White症候群などの症状を呈し、重篤な場合には、手術の対象となる例もありうる。心横紋筋腫のフォローとして、以下の項目を提案する。

- 小児、特に3歳未満の患児には心エコーと心電図の検査を行う。特に12誘導の心電図が推奨される。
- 小児の無症候性患者の場合は、成長とともに、腫瘍は縮小消退していくため、心横紋筋腫の退縮が認められるまで、1(～3)年ごとに心エコーの検査を行い心腫瘍の縮小をフォローすることが望ましい。
- 症状のある小児患者に対しては、より高頻度に、あるいはより高度な診断評価が必要となる可能性がある。
- 洞性頻脈、心室性頻脈、完全ブロック、異所性リズムなど、心筋内の腫瘍による伝導系の障害の為に起こったと思われる不整脈が認められる患者に対しては、高頻度に、高度な診断評価が必要となることが多い。
- 心症状のない成人患者には、心エコーは不必要である。心伝導障害が残っている患者

には心電図の検査は必須である。

II. 皮膚病変

皮膚症状は結節性硬化症の重要な症状の一つで、96%に何らかの皮膚症状が認められたとの報告もあり、また、容易に診断できるため、診断に有効である。新規診断基準においても皮膚症状に関しては以前の診断基準と根本的な違いはなく、数や大きさの規定が加わったり、表現が変わったものがほとんどである²⁶。皮膚症状のうち白斑は生下時あるいは出生後早期に出現するが、その他の症状は思春期以降に著明になることが多い。従って、年齢によっては結節性硬化症であっても特異的な皮疹が認められないことを知っておく必要がある。また、皮疹によって出現しやすい時期があり、出現時期が診断に重要であることも考えておく必要がある。例えば同じような散在性の多発性小白斑であっても乳児期や小児期に出現していたのであれば、結節性硬化症を考えるが、40歳50歳を過ぎて出現したのであれば老人性白斑を考える。また本症に特異的な皮疹はなく、頻度的には少なくとも、正常人にも認められるものがほとんどである。例えば1個か2個の白斑は本症の子供では18%-25%に認められるが正常の子供でも1.6%-4.7%には認められる。従って、親や関係者にこれらの情報を伝えて出現時期をチェックしておくことは正確な診断に重要である。通常、年1回フォローし、整容的問題や機能障害が生じた場合、悪性化が疑われる場合に治療の対象となる。

A. 症状

1. **白斑 (hypomelanotic macule)** 通常生下時から生後数年以内に出現し、その後数十年間はほとんど変化を認めないが、中年移行徐々に目立たなくなってくることもある。不明瞭な白斑(不完全脱色素斑)で、色の白いヒトでは目立ちにくい。そのような場合は woodlight を用いると判定しやすい。特に治療を有しない事が多い。

2. **顔面の血管線維腫 (Facial Angiofibroma)** 顔面の血管線維腫は5歳以上の結節性硬化症患者の80%以上に認められ、白斑と並んで本症に特異的な症状の一つである。乳幼児期初期には vascular spider 様の病変として認められ、3~4歳頃になって血管線維腫らしい形状を完成する。その後思春期頃より皮疹が著明になってくるとともに数も増加する。しかしながら老年期になってくると軽度の場合は目立たなくなってくることもある。若い子供の血管線維腫は診断的価値が高いが、思春期を過ぎてから発症した血管線維腫をみた場合は他の疾患を疑う必要がある。例えば MEN1 (multiple endocrine neoplasia type 1) がそのひとつである。MEN 1 の血管線維腫は、典型的な TSC の血管線維腫に比べて皮疹が著明でなく、鼻唇溝に固まる事は少ない。また、BHD (Birt-Hogg-Dube syndrome) も鑑別を要する疾患の1つである。BHD の患者に認められる顔の皮疹は、組織学的には本来は、fibrofolliculoma、もしくは trichodiscomas であるが、時に血管線維腫を生ずる事がある。

3. **粒起革様皮、シャグリンパッチ (Shagreen Patches)** 5歳以下の患者の25%に、5歳以

上の患者では50%の頻度で認められる。通常は思春期以降に出現する。背部、特に腰仙部、あるいは腹部に非対称性に好発する。時にイボ用のドーム型の小腫瘍が多発する事がある。典型的なシャグリンパッチを伴わない場合には家族性のコラーゲノーマや eruptive collagenoma、MEN1などとの鑑別が必要となる。線状のコラーゲノーマ(sclerotic Fibroma)を認める時には Cowden病との鑑別も必要となる。

4. 爪線維腫 (ungual fibromas, Koenen tumor) 遅発性の皮疹で、通常思春期以降に出現することが多く、徐々に増大する。30歳以上の結節性硬化症の患者の88%に認められるとの報告もある。爪囲、爪下、爪上に出現し、初期は爪溝としてのみ認められる事もある。爪下で出血した場合は爪の紅褐色点として認められる。

5. 歯エナメル質の多発性小腔および口腔内線維腫 口腔内の線維腫は特異性が低い為に小基準になっている。外傷を除くと新生児期に認められる事はまれである。歯肉の腫脹はフェニトインなどの抗てんかん薬の副作用として認められる為、注意が必要である。その他、パピローマや表皮の過形成、嚢腫、外骨腫などとの鑑別が必要である。従って、遅発性の口腔粘膜の丘疹や腫瘍は生検による検査が必要である。歯肉の丘疹、腫瘍は、MEN1, BHD, Cowden syndrome などその他の過誤腫性疾患でもしばしば認められる為に、他のTSCの症状の有無に注意する必要がある。歯エナメル質の多発性小腔 (dental enamel pit) は認めにくい場合は染色を行うとわかりやすい。3-6ヶ月に1度は歯や口腔内の検査を行うのが望ましい。顎骨に異常が認められる場合はパノラマ撮影を行って、外科的切除や搔爬を行う。

6. その他の皮膚病変 Foliiculocystic/collagen hamartomas は巨大なまれな腫瘍で、TSCに特異的であり、将来的には診断基準に組み入れられる可能性がある。Maxillofacial intraosseous fibroblastic lesions, 爪の red coments や溝も重要な所見である。TSCの患者ではしばしば若い時からの軟線維腫(skintag)や粉瘤の多発が認められる。また、1、2個のカフェオレ斑もしばしば認められる。しかしながら、いずれも健常人でも高頻度に認められる所見で、現時点ではTSCに特異的なものとは認められていない。

B. 鑑別診断

顔面の多発する丘疹が認められる場合に、Cowden症候群(trichilemmomas), Brook-Spieger症候群(trichoepithelioma), BHD (fibrofoliiculoma/trichodiscoma) との鑑別や一般的な汗管腫や痤瘡、多発性の discoid hamartoma などとの鑑別が必要になる。従ってTSCの臨床的診断が皮膚病変にかかっている場合は、生検が必要になる。成人であっても子供であっても診断に際しては、入念な皮膚病変の検査が推奨される。

C. 検査・治療

露光による顔面血管線維腫の増悪の可能性が示唆されており^{27,28}、白斑部は紫外線による害を

受けやすいので、日常生活においては遮光を心がける。本症の皮膚病変は急速に増大、増加が起こり、出血や痛みの原因となるだけでなく、社会生活の障害となる事があるため、患者ごとにきめ細かく経過観察を行って必要に応じて適切な治療を行う事が必要である。

口腔内のケアは特に小さな子供に重要である。できれば、生後半年以内に、少なくとも初診時には、口腔内の精査を行う事が望ましい。口腔内の清潔を保つ事が困難な子供の場合には3ヶ月ごとのチェックが必要である。また、顎骨の骨嚢腫の出現を早期に確認するために6～7歳頃までには一度は顎骨のパノラマ撮影を施行すべきである。

結節性硬化症の皮膚病変の現時点で認められている治療方法は外科的治療である²⁹。白斑は通常は治療の必要がないことが多いが、顔面の血管線維腫などの腫瘍性病変は、出血や刺激症状、痛み、機能障害あるいは整容的に問題になる場合は治療の対象となる。外科的治療は有効であるが、治療を行っても再発は避けられないし、瘢痕が残る可能性もある。通常、赤みが強く盛り上がり少ない顔面の血管線維腫を有する就学前の幼少児には赤みを減らす目的で、瘢痕や二次的色素脱失/沈着がおこりにくい、Pulsed-dye-laserを用いる³⁰。思春期後半の大きな血管線維腫に対しては、CO2レーザーを用いたレーザーアブレーションを行う³¹。通常は再発が起こるため、症状に合わせて種々の治療法を組み合わせることが多い。Pulsed-dye-laserに5-amino-levlic acid blue light photodynamic therapyの併用の報告もある³²。副作用を減らす目的で、abrasive fractional resurfacing, 血管レーザー、ピンポイントのelectrosurgelyの併用も有効である。その他、皮膚薄切減、切除術、切除植皮なども行われる。病変が高度で、桑の実状あるいはブドウの房状の局面を呈する場合は外科的手術治療が適応。下顎部や前額部、頭部に認められる結合組織成分が著明で、大きな局面を呈する、いわゆるFibrous forehead and scalp plaques/Forehead and scalp plaquesは、結合組織成分が多く、手術的治療が適応である。ただし、アブレーションや植皮術は全身麻酔と術後安静が不可欠となる。麻酔なしで行える外科的治療は冷凍凝固術のみである。

シロリムス（ラパマイシン）やエベロリムスなどのmTORC1阻害剤の内服薬が本症の治療薬として使用可能になってTSCの治療方法は大きく変わった。本邦では2012年にエベロリムスが成人の腎の血管筋脂肪腫に対して、また、成人と小児の外科手術ができない上衣下巨細胞性星細胞腫に対して、2014年にはシロリムスがLAMに対して承認された。腎や脳などのそれぞれの病変のために内服が必要な患者にとっては内服により皮膚病変も同時に軽快する。実際に、57%の顔面の血管線維腫、18%の白斑、そして29%の爪囲線維腫とシャグリンパッチが軽快したと報告されている³³。別のTSCの腎の血管筋脂肪腫の治療にエベロリムスを用いた臨床試験でもプラセボグループでは皮膚病変には全く変化が認められなかったが実薬グループでは26%に効果が認められた³⁴との報告があり、mTORC1阻害剤の全身投与は皮膚病変にも有効であることが示されている。しかしながらmTORC1の阻害剤は、使用中により病変の再燃がおこる事が知られており³⁵、それは皮膚の病変においても同様である。したがって、病変の軽快を維持するには、長期間

の投与が必要となってくる。しかしながら、現時点では、長期間の副作用に関するデータは不明で、長期投与による悪性腫瘍の発生頻度の増加の可能性や、耐性の出現の有無なども今後の問題である³⁶。現時点までの短期間の報告では、20%以上の患者で口内炎、ニキビ用皮疹、易感染性、胃炎、骨髄抑制（貧血や白血球減少症蛋白尿、関節痛、高脂血症、高コレステロール血症などが、女性では高頻度で月経不順が、時に間質性肺炎の出現など^{34,37-39}、の副作用が報告されている。mTORC1 阻害剤の全身投与は、皮膚病変に対する治療薬としては認められていないが、腎や肺などの他病変の治療薬として使用され、その場合は皮膚に対する効果も期待できるが、メリットとデメリットをよく考えることが必要である。また mTORC1 阻害剤は免疫要請剤で、易感染性、創傷治癒の遷延をおこすため、外科手術との併用には注意を要する³⁷。以上より現時点では、ケースバイケースで、各患者の状態に応じて、外科療法や mTORC1 阻害剤の全身投与などの治療法を選んでいく必要がある。

最近これらの mTORC1 阻害剤の全身投与における副作用を軽減する目的で、多くの研究者によって、シロリムスの外用薬の使用が検討された⁴⁰⁻⁴³。多くの症例報告や、小規模な臨床試験の結果から、これら外用薬は、顔面の血管線維腫の赤みを消退させ、腫瘤を平坦化し、時に完全に消退させ、特に、子供に有効であることが示された。今のところ、承認されたシロリムスの外用薬はないが、本邦においては 2015 年 3 月に終了した医師主導治験の結果⁴⁴が非常によく、現在製薬会社により、本外用薬の 3 相試験と長期試験が行われており、予定どおりであれば 2018 年 6 月頃には市販される予定である。

10 センチメートル以上の大きなシャグリンパッチは切除の希望も多く、通常何度かに分けて外科的切除の適応となる。

爪線維腫は、易出血性や機能障害で、日常生活に障害を及ぼす場合は外科的切除の対象となる。但し、切除してもすぐ再発してくる。

歯のエナメル質の欠如に対しては対してはう歯と同様に充填術を、口腔内線維腫の対しては口腔内の清浄と外科切除が必要となる。現時点では mTORC1 抑制剤の投与が口腔内病変に有効かどうかはわかっていない。下顎骨の線維化や腫瘍病変には、外科的切除が必要である。

Ⅲ. 中枢神経症状

精神神経学的症状は結節性硬化症の最も重要な症状の一つであり、かつては、てんかん発作と知的障害とが三主徴のうちの二症状であった。2012 年の Consensus Conference では 1. 腫瘍や皮質結節のような脳の構造に関するもの、2. てんかん、3. TAND (TSC-associated neuropsychiatric disorders, TSC に高頻度に認められる攻撃的な行動や、自閉症/自閉傾向、学習障害、その他の精神神経症状を総括した概念) という 3 つの概念に整理された。

A. 症状

1. 皮質形成異常 (Cortical dysplasia) は発生における神経細胞の移動異常の結果生じたも

のである。**皮質結節 (cortical tuber)** は大脳皮質に生じた病変であり、TSC 患者の 90% 近く認められる。**大脳白質放射状神経細胞移動線 (cerebral white matter radial migration lines)** は大脳白質に生じた病変である。皮質形成異常は難治性てんかんや発達障害と相関がある。**上衣下結節 (Subependymal nodule, SEN)** は側脳室や第 3 脳室壁に並んで見える小さな結節であり、TSC 患者の 80% に認められる。しばしば出生時、時に胎児期に認められる。一方、**上衣下巨細胞性星細胞腫 (subependymal giant cell astrocytoma, SEGA)** は TSC 患者の 5-15% に認められる腫瘍で、典型的には径が 1cm 以上で増大傾向があるものをさす。現時点では SEN から発生すると考えられている。モンロー孔の付近に認められることが多く、低悪性度の腫瘍であるが徐々に増大し、大きくなるとモンロー孔を閉塞して水頭症の原因になり、頭痛、嘔吐、乳頭浮腫などの頭蓋内圧亢進症状を呈する。通常は、幼小児期や思春期に増大し、20 才をすぎて増大することは稀である。

B. 検査

- TSC の疑いのある人は、前述の SEN, SEGA, 皮質形成異常などの有無を調べるために、年齢に関係なくいちどは MRI の検査を行うことが望ましい。MRI の検査ができない患者には、精度は落ちるが CT などでの検査を考慮してよい。
- 上衣下巨細胞性星細胞腫 (SEGA) の新規発症を早期に見つけ出す為には、25 歳まで脳 MRI 検査を 1~3 年ごとに行うことが望ましい。
- SEGA の疑われる場合、または脳室拡大を認める場合には、症状がなくてもより高頻度 (たとえば 6 ヶ月に 1 度の割合) に MRI 検査を行う。成人後も画像検査を行い、増大のないことを確認する必要がある。
- 30 歳をすぎた患者でも増大傾向があれば、経過観察が必要である。

C. 治療

症状がないが、増大する SEGA に対しては、**外科的切除**または **mTOR 阻害薬による薬物治療**などを考慮する。最適な治療法を選択する為には、各治療法の有害事象、費用、治療期間、TSC にともなう他の症状を他科と連携しながら正確に把握し、包括的かつ集約的に判断、決定すべきである。

急性に進行する症状を有する SEGA に対しては、**外科的切除**が必要となる。頭蓋内圧亢進症状の軽快の為に、脳脊髄液短絡術 (シャント) なども考慮する。

- 外科手術が現時点では、TSC に合併した SEGA の治療として、第一に考慮される。
 - ・ 症状を呈してから手術を行うと片麻痺や記憶障害などの合併症がしやすい。このためモンロー孔付近に生じ、径 0.5cm 以上で、ガドリニウムで増強され、増大傾

向がある場合、脳室の増大が認められる場合は症状がなくてもできるだけ早期に外科的切除を行うのが望ましいとの見解がある。

- ・ 完全切除ができた場合は予後が極めて良いが、一部残存した場合には再発の頻度が高い。手術は経験豊富な施設で行われることが望ましい。
- ・ SEGA が症状を呈する場合、初期には行動異常やてんかんの増悪であり、進行してから頭蓋内圧亢進症状が出現する場合があるので、注意を要する
- ガンマナイフによる治療は、効果や安全性が確立していないので標準的治療としての推奨はできない。
- 薬剤療法：目的は腫瘍の増大の停止あるいは縮小であり、完治は難しい。薬剤中止後、再増大がおこる可能性が高い。
 - ・ 現在エベロリムスが TSC に合併した SEGA の治療薬として承認されている。
 - ・ TSC に合併した SEGA の患者で、治療の必要があるが外科的切除が困難な患者、または全身麻酔など手術療法が禁忌である患者に対して行う。

なお薬剤療法により SEGA の縮小のみならず、てんかんや行動異常に治療効果を発揮する可能性が指摘されているが、現時点でこれらの症状に対する治療薬剤としては承認されていない。

症状のない SEGA のフォローの頻度、再発しやすい腫瘍の特徴やマーカーの検討、治療開始の時期、mTORC1 阻害剤と手術の使い分けや併用療法などに関しては、今後の検討が必要である。

2. てんかんは TSC 患者の 84%にみられ、患者の多くにおける初発症状である。生後 4~6 ヶ月頃に気づかれることが多い。多彩な発作を生じ、治療に抵抗性のことも多い。中でも**點頭てんかん (infantile spasms)** は TSC の患者の 65%以上に認められ、脳波でしばしばヒプスアリスミア (hypsarrhythmia) を示し、大部分が知的障害を伴う (**West 症候群**)。一般に、4 歳以下で高頻度に全身けいれん発作を生じた場合、治療に抵抗性の場合には知的障害を伴う確率が極めて高い。

B. 検査

- 點頭てんかんに代表される乳幼児期発症のてんかん発作は発達障害や知的障害を将来的に合併する可能性がきわめて高いため、できる限り早期に診断して治療を行う必要がある。
- 乳児期には點頭てんかんがおこりやすい。両親に點頭てんかんの発作がどのようなものであるかを良く知ってもらうことは、點頭てんかんの早期発見につながる可能性がある。
- 乳幼児期にてんかんを発症する可能性が予測される TSC 患者においては、生後 1 ヶ月までに、脳波の検査を行うことを考慮してよい。
- 症状は呈していないが脳波異常を呈する患者を乳児期に見つけ出し、予防的治療を行っ

た報告があるが、この治療方法の有用性は確立していない。TSC consensus conference の報告にはこのような様な場合、できれば生後6ヶ月までは1ヶ月に1回、その後症状がなければ、6~8週間おきに検査を行うのが望ましいと記載されているが、予防的治療がまだ十分なエビデンスがない以上、治療は発作が出現してからということになり、脳波を頻回にとる意義は乏しいので、脳波検査はTSCのてんかん発作の状態を観察しながら適宜行う。

- 小児のTSC患者では、てんかんの有無に関わらず、脳波検査を行うのが望ましい。
- 脳波異常があるTAND患者においては、24時間の持続的脳波検査を行うことが、軽度な発作の有無を確認するうえで有用であるとの意見があるが、この方法の有用性は確立していない。

C. 治療

これらの検査で異常が認められた患者の病状を早期に包括的に評価して、早期より集学的な治療を行うことが望ましい。実際の治療介入の時期についてのコンセンサスはないが、2歳未満の患者では臨床症状の有無にかかわらず脳波異常が認められれば治療を開始すべきとの意見がある。抗てんかん薬の選択は、対象となる患者の年齢や、点頭てんかん、焦点性発作など発作の種類によって異なる。

● 抗てんかん薬

◇ 結節性硬化症の点頭てんかん発作

- TSCに合併した点頭てんかんの第一選択薬として、国際的には **vigabatrin** が推奨されている。しかし vigabatrin は副作用として網膜障害による視野狭窄や視力障害を高率におこすので、十分な注意が必要である。Vigabatorin は本邦でも 2016 年 3 月に承認されたが、その使用には厳格な制限が課せられているため、TSC 患者の点頭てんかんであっても、現実には本剤を使用できない場合がありうる。
- **副腎皮質ホルモン (ACTH)** は、従来から点頭てんかん治療の第一選択薬として広く使用されてきた薬剤であり、TSC に合併した点頭てんかんの治療においても、その使用を検討する価値がある。なお、ACTH の有害事象として心横紋筋腫の増大による血行動態の悪化を生じた症例が報告されている。
- これら治療法が無効の場合は、**ケトン食**の適応も検討してよい。
- **外科的手術**が検討される場合もありうる。手術の成績は早期で、てんかん原性病変が局限しているうちの方が良好な傾向があるとされている。

◇ 結節性硬化症における点頭てんかん以外の発作/焦点発作

- TSC に合併した点頭てんかん以外の発作ないし焦点発作に対しては、てんかんの一般的

な治療方針にしたがい、発作型に応じた抗てんかん薬を選択して投与する。

- 薬物療法抵抗性の場合にはてんかん焦点切除術や遮断・離断術などの外科的手術を考慮する。
- 上記の手術も困難な場合は、ケトン食や迷走神経刺激術を考慮してよい。
- レノックス・ガストー症候群に対してはルフィナミドの投与も考慮される。

● 外科的治療

てんかんに対する外科的手術は薬剤療法で軽快が得られない*難治性てんかんに行われるべきである。

- * 通常2種類以上の抗てんかん薬を適切に併用しても軽快が得られない場合に難治性てんかんと判断する。

- 手術療法は、てんかん焦点が限局したものには焦点切除術が、限局した焦点がなくても発作減少効果を期待する場合には遮断・離断術を考慮しても良い。
- 多発性のてんかんに対して焦点切除術は、通常は禁忌である。しかしながら日常生活を著しく損なう場合は適応を考慮しても良い。
- 脳波、MRI、臨床症状より焦点がはっきりしない場合は、侵襲のある検査を行ってでもしっかりと検査をしてから適応や術式を決める必要がある。
- 年少のTSC患者で、てんかん発作の抑制のみならず神経学的発達をも視野に入れた外科的手術の適応に関しては、熟慮が必要である。手術を施行する場合には、TSCの専門知識と経験のあるてんかんセンターなどの専門施設で行うことが理想的である。

● その他

- 迷走神経刺激療法に関するデータは、まだ少ない。しかし本治療は多くの患者で有効性が認められていることから、抗てんかん薬抵抗性の患者において適応を考慮してよい。ケトン食との併用も可能である。
- mTORC1阻害薬の焦点性てんかん発作に対する有効性も報告されており、最近、海外の一部の国ではてんかん発作に対する治療薬として使用が承認された。

3. TAND

B. 検査

- 結節性硬化症関連神経精神症状（TAND）の合併について、少なくとも年1回、受診の際に評価を行うことが望ましい。

- TAND を評価する際は、できるだけ乳幼児期から成人期に至る発達の各時期において、包括的に実施することが望ましい。
- 患者の行動に突然の変化が認められた場合は、精神神経病変のみならず、SEGA、てんかん発作、腎疾患など TSC に伴う他の病変や症状の出現、増悪の可能性も含めて、迅速に全身の検索を行う必要がある。

C. 治療

- 個々の患者の TAND 像はさまざまで、問題となる障害（自閉症スペクトラム障害、注意欠如多動性障害、不安障害など）ごとにそれぞれの臨床ガイドライン/臨床評価尺度等に基づいて診断、治療を行っていかなければならない。従って、常に患者ごとに個別の教育・支援プログラムを構築する必要がある。

IV. 腎病変

TSC の 60～80%が腎病変を有する⁴⁵⁻⁴⁸。血管筋脂肪腫（Angiomyolipoma AML）と嚢腫、腎細胞癌が代表的である。

1. TSC-AML は孤発性の AML とは異なり、両側多発性に発生する⁴⁷。AML の頻度は加齢とともに増加し、成人では 60～80%に達する^{46,47}。その出現は幼児期に始まることもあるが、10代で急激に頻度が増加する。その大きさは10代から増加し、20代でピークを迎えることが多い。肝臓など腎以外の臓器にも認められる。通常脂肪を含むのが血管筋脂肪腫の特徴であるが、本症では脂肪の少ない血管筋脂肪腫も認められる。そのような場合は epitheloid angiomyolipoma や malignant epitheloid angiomyolipoma との鑑別が必要である。
2. 腎細胞癌は 2～4%に見られ、孤発性の腎細胞癌よりも若年で発生する傾向にある^{47,49,50}。
3. 腎嚢胞は 20～50%にみられる。単発性の腎嚢胞は TSC1, TSC2 いずれにも認められるが、特に多発性の腎嚢胞は TSC2 遺伝子に隣接する polycystic kidney 遺伝子 (*PKD1*) の関与も考えられている。また健常人においても、年齢が長じるに従って腎嚢胞ができる事があり、特異性が低い為に、新規の診断基準では小基準になっている。

A. 症状

1. **AML** は腫瘍径の増大とともに側腹部痛、腫瘤触知、肉眼的血尿、血圧上昇などの症状が出現するが、多くの場合は無症状である。そのため AML が巨大化してから発見されることもある⁵¹。腎細胞癌、腎嚢胞も多くの場合無症状である⁵¹⁻⁵³

AML は 10 歳代後半から 20 歳代前半にかけて急激に増大することがある⁴⁷。それに伴い腫瘍から出血しショック状態を呈することもある。患者は激痛を訴え、急速に貧血が進行し、血圧の低下を認める。また尿路に出血した場合は強血尿となり、膀胱コアグラタンポナーデを呈することも

ある。これらを認めた場合、直ちに造影 CT を施行し診断を確定させ、そのうえで緊急経皮的動脈塞栓術 (TAE) や緊急手術を行う必要がある⁵⁴。

2. **腎細胞癌**、腎嚢胞も多くの場合無症状である。

3. **腎嚢胞** **単発性**の腎嚢胞は多くの場合無症状であるが、*PKD1* の関与が考えられる様な多発性の腎嚢胞の場合は、小児期に発症し、増大に伴い若年時に腎機能障害および高血圧の原因となるので注意を要する。

B. 検査

- TSC に対しては定期的に MRI や US を行い AML および腎嚢胞の個数、大きさを評価する¹⁷。発達遅滞等で MRI が施行できない場合は CT あるいは US を施行する⁵⁵。
- 画像検査は両側腎に病変を認めない場合もしくはごく小さな病変の場合 1~2 年に 1 回、明らかな病変を有する場合半年~1 年に 1 回の画像検査が推奨される^{48,54}。腎のモニタリングは小児期から開始し、成人になっても長期にかつ継続的に施行すべきである^{47,56}。
- 血液検査は少なくとも年に 1 回行い腎機能の評価する⁵⁷。腎機能は血清クレアチニンや eGFR で評価するが、血清シスタチン C も有用である⁵⁸。加えて血圧も測定し高血圧の有無を評価する¹⁶。結節性硬化症の腎腫瘍は通常良性腫瘍であるが、時に腫瘍が増大してきたときに、その一部より悪性腫瘍が出現することがある。多くは血管筋脂肪腫と混在し両側、多中心性、多発性の事が多い。従って、脂肪成分の乏しい AML でかつ腫瘍増大速度が速い場合、腎細胞癌の可能性を考え造影 CT もしくは腎生検を考慮する⁵⁹。
- AML や嚢腫は腎以外の臓器にも高頻度に認められるため、MRI 検査でできれば、腎以外の肝臓や膵臓等腹部の腫瘍のチェックもしておく。
- 腎血管筋脂肪腫に対する TAE の適応や、破裂の危険性などの精査には造影 CT が不可欠である。

C. 治療

治療の目的および治療介入の指標

腎病変に対する治療の目的は腎機能の保持、AML の破裂の予防、増大の抑制である⁶¹。治療介入の指標として、有症状の場合は治療開始の絶対適応である⁶²⁻⁶⁹。無症状の場合は腫瘍径やその増大傾向、腫瘍内動脈瘤の有無に基づき予防的な治療介入の必要性を検討する⁷⁰⁻⁷³。

● 動脈塞栓術

- 予防的 TAE は腫瘍や動脈瘤の大きさ、それらの増大傾向の有無などを総合的に判断して適応を決定する。一般的に 4cm 以上の AML、5mm 以上の動脈瘤がある場合には予防的 TAE が推奨される^{48,52}。しかし TSC-AML のまとまった検討報告が認められず、今後

の研究成果が待たれる⁷²。TAEは低侵襲であり、簡便かつ繰り返し施行できるため、TSC-AMLの局所治療として有用である。

- AMLが破裂した場合、緊急TAEを行うことが推奨される⁶⁹。血行動態が不安定な場合や破裂による腎障害が強い場合は、止血を優先させ、腫瘍縮小のための塞栓は後日施行する。

● 手術療法

- 手術は動脈塞栓術で止血が不可能な場合、症状の寛解が認められない場合、悪性腫瘍との鑑別が困難な場合、巨大なAMLで腹部圧迫症状が高度の場合に推奨される^{73,75}。腎機能温存のため腎全摘術を極力避け、腎部分切除術が選択されることが多い。
- 悪性腫瘍に対しては、外科的療法が必要である。

* 治療方針の決定には、腫瘍増大傾向の有無や、直径5mm以上の動脈の有無、選択的塞栓術が可能かどうかなど腎の血管筋脂肪腫の状態以外に、治療が必要なLAMの有無、行動異常や発達遅滞の有無など、患者の他の症状も考慮する必要がある。従って泌尿器科、腎臓内科、呼吸器内科、放射線科、小児神経科、皮膚科、脳外科などの関連診療科と連携して行う必要がある。TSC-AMLはSporadic-AMLと違いTAE後の再発率も高いが、両側性、多発性のことが多く、できる限り侵襲の少ない治療法を選択すべきである。

● 分子標的薬治療

EXIST-2試験においてTSC-AMLに対するエベロリムスの有用性が示された³⁴。この試験では、長径3cm以上のAMLを有する患者を対象に行われた。これを受けて2012年に開催されたInternational Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conferenceでは長径3cm以上の無症状のAMLに対してエベロリムスが第1選択薬として推奨されている⁵⁴。しかし「長径3cm以上」の理論的根拠はなく、TSC-AMLに対するエベロリムスの適応を明確に設定することは困難である。我が国においては両側にAMLが多発し、それぞれのAMLが増大し、長径4cm以上もしくは腫瘍内動脈瘤5mm以上が、エベロリムスの一般的な適応と考えられている⁶¹。

* エベロリムスの有害事象として口内炎、不規則月経および嘔吐、下痢、腹痛、食思不振等の消化器系の有害事象が高率に出現する^{61,76,77}。そのほとんどはグレード1,2の軽微なものである。エベロリムス治療開始後6ヵ月間はほぼ全例に有害事象が認められる。その後治療を継続すると有害事象が発現率は徐々に低下する^{61,76}。間質性肺炎の発現率は2~6%と低率である^{61,76}。しかし重篤化することがあり細心の注意が必要である⁷⁷。

- * 高血圧患者に対する降圧療法にはレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系阻害薬が第一選択薬となるが、mTOR 阻害薬による治療を行う場合はアンジオテンシン変換酵素阻害薬の処方避ける

◇ 腎血管筋脂肪腫の診断・治療に関しては、“結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫診療ガイドライン：日本泌尿器科学会、日本結節性硬化症学会編 金原出版株式会社”を参照していただきたい。

V. 呼吸器病変

本症に特徴的なのは1. LAM (lymphangiomyomatosis, リンパ脈管筋腫症)と2. multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia (MMPH))および3. clear cell “sugar” tumor of the lung (CCSTL)である。

A. 症状

1. LAM(リンパ脈管筋腫症) は平滑筋様の細胞 (LAM 細胞) が肺の間質に浸潤するためにおこってくる間質性肺疾患で、40 歳以上の結節性硬化症患者の主な死因のひとつであり、進行性で予後不良である。LAM の診断は、① 病理組織学的に確定された場合、もしくは② European Respiratory Society (ERS) の HRCT による LAM の診断基準に合致する場合、③ 腹腔胸腔内の血管筋脂肪腫あるいは乳び胸水、腹水を認める場合に行う。S-LAM (sporadic LAM) の患者においても約 1/3 の患者が腎の血管筋脂肪腫を有している。従って、結節性硬化症の診断基準においては、LAM と血管筋脂肪腫はそれぞれ独立した大症状となっているが、診断においては、同一で異なった大症状とは考えず、結節性硬化症の診断には LAM と血管筋脂肪腫以外の大症状 1 つ、もしくは、2 つ以上の小症状が必要である。TSC-LAM の発生頻度は、S-LAM より高いと推測されている (本邦患者数は 2,000-6,000 人) が、信頼できる疫学調査結果はない。しかし、20 歳以上の女性の結節性硬化症患者に限れば、後述するように LAM は従来言われていたより高頻度に認められると認識されるようになった。一方、S-LAM は、2-5/1,000,000 の頻度とされる。通常、LAM の発症年齢は 30~35 歳頃で、繰り返す気胸と徐々に進行する呼吸困難が特徴的な症状で、肺病変、呼吸機能は進行性で経年的に悪化する。但し、その進行速度は個人差が大きい。特に労作時呼吸困難を伴う患者では悪化傾向が強いとされる。TSC-LAM は頻度は高いが軽症例が多く、時に繰り返す気胸で発症することもあるが、通常殆ど無症状である。よほど進行しないと、単純胸部 X 線では異常が認められない。しかし、急速に嚢胞性変化が進行する例も報告されているため、注意が必要である。最も早期に変化が認められるのは、HRCT と精密肺機能検査である。HRCT では本症女性患者の 30-40%に TSC-LAM の像が認められる。最近の報告では罹患率は年齢とともに増加し、40 歳迄に 80%の女性患者が LAM に罹患するとも言われている。男性患者においても 10-12%に CT 上で LAM を疑う嚢胞性の病変が認められるが、症状を呈する事は極めてまれである。
2. MMPH は II 型肺胞上皮細胞の過形成が肺内に瀰慢性におこってくる状態で、肺の HRCT 検査でしばしば認められる。MMPH は本症の 60%以上に認められ、男女差はない。また LAM の有無にも関

係しない。特に治療は要しないが、前癌状態と考えられる atypical adenomatous hyperplasia (AAH)、粟粒結核や転移性腫瘍等との鑑別が難しいこともあり、注意を要する⁷⁸⁻⁸⁰。組織学的にはLAMと違ってcytokeratin, surfactant proteins A/Bで染色され、HMB45, alpha-smooth muscle actinやhormonal receptorsでの染色は認められない。

3. **CCSTL**はまれな良性間葉系腫瘍で組織学的にはLAMと同様に、perivascular epitheloid cells (PEComa)に属する。

MMPHやCCSTLはTSC患者のCT検査でしばしば認められるが結節性硬化症との関係ははっきりしておらず、診断基準にははいていない。sporadic LAM (S-LAM)と異なりTSC-LAMではしばしばMMPHの合併が認められ、鑑別に役立つかもしれない。

☆ LAMの診断基準に関してはリンパ脈管筋腫症 lymphangiomyomatosis (LAM) 診断基準 (日本呼吸器科学会雑誌 46:425-427, 2008)あるいは、難病のホームページのリンパ脈管筋腫症 (<http://www.nanbyou.or.jp/entry/339>)を参照していただきたい。

B. 検査

- 18歳以上のTSC患者では、自覚症状がなくても精密肺機能検査、6分間歩行テストおよびHRCTをスクリーニング的に施行し、肺HRCTで境界明瞭な薄壁を有する嚢胞(径数mm~1cm大が多い)が両肺野にびまん性に散在する特徴的画像所見の有無、また、精密肺機能検査ではFEV₁、FEV₁/FVC、DL_{CO}の低下の有無を経過観察する^{81,82}。
- 呼吸器症状もなく肺嚢胞が認められなかった場合は、5-10年毎にHRCTを撮影する。呼吸器症状はないが肺嚢胞が認められた場合は、2-3年に一度程度のHRCTと年1回の肺機能検査や6分間歩行を行いLAMの進行のペースを判断する。肺嚢胞が多く進行した症例では、治療方針を決定するため3-6ヶ月毎のこれらの検査の評価が必要な場合もある。
- 血清中のvascular endothelial growth factor D (VEGF-D)の測定はLAMの診断や予後の推測に役立つ可能性がある。
- 特に労作時呼吸困難を伴う患者は、肺の嚢胞化および肺機能障害が進行している場合が多いので、労作時呼吸困難を認める症例では、速やかに呼吸器内科の専門医と相談し、年齢、妊娠の希望の有無などを考慮して、治療を検討する。
- 患者に喫煙やエストロゲン(経口避妊薬など)がLAMの進行に悪影響を与える事を若年者や成人女性にカウンセリングする。
- 妊娠・出産は、妊娠に伴う生理的負荷に耐えうる十分な心肺機能があることが前提であるが、必ずしも禁忌ではない。妊娠中にLAMが進行する可能性、妊娠中の気胸や乳び胸水の発生、などのリスク等を説明した上で、患者の意向も加味して慎重に判断する。産科医との緊密な診療連携も必要である。

C. 治療

- 本邦において2014年7月に、mTOR阻害薬であるシロリムスが薬事承認された。最近発表されたATS/JRS合同コンセンサスガイドライン⁸³では、異常な肺機能（FEV₁<70%predと定義）、あるいは肺機能が低下し続けているLAM患者には、経過観察するよりmTOR阻害薬を投与することが推奨されている。シロリムス治療のゴールは、進行性に呼吸機能が低下する症例において、肺機能を安定化させてさらなる進行を抑制し、QOLを改善することである。LAMの治癒をもたらす治療ではないことを認識する必要がある。基本的には長期投与となるため、薬剤性肺障害、感染症、口内炎、皮疹、卵巣機能障害など多岐にわたる副作用への対応が必要であり、適切な医療体制のもとでの使用が推奨される。
- 乳び胸水や腹水、リンパ浮腫には、脂肪制限食、生活指導、利尿剤などの内科的治療で管理可能な場合があるが、これらでは管理困難な場合にはシロリムス投与が選択肢となる。ATS/JRS合同コンセンサスガイドライン^{a)}でも、侵襲的治療（間歇的な経皮的穿刺やドレーン留置）を行う前にシロリムス治療を行うことが提案されている。
- 閉塞性換気障害の顕著な症例では、慢性閉塞性肺疾患（COPD）での投与法に準じて、長時間作用性抗コリン薬（LAMA）の吸入、長時間作用性β₂刺激薬（LABA）の吸入、貼付薬および徐放性テオフィリン製剤など作用機序の異なる薬剤の単独あるいは併用投与で、気管支拡張療法を行う。
- 本症の発症と進行には女性ホルモンの関与が推測されるため、ホルモン療法が考慮されてきたが、有用性を示す科学的エビデンス（例えば、ランダム化比較試験）が乏しい。そのためATS/JRS合同コンセンサスガイドラインでも、推奨はされていない。ただし、特定の subgroup のLAM患者、例えば閉経前の患者で生理サイクルにより変動するような症状（気胸あるいは息切れ）を示す患者、には有益かもしれない、とされている。
- LAMは気胸を発症することが多い。気胸を起こした場合は、通常気胸治療方針に準じて治療を行う。但し、LAMは気胸を反復することが多いため、気胸治療とともに再発防止策を講じる必要がある。胸膜癒着術は、再発防止を目指して行われる事が多いが、不完全・不規則な胸膜癒着を生じ、高度の拘束性換気障害に陥る症例が経験されるので注意を要する。酸化セルロースメッシュを使用した全肺胸膜カッピング術（TPC）は、胸膜癒着を起こさずにLAMの気胸再発を予防できるため有用である⁸⁴。実施可能な施設では、再発を繰り返すLAM症例に推奨される治療である。
- 腎血管筋脂肪腫では、症状や出血のリスクに際して、泌尿器科、腎臓内科などの関連診療科と連携のうえ腎動脈塞栓術またはmTOR阻害薬投与を検討する。
- 結節性硬化症では血管筋脂肪腫に対してmTOR阻害薬であるエベロリムスが承認されているため、TSC-LAMに合併した血管筋脂肪腫の治療ではエベロリムスが処方可能である。
- 肺病変の進行により呼吸不全に至った症例では呼吸リハビリテーションと在宅酸素療法がCOPDなどの他疾患と同様に検討される。
- 末期呼吸不全に対して肺移植が適応となる。移植肺にLAMが再発し得ることが知られているが、それを理由に肺移植適応疾患から除外されることはない。

VI. 眼症病変

A. 症状

約 50%の患者に、網膜や視神経の過誤腫が認められる。大部分は石灰化していくが、まれに増大し、網膜剥離や硝子体出血の原因になる。過誤腫が黄斑部にかかった場合は視力障害を生じることもあるが、通常は無症状のことが多い。

B. 検査

- 診断時に検査をされていない場合は、少なくとも診断確定時には眼科の専門医で検査を受ける事が望ましい。
- できれば年1回の検査が望ましい。
- ビガバトリンを使用している場合は3ヶ月に1度の検査が必要とされるが、発達障害が著明であったり乳幼児の患者の場合は正確な検査データを得る事も困難な場合があり、検査の間隔が開くのはやむ終えないと考える。
- 視力、視野障害が生じた場合は、脳腫瘍のために乳頭浮腫や視神経の萎縮を起こした可能性も高く、速やかに眼科や脳外科の専門医を受診すべきである。

C. 治療

- 光凝固 や脳腫瘍の手術的治療が必要となる。

VII. 骨病変

骨病変は本症ではしばしば出現し、通常症状を伴わない **1. 骨の硬化**が認められる。頭蓋骨、脊椎、骨盤にはしばしば骨硬化像が認められ、osteoma や osteoblastoma の転移とまちがえらえる事もあり、注意を要する。手や足の骨、特に、中手骨や中足骨では、周囲に骨の新生を伴った、**2. 囊腫様**の病変が認められる。

経過観察のみで治療は要しない事が多い。

VIII. 肝臓の腫瘍

1. **血管筋脂肪腫**や 2. **血管腫**が多い。肝臓の血管筋脂肪腫は本症患者の 10-25%に認められるが、新規診断基準では2つ以上の血管筋脂肪腫の中に含まれる。

その他、肝腺腫などを認める。いずれも自覚症状は認めない。診断確定の為に針生検等は出血を引き起こす危険性がある為、安易に施行すべきではない。外科的処置が必要となることは少ない。

IX. 消化管の病変

大腸の壁の一部が肥厚し、内腔の狭窄をおこしたり、直腸の過誤腫性の線維腫性ポリープが認

められる事があるが、頻度も特異性も低いため、新規診断基準では独立した項としては外されて、腎以外の過誤腫として扱われている。

重篤な場合は外科的治療の対象となる。

X. その他の病変

副腎の血管筋脂肪腫や甲状腺の乳頭状腺腫、下垂体や膵臓、生殖腺の過誤腫の報告があるが、頻度が低く、症状を呈する事がすくないので、診断基準には入っていない。さらに神経内分泌腫瘍の発生率が結節性硬化症では通常よりすこし高いという報告もあるが、今後更なる調査が必要であると思われる。その他、脾臓や子宮に過誤腫を認めることがあるが、通常フォローのみで十分な場合が多い。

XI. 遺伝相談

本症は常染色体優性遺伝性疾患であるので、本人が罹患している場合は子供に遺伝する確率は50%である。原因遺伝子が同定されているが、原因遺伝子が大きく、2つあり、さらにホットスポットがないため、解析が困難であり、患者の約60～80%しか遺伝子の変異が検出できない。また、遺伝子の変異が確定されても、臨床症状や予後を予測する事が困難な為、現時点では結節性硬化症の診断には臨床症状が重要である。

結語

結節性硬化症は全身の疾患であり、症状も程度も様々である。最近の診断技術の進歩に伴い従来なら見逃されてきたであろう、軽症の患者がはじめて皮膚科で診断を受けたり、検診でLAMや血管筋脂肪腫を指摘されて呼吸器内科や泌尿器科を紹介される場合もめずらしくない。本症の患者を診断した場合には必ず、他の症状の有無や程度を検索し、必要に応じて他科との連携診療が必要である事を肝に銘じておくべきである。

また、軽症の患者が増加するに従って、次世代への遺伝が問題になってくる。原因遺伝子や病態解明は、加速度的に進んでいるが、現時点では病因遺伝子が同定されても必ずしも症状診断にはならないこと、又治療法がないこと、遺伝子診断にはデメリットを伴う場合があることを忘れてはならない。

分子標的薬であるmTOR阻害剤(シロリムス、エベロリムス)が本症の種々の症状に対して承認され、治療方法が大きく進歩し、他科との連携治療も重要性をましてきた。しかしながら、これら治療薬の歴史は浅く、今後適応や禁忌も変化していく可能性がある。さらに新規の治療法の出現も期待でき、これらの社会事情に伴って、今後このガイドラインも改訂が重ねられていくべき

である。

参考文献

1. Rayer PFO. Traite theorique et pratique des maladies de la peau. 2nd ed. Paris: JB baillier; 1835
2. von Recklinghausen F. Ein herz von einem neugebotene welches mehrere theils nach aussen, theils nach den hohlein prominirende tumoren(myomen) trug. Monatschr Geburtsheilkd. 1862; 20: 1-2.
3. Bourneville D. Scleroce tubereuse des circonvolution cerebrales idiotie et epilepsie hemiplegique. Arch. de neural. 1880;1 : 81-91.
4. Pringle jj. A case of congenital adenoma sebaceum. Br J Dermatol. 1890; 2 : 1-14.
5. Gunther M, Penrose LS. The genetics of epiloia, J Genet. 1935; 31:413-430.
6. The European chromosome 16 Tuberous Sclerosis Consortium: Identification and characterization of tuberous sclerosis gene on chromosome 16. *Cell* 75:1305-1315, 1993
7. Van Slegtenhorst M, Hoogt R, Hermans C, et al: Identification of The Tuberous Sclerosis Gene *TSC1* on Chromosome 9q34. *Science* 277:805-809, 1997
8. Tapon N, Ito N, Dickson BJ et al. The Drosophila tuberous sclerosis complex gene homologs restrict cell growth and cell proliferation. *Cell*. 2001;105:345-355
9. Potter CJ, Huang He, Xu T. Drosophila TSC1 functions with TSC2 to antagonize insulin Signaling regulating cell growth, cell proliferation, and organ size. *Cell*. 2001;105:357-368.
10. Tee AR, Manning BD, Roux PP et al. Tuberous sclerosis complex gene products, Tuberin and Hamartin, control mTOR signaling by acting as a GTPase-activating protein complex toward Rheb. *Curr Biol*; 13: 1259-68, 2003.
11. Inoki K, Li Y, Xu T et al. Rheb GTPase is a direct target of TSC2 GAP activity and regulates mTOR signaling. *Genes Dev*; 17: 1829-34, 2003.
12. Tee AR, Rana Anjum, J Blenis. Inactivation of tuberous sclerosis complex-1 and -2 gene products occurs by phosphoinositide 3-kinase/akt-dependent and -independent phosphorylation of tuberin. *J Biol Chem* , 278: 37288-37296, 2003..
13. 大塚藤男他：ガイドライン、神経皮膚症候群（母斑症）における遺伝子解析研究とこれを応用した診療に関するガイドライン（案） 結節性硬化症、厚生科学研究特定疾患対策研究事業（神経皮膚症候群の新しい治療法の開発と治療指針作製に関する研究）平成 12 年度研究報告書、東京、87-92, 2001
14. 大塚藤男他：治療指針、結節性硬化症、厚生科学研究特定疾患対策研究事業（神経皮膚症候群の新しい治療法の開発と治療指針作製に関する研究）平成 13 年度研究報告書、東京、79, 2002

15. 結節性硬化症の診断基準及び治療ガイドライン作製委員会 金田眞理、吉田雄一、久保田由美子、土田哲也、松永佳代子、中川秀己、新村真人、大塚藤雄、中山樹一郎 結節性硬化症の診断基準及び治療ガイドライン 日本皮膚科学会雑誌：118(9), 1667-1676, 2008
16. Roach ES, Gomez MR, Northrup H. Tuberosus sclerosis complex consensus conference: revised clinical diagnostic criteria. *Journal of child neurology* 13: 624-628, 1998.
17. Krueger DA, Northrup H.: Tuberosus sclerosis complex surveillance and management: recommendation of the 2012 international tuberous sclerosis complex consensus conference. *Pediatric Neurology* 2013;48:255-265.
18. Northrup H, Krueger DA; International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendation of the 2012 international Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol.* 2013 Oct;49(4):243-54. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.08.001.
PMID: 24053982
19. Kwiatkowski J.D, Whittemore H.V. and Thiele A.E.. Tuberous sclerosis complex. WILLY-BLACKWELL Press; 2010.
20. Johns AC, Daniells CE, Snell RG, et al: Molecular genetic and phenotypic analysis reveals differences between TSC1 and TSC2 associated familial and sporadic tuberous sclerosis. *Hum Mol Genet* 12: 2155-2161, 1997
21. Jones AC, Shyamsundar MM, Thomas MW, et al: Comprehensive Mutation analysis of TSC1 and TSC2- and phenotypic correlation in 150 families with tuberous sclerosis. *Am J Hum genet* 64:1305-1315, 1999
22. van Slegtenhorst M, Verhoef S, Tempelaars A et al: Mutational spectrum of the TSC1 gene in a cohort of 225 tuberous sclerosis complex patients:no evidence for genotype-phenotype correlation. *J Med Genet* 36:285-289, 1999
23. Callaghan F, Shiell A, Osborne J, Martyn C. Prevalence of tuberous sclerosis estimated by capture-recapture analysis. *Lancet.* 1998;352: 318-319.
24. Sampson J, Scahill S, Stephenson J, Mann L, Connor J. Genetic aspects of tuberous sclerosis in the west of Scotland. *J Med Genet.* 1989;26: 28-31
25. Shepherd CW, Gomez MR, Lie JTCrowson CS. Cause of death in patients with tuberous sclerosis. *Mayo Clin Proc.* 1991;66:792-796
33. Roach ES, Gomez MR, Northrup H. Tuberosus sclerosis complex consensus conference: revised clinical diagnostic criteria. *Journal of child neurology* 13: 624-628, 1998.

26. Joyce M. C. Teng, MD, PhD; Edward W. Cowen, MD, MHS; Mari Wataya-Kaneda, MD, PhD; Elizabeth S. Gosnell, DMD; Patricia M. Witman, MD; Adelaide A. Hebert, MD; Greg Mlynarczyk, DDS; Keyoumars Soltani, MD; Thomas N. Darling, MD, PhD Dermatologic and Dental Aspects of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Statements *JAMA Dermatol.* 2014 Oct;150(10):1095-101. doi: 10.1001/jamadermatol.2014.938.PMID: 25029267
27. Yvonne Chekaluk¹, Joel Moss³, David J. Kwiatkowski^{1,*} and Thomas N. Darling² Darling TN, Moss J, Mausner M. Dermatologic manifestations of tuberous sclerosis complex. In: Kwiatkowski DJ, Whittmore VH, Thiele EA, eds. *Tuberous Sclerosis Complex: Genes, Clinical Features, and Therapeutics*. Weinheim, Germany: WILEY-VCH Verlag GmbH & Co KGaA; 2010:285-309.
28. Magdalena E. Tyburczy, {, Ji-an Wang, {, Shaowei Li, Rajesh Thangapazham, Sun exposure causes somatic second-hit mutations and angiofibroma development in tuberous sclerosis complex *Human Molecular Genetics*, 2014, Vol. 23, No. 8 2023-2029 doi:10.1093/hmg/ddt597 Advance Access published on November 23, 2013
29. Papadavid E, Markey A, Bellaney G, Walker NP. Carbon dioxide and pulsed dye laser treatment of angiofibromas in 29 patients with tuberous sclerosis. *Br J Dermatol.* 2002;147(2):337-342.
30. Belmar P, Boixeda P, Baniandr. s O, Fernandez-Lorente M, Arrazola JM. Long-term follow up of angiofibromas treated with CO2 laser in 23 patients with tuberous sclerosis [in Spanish]. *Actas Dermosifiliogr.* 2005;96(8):498-503.
31. Weinberger CH, Endrizzi B, Hook KP, Lee PK. Treatment of angiofibromas of tuberous sclerosis with 5-aminolevulinic acid blue light photodynamic therapy followed by immediate pulsed dye laser. *Dermatol Surg.* 2009;35(11):1849-1851.
32. Weiss ET, Geronemus RG. New technique using combined pulsed dye laser and fractional resurfacing for treating facial angiofibromas in tuberous sclerosis. *Lasers Surg Med.* 2010;42(5):357-360.
33. Dabora SL, Franz DN, Ashwal S, et al. Multicenter phase 2 trial of sirolimus for tuberous sclerosis. *PLoS One.* 2011;6(9):e23379.
34. iBissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, et al. Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangiomyomatosis (EXIST-2): a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2013; 381: 817-24.
35. Pallet N, Legendre C. Adverse events associated with mTOR inhibitors. *Expert Opin Drug Saf.* 2013;12(2):177-186.

36. Curatolo P, Moavero R. mTOR inhibitors in tuberous sclerosis complex. *Curr Neuropharmacol*. 2012;10(4):404-415.
37. Nashan B, Citterio F. Wound healing complications and the use of mammalian target of rapamycin inhibitors in kidney transplantation: a critical review of the literature. *Transplantation*. 2012;94(6):547-561.
38. Franz DN, Belousova E, Sparagana S, et al. Efficacy and safety of everolimus for subependymal giant cell astrocytomas associated with tuberous sclerosis complex (EXIST-1). *Lancet*. 2013;381 (9861):125-132.
39. Pallet N, Legendre C. Adverse events associated with mTOR inhibitors. *Expert Opin Drug Saf*. 2013;12(2):177-186.
40. Haemel AK, O' Brian AL, Teng JM. Topical rapamycin: a novel approach to facial angiofibromas in tuberous sclerosis. *Arch Dermatol*. 2010;146(7):715-718.
41. M. Wataya-Kaneda M, Tanaka M, Nakamura A, Matsumoto S, Katayama I. A topical combination of rapamycin and tacrolimus for the treatment of angiofibroma due to tuberous sclerosis complex (TSC): a pilot study of nine Japanese patients with TSC of different disease severity. *Br J Dermatol*. 2011;165(4):912-916.
42. Koenig MK, Hebert AA, Roberson J, et al. Topical rapamycin therapy to alleviate the cutaneous manifestations of tuberous sclerosis complex: a double-blind, randomized, controlled trial to evaluate the safety and efficacy of topically applied rapamycin. *Drugs R D*. 2012;12(3):121-126.
43. Tu J, Foster RS, Bint LJ, Halbert AR. Topical rapamycin for angiofibromas in paediatric patients with tuberous sclerosis. *Australas J Dermatol*. 2014; 55(1):63-69
44. Wataya-Kaneda M, Nakamura A, Tanaka M, Hayashi M, Matsumoto S, Yamamoto K, Katayama I. Efficacy and Safety of Topical Sirolimus Therapy for Facial Angiofibromas in the Tuberous Sclerosis Complex : A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. 2016 Nov 12. doi: 10.1001/jamadermatol.2016.3545
45. Cook JA, Oliver K, Mueller RF, Sampson J. A cross sectional study of renal involvement in tuberous sclerosis. *J Med Genet* 1996; 33: 480-484.
46. Rakowski SK, Winterkorn EB, Paul E, Steele DJ, Halpern EF, Thiele EA. Renal manifestations of tuberous sclerosis complex: Incidence, prognosis, and predictive factors. *Kidney Int*. 2006; 70: 1777-1782.
47. Wataya-Kaneda M, Tanaka M, Hamasaki T, Katayama I. Trends in the prevalence of tuberous sclerosis complex manifestations: an epidemiological study of 166 Japanese patients. *PLoS One*. 2013; 8: e63910. doi:10.1371/journal.pone.0063910. Print 2013.

48. Ewalt DH, Sheffield E, Sparagana SP, Delgado MR, Roach ES. Renal lesion growth in children with tuberous sclerosis complex. *J Urol*. 1998; 160: 141-145.
49. Borkowska J, Schwartz RA, Kotulska K, Jozwiak S. Tuberous sclerosis complex: tumors and tumorigenesis. *Int J Dermatol*. 2011; 50: 13-20.
50. Crino PB, Nathanson KL, Henske EP. The tuberous sclerosis complex. *N Engl J Med*. 2006; 355: 1345-1356.
51. Neumann HP, Schwarzkopf G, Henske EP. Renal angiomyolipomas, cysts, and cancer in tuberous sclerosis complex. *Semin Pediatr Neurol* 1998; 5: 269-275.
52. Harabayashi T, Shinohara N, Katano H et al. Management of renal angiomyolipomas associated with tuberous sclerosis complex. *J Urol* 2004; 171: 102-105.
53. Seibert D, Hong CH, Takeuchi F et al. Recognition of tuberous sclerosis in adult women: delayed presentation with life-threatening consequences. *Ann Intern Med* 2011; 154: 806-813, w-294.
54. Rouviere O, Nivet H, Grenier N, et al. : Kidney damage due to tuberous sclerosis complex: management recommendations. *Diagnostic and interventional imaging* 2013;94:225-237.
55. Halpenny D, Snow A, Mcneil G, et al. : The radiological diagnosis and treatment of renal angiomyolipoma-current status. *Clin Radiol*. 2010;65:99-108.
56. Castagnetti M, Vezzu B, Laverda A, et al. : Urological counseling and followup in pediatric tuberous sclerosis complex. *J Urology* 2007;178:2155-2159.
57. Levery A, Stevens L, Schmid C, et al. : A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150:604-612.
58. Nehus E, Laskin B, Kathman T, et al. : Performance of cystatin C-based equations in a pediatric cohort at high risk of kidney injury. *Pediatr Nephrol*. 2013;28:453-461.
59. Schillinger F, Montagnac R. : Chronic renal failure and its treatment in tuberous sclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:481-485.
60. Patel U, Simpson E, Kingswood JC, et al. : Tuberous sclerosis complex: analysis of growth rates aids differentiation of renal cell carcinoma from atypical or minimal-fat-containing angiomyolipoma. *Clin Radiol*. 2005;60:665-673.
61. Hatano T, Chikaraishi K, Inaba H, et al. Outcomes of everolimus treatment for renal angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex: A single institution experience in Japan. *Int. J. Urol*. 2016;23:833-838.
62. Koo KC, Kim WT, Ham WS, Lee JS, Ju HJ, Choi YD: Trends of presentation and clinical outcome of treated renal angiomyolipoma. *Yonsei Med J*, 51, 728-734, 2010.
63. van Baal JG, Smits NJ, Keeman JN, Lindhout D, Verhoef S: The evolution of renal

- angiomyolipomas in patients with tuberous sclerosis. *J Urol*, 152, 35-38, 1994.
64. Seyam RM, Bissada NK, Kattan SA, Mokhtar AA, Aslam M, Fahmy WE, Mourad WA, Binmahfouz AA, Alzahrani HM, Hanash KA: Changing trends in presentation, diagnosis and management of renal angiomyolipoma: comparison of sporadic and tuberous sclerosis complex-associated forms. *Urology*, 72, 1077-1082, 2008.
65. Dickinson M, Ruckle H, Beaghtler M, Hadley HR: Renal angiomyolipoma: optimal treatment based on size and symptoms. *Clin Nephrol*, 49, 281-286, 1998.
66. Nelson CP, Sanda MG: Contemporary diagnosis and management of renal angiomyolipoma. *J Urol*, 168, 1315-1325, 2002.
67. Steiner MS, Goldman SM, Fishman EK, Marshall FF: The natural history of renal angiomyolipoma. *J Urol*, 150, 1782-1786, 1993.
68. Mues AC, Palacios JM, Haramis G, Casazza C, Badani K, Gupta M, McKiernan J, Benson MC, Landman J: Contemporary experience in the management of angiomyolipoma. *J Endourol*, 24, 1883-1886, 2010.
69. Sooriakumaran P, Gibbs P, Coughlin G, Attard V, Elmslie F, Kingswood C, Taylor J, Corbishley C, Patel U, Anderson C: Angiomyolipomata: challenges, solutions, and future prospects based on over 100 cases treated. *BJU Int*, 105, 101-106, 2010.
70. Oesterling JE, Fishman EK, Goldman SM, Marshall FF: The management of renal angiomyolipoma. *J Urol*, 135, 1121-1124, 1986.
71. Kessler OJ, Gillon G, Neuman M, Engelstein D, Winkler H, Baniel J: Management of renal angiomyolipoma: analysis of 15 cases. *Eur Urol*, 33, 572-575, 1998.
72. Koh KB, George J: Radiological parameters of bleeding renal angiomyolipoma. *Scand J Urol Nephrol*, 30, 265-268, 1996.
73. Kennelly MJ, Grossman HB, Cho KJ: Outcome analysis of 42 cases of renal angiomyolipoma. *J Urol*, 152, 1988-1991, 1994.
74. Kothary N, Soulen MC, Clark TWI, Wein AJ et al. Renal Angiomyolipoma: long-term results after arterial embolization. *J Vasc Interv Radiol*, 16: 45-50, 2005.
75. Hadley DA, Bryant LJ, Ruckle HC, Conservative treatment of renal angiomyolipomas in patients with tuberous sclerosis. *Clin Nephrol.*, 2006; 65: 22-27.
76. Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, et al. Everolimus for renal angiomyolipoma in patients with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangiomyomatosis: extension of a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31:111-119.
77. Willemsen AE, Grutters JC, Gerritsen WR, et al. mTOR inhibitor-induced interstitial lung disease in cancer patients: Comprehensive review and a practical management algorithm.

Int J Cancer 2016; 138: 2312-2321.

78. Maruyama H, Ohbayashi C, Hino O, Tsutsumi M, Konishi Y. Pathogenesis of multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia and lymphangioleiomyomatosis in tuberous sclerosis and association with tuberous sclerosis genes TSC1 and TSC2.

Pathol Int. 2001 Aug;51(8):585-94

79. Kobayashi T, Satoh K, Ohkawa M. Multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia associated with tuberous sclerosis. Acta Radiol. 2005 Feb;46(1):37-40.

80. Kobashi Y, Yoshida K, Miyashita N, Niki Y, Matsushima T, Irei T. Multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia in a man with tuberous sclerosis.

Intern Med. 2005 May;44(5):462-6.

81. Taveira-DaSilva AM, Steagall WK, Moss J. Lymphangioleiomyomatosis.

Cancer Control. 2006 Oct;13(4):276-85.

82. Avila NA, Dwyer AJ, Rabel A, Moss J. Sporadic lymphangioleiomyomatosis and tuberous sclerosis complex with lymphangioleiomyomatosis: comparison of CT features.

Radiology. 2007 Jan;242(1):277-85. Epub 2006 Nov 14.

83. McCormack FX, Gupta N, Finlay GR, Young LR, Taveira-DaSilva AM, Glasgow CG, Steagall WK, Johnson SR, Sahn SA, Ryu JH, Strange C, Seyama K, Sullivan EJ, Kotloff RM, Downey GP, Chapman JT, Han MK, D'Armiento JM, Inoue Y, Henske EP, Bissler JJ, Colby TV, Kinder BW, Wikenheiser-Brokamp KA, Brown KK, Cordier JF, Meyer C, Cottin V, Brozek JL, Smith K, Wilson KC, Moss J; ATS/JRS Committee on Lymphangioleiomyomatosis.

Official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society Clinical Practice Guidelines: Lymphangioleiomyomatosis Diagnosis and Management.

Am J Respir Crit Care Med. 2016 ;194: 748-761.

84. Kurihara M, Mizobuchi T, Kataoka H, Sato T, Kumasaka T, Ebana H, Yamanaka S, Endo R, Miyahashira S, Shinya N, Seyama K. A total pleural covering for lymphangioleiomyomatosis prevents pneumothorax recurrence. PLOS ONE *in press*

新規診断基準

A 遺伝子検査での診断基準

TSC1、*TSC2* 遺伝子のいずれかに機能喪失変異があれば、TSC の確定診断に充分である。ただし、明らかに機能喪失が確定できる変異でなければ、この限りではない。また、遺伝子検査で原因遺伝子が見つからなくとも、結節性硬化症でないとは診断できない。

B. 臨床診断の診断基準

大症状

1. 3 個以上の低色素斑 (直径が 5mm 以上)
2. 顔面の 3 個以上の血管線維腫または前額部、頭部の結合織よりなる局面
3. 2 個以上の爪囲線維腫 (ungual fibromas)
4. シャグリンパッチ (shagreen patch / connective tissue nevus)
5. 多発性の網膜の過誤腫 (multiple retinal nodular hamartomas)
6. 大脳皮質の異型性 (大脳皮質結節 (cortical tube)・放射状大脳白質神経細胞移動線 (cerebral white matter radial migration lines) を含める)
7. 脳室上衣下結節 (subependymal nodule)
8. 脳室上衣下巨大細胞性星状細胞腫 (subependymal giant cell astrocytoma)
9. 心の横紋筋腫 (cardiac rhabdomyoma)
10. リンパ脈管筋腫症 (lymphangiomyomatosis LAM) *¹
11. 血管筋脂肪腫 (renal angiomyolipoma) (2 個以上) *¹

小症状

1. 散在性小白斑 (confetti skin lesions)
2. 3 個以上の歯エナメル質の多発性小腔 (multiple, randomly distributed dental enamel pits)
3. 2 個以上の口腔内の線維腫 (intraoral fibromas)
4. 網膜無色素斑 (retinal achromic patch)
5. 多発性腎嚢腫 (multiple renal cyst)
6. 腎以外の過誤腫 (nonrenal hamartoma)

*¹ lymphangiomyomatosis と renal angiomyolipoma の両症状がある場合は Definitive TSC と診断するには他の症状を認める必要がある。

Definitive TSC : 大症状 2 つ、または大症状 1 つと小症状 2 つ以上

Possible TSC : 大症状 1 つ、または小症状 2 つ以上

重症度分類

グレード		0	1	2	3
症状					
神経症状	SEN/SEGA	なし	SEN あり	SEGA あり (単発かつ径 1cm 未満)	SEGA あり (多発または径 1cm 以上)
	てんかん	なし	あり (経過観察)	あり (抗てんかん薬内服治療)	あり (注射、食事、手術療法)
	知的障害	なし	境界知能	軽度～中等度	重度～最重度
	自閉症・発達障害	なし	ボーダー	軽度～中等度	重度～最重度
皮膚症状	顔面血管線維腫	なし	皮膚症状はあるが社会生活が可能	社会生活に支障をきたす (治療が必要)	社会生活に支障をきたし、悪性腫瘍の発生母地や感染源になり得る (治療が必要)
	爪囲線維腫				
	シャグリンパッチ				
	白斑				
心症状	心横紋筋種	なし	あり (経過観察)	あり (心臓脈管薬内服治療)	あり (注射、カテーテル、手術療法)
腎	腎血管筋脂肪腫	なし	□あり (単発かつ径 3cm 未満)	□あり (多発または径 3cm 以上)	あり (多発または径 3cm 以上で、過去 1 年以内に破裂や出血の既往がある。)
	腎嚢胞	なし	□あり (治療の必要なし)	あり (多発または治療の必要あり)	
	腎悪性腫瘍	なし			あり
肺	LAM	なし	検査で病変は認めるが、自覚症状がなく、進行がないもしくはきわめてゆっくりである。(経過観察)	自覚症状が有り治療が必要 (酸素療法、ホルモン薬・抗腫瘍薬内服療法)	自覚症状があり、肺移植などの外科的治療が必要
	MMPH	なし	あり		
その他	肺外 LAM	なし	あり (経過観察)	あり (治療が必要)	あり (治療に抵抗性)
	肝臓、卵巣などの腎以外の臓器の嚢腫、過誤腫、PEComa	なし	あり (経過観察)	あり (治療が必要)	悪性化
	眼底の過誤腫	なし	あり (経過観察)	あり (治療が必要)	機能障害を残す
	歯のエナメルピッピング	なし	あり (経過観察)		あり (治療が必要)。機能障害を残す

略語

TSC : Tuberous sclerosis complex (結節性硬化症)

mTOR : mammalian target of rapamycin

TAND : TSC-associated neuropsychiatric disorders

SEGA : 上衣下巨細胞性星細胞腫 (subependymal giant cell astrocytoma)

AML : 血管筋脂肪腫

TAE : transcatheter arterial embolization

PKD1 : polycystic kidney 遺伝子

LAM : リンパ管筋腫症 (lymphangiomyomatosis)

MMPH : multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia

CCSTL : clear cell “sugar” tumor of the lung

神経線維腫症1型（NF1）の疫学調査に関する検討

研究分担者 須賀 万智（東京慈恵会医科大学 環境保健医学講座 准教授）

研究要旨

本研究班は、神経皮膚症候群について、診断基準・重症度分類の策定・改定を進めている。本研究では、重症度分類の妥当性を検討する基礎資料を得るため、神経線維腫症1型（NF1）患者の死亡とQOLに関する臨床学的所見について、これまで疫学調査でどのように報告されているかを調査した。総じて、NF1患者が一般人口より短命かつQOLを障害されることは明らかであるが、臨床学的所見との関係については十分な情報を得られなかった。

A. 研究目的

本研究班は、神経皮膚症候群について、診断基準・重症度分類の策定・改定を進め、診療指針の整備に資することをおもな目的とする。昨年度は、重症度分類について、これまで疫学研究でどのように評価されているかを調査した。最近10年間の研究報告において、特に神経線維腫症1型（NF1）に係る研究が多かったが、評価方法が研究ごとに異なり、妥当性が明らかでなかった。何を以て“重症”とするかを見極めて、評価の目的に対応した適切な方法を確立する必要がある。本研究では、重症度分類の妥当性を検討する基礎資料を得るため、NF1患者の死亡とQOLに関する臨床学的所見について、これまで疫学調査でどのように報告されているかを調査した。

B. 研究方法

医学文献データベース PubMed を用いて、NF1患者の死亡とQOLに関する2000年以降の研究報告を調べた。キーワードは Neurofibromatosis 1 (MeSH Major Topic) のほか、死亡は mortality または survival (Mesh Terms) と epidemiology、QOLは quality of life または QOL を組合わせた。言語は英語に限定した。

C. 研究結果

1) 死亡に関する研究

キーワード検索より31件を得られた。そのうち特定の病態に注目した研究14件、治療方法に関する研究2件、検査方法に関する研究2件、分子遺伝学的機序に関する研究2件、レビュー4件を除外して、引用文献から1件を追加して、最終的にレビュー対象となったのは7件であった。

表1に概要を示した[1-7]。総じて、NF1患者は一般人口より短命であること、死因は悪性腫瘍、特に悪性末梢神経鞘腫瘍が最も多く、部位別（ICD10コード）には結合組織と脳が一般人口に比べ多いことが示された。

2) QOLに関する研究

キーワード検索より53件を得られた。そのうちQOLの評価と直接関係しない研究10件、特定の病態に注目した研究8件、指標の開発に関する研究3件、臨床試験8件、症例報告6件、ガイドライン3件、レビュー2件、レター2件を除外して、最終的にレビュー対象となったのは9件であった。対象の年齢別にみた内訳は成人を対象としたものが5件、小児を対象としたものが4件であった。

特に成人を対象にしたものに注目して、表2に概要を示した[8-12]。総じて、NF1患者は一般人口よりQOLが障害されることが示された。臨床学的所見との関係については十分な検討が行われておらず、一定の見解が得られていない。このことは Maria らのシステムティックレビューからも指摘されており[13]、さらなる検討が必要である。

D. 考察

NF1患者の死亡に関する臨床学的所見として、悪性腫瘍、特に悪性末梢神経鞘腫瘍が重要であった。現行の指定難病の重症度（DNB）分類において、悪性末梢神経鞘腫瘍はD4に相当し、最も重い Stage 5 に分類される。エビデンスと整合性を取れた基準であることがあらためて裏付けられた。

一方、NF1 患者の QOL に関係する臨床学的所見として、具体的なデータは見つからなかった。Crawford らの質的研究[12]から、well-being に最も強く影響するのは美容上の問題、次いで学習困難であった。しかし、このほかの量的研究から、これら問題は必ずしも有意な関係を認められていない。QOL の評価は文化的背景や社会経済的背景で異なることから、日本で調査を行い、詳細を明らかにすることが求められる。

近年、健康状態を生活機能から評価する International Classification Functioning (ICF) が用いられるようになった[14]。ICF は健康状態を 3 つの生活機能(心身機能・身体構造、活動、参加)とこれらに支障を来した 3 つの障害(機能障害、活動制限、参加制約)に分類する。実際に NF1 患者に適用した研究が報告されており[15]、このような試みが重症度分類を考えるうえで有用な示唆を与えるかもしれない。

E. 結論

先行研究のレビューより、NF1 患者が一般人口より短命かつ QOL を障害されることは明らかであるが、臨床学的所見との関係については十分な情報を得られなかった。

参考文献

1. Rasmussen SA, Yang Q, Friedman JM. Mortality in neurofibromatosis 1: an analysis using U.S. death certificates. *Am J Hum Genet.* 2003;68(5):1110-8. PubMed PMID: 11283797.
2. Khosrotehrani K, Bastuji-Garin S, Zeller J, Revuz J, Wolkenstein P. Clinical risk factors for mortality in patients with neurofibromatosis 1: a cohort study of 378 patients. *Arch Dermatol.* 2003;139(2):187-91. PubMed PMID: 12588224.
3. Khosrotehrani K, Bastuji-Garin S, Riccardi VM, Birch P, Friedman JM, Wolkenstein P. Subcutaneous neurofibromas are associated with mortality in neurofibromatosis 1: a cohort study of 703 patients. *Am J Med Genet A.* 2005;132A(1):49-53. PubMed PMID: 15523617.
4. Masocco M, Kodra Y, Vichi M, Conti S, Kanieff M, Pace M, Frova L, Taruscio D. Mortality associated with neurofibromatosis type 1: a study based on Italian death certificates (1995-2006). *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6:11. PubMed PMID: 21439034.
5. Duong TA, Sbidian E, Valeyrie-Allanore L, Vialette C, Ferkal S, Hadj-Rabia S, Glorion C, Lyonnet S, Zerah M, Kemlin I, Rodriguez D, Bastuji-Garin S, Wolkenstein P. Mortality associated with neurofibromatosis 1: a cohort study of 1895 patients in 1980-2006 in France. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6:18. PubMed PMID: 21542925.
6. Evans DG, O'Hara C, Wilding A, Ingham SL, Howard E, Dawson J, Moran A, Scott-Kitching V, Holt F, Huson SM. Mortality in neurofibromatosis 1: in North West England: an assessment of actuarial survival in a region of the UK since 1989. *Eur J Hum Genet.* 2011;19(11):1187-91. PubMed PMID: 21694737.
7. Uusitalo E, Leppävirta J, Koffert A, Suominen S, Vahtera J, Vahlberg T, Pöyhönen M, Peltonen J, Peltonen S. Incidence and mortality of neurofibromatosis: a total population study in Finland. *J Invest Dermatol.* 2015;135(3):904-6. PubMed PMID: 25354145.
8. Wolkenstein P, Zeller J, Revuz J, Ecosse E, Leplège A. Quality-of-life impairment in neurofibromatosis type 1: a cross-sectional study of 128 cases. *Arch Dermatol.* 2001;137(11):1421-5. PubMed PMID: 11708944.
9. Page PZ, Page GP, Ecosse E, Korf BR, Leplege A, Wolkenstein P. Impact of neurofibromatosis 1 on quality of life: a cross-sectional study of 176 American cases. *Am J Med Genet A.* 2006;140(18):1893-8. PubMed PMID: 16906549.
10. Kodra Y, Giustini S, Divona L, Porciello R, Calvieri S, Wolkenstein P, Taruscio D. Health-related quality of life in patients with neurofibromatosis type 1: a survey of 129 Italian patients. *Dermatology.*

- 2009;218(3):215-20. PubMed PMID: 19088462.
11. Merker VL, Bredella MA, Cai W, Kassarian A, Harris GJ, Muzikansky A, Nguyen R, Mautner VF, Plotkin SR. Relationship between whole-body tumor burden, clinical phenotype, and quality of life in patients with neurofibromatosis. *Am J Med Genet A*. 2014;164A(6):1431-7. PubMed PMID: 24664633.
 12. Crawford HA, Barton B, Wilson MJ, Berman Y, McKelvey-Martin VJ, Morrison PJ, North KN. The impact of neurofibromatosis type 1 on the health and wellbeing of Australian adults. *J Genet Couns*. 2015 Dec;24(6):931-44. PubMed PMID: 25894096.
 13. Vranceanu AM, Merker VL, Park E, Plotkin SR. Quality of life among adult patients with neurofibromatosis 1, neurofibromatosis 2 and schwannomatosis: a systematic review of the literature. *J Neurooncol*. 2013;114(3):257-62. PubMed PMID: 23817811.
 14. 厚生労働省. 「国際生活機能分類」(日本語版)の厚生労働省ホームページ掲載について. <http://www.mhlw.go.jp/houdou/2002/08/h0805-1.html> (平成 28 年 11 月 20 日アクセス)
 15. Gilboa Y, Rosenblum S, Fattal-Valevski A, Josman N. Application of the International Classification of Functioning, Disability and Health in children with neurofibromatosis type 1: a review. *Dev Med Child Neurol*. 2010;52(7):612-9. PubMed PMID: 20187887.
- 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 (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

表 1 神経線維腫症 1 型の死亡に関する研究報告 (2000 年以降)

著者, 発行年	国	対象	概要	文献
Rasmussen, 2001	アメリカ	死亡届 1983-1997 年 3770 名	一般人口より平均 15.7 歳短命であった。 死因は多い順に、 <u>悪性腫瘍</u> (部位別： <u>結合組織</u> 、 <u>脳</u>)、 <u>心疾患</u> 、 <u>血管疾患</u> 、 <u>脊椎弯曲</u> 、 <u>糖尿病</u> 、 <u>てんかん</u> 、 <u>精神発達遅滞</u> 、自殺であった (下線は有意に高いものを示す)。	1
Khosrotehrani, 2003	フランス	患者登録 1995-2001 年 378 名	死因は多い順に、悪性末梢神経鞘腫瘍、脊椎圧迫、アストロサイトーマ、カルチノイド腫瘍であった。	2
Khosrotehrani, 2005	アメリカ	患者登録 1977-1996 年 703 名	死因は多い順に、悪性腫瘍 (悪性末梢神経鞘腫瘍、アストロサイトーマ、膵腺癌、他)、腫瘍の神経合併症、血管合併症、事故、自殺であった。	3
Masocco, 2011	イタリア	死亡届 1995-2006 年 632 名	一般人口より平均 20.7 歳短命であった。 死因は多い順に、 <u>悪性腫瘍</u> (部位別： <u>結合組織</u> 、 <u>脳</u> 、 <u>神経</u>)、 <u>神経線維腫症</u> 、 <u>循環器疾患</u> 、 <u>呼吸器疾患</u> 、 <u>消化器疾患</u> 、 <u>事故・中毒</u> 、 <u>神経疾患</u> 、 <u>代謝疾患</u> 、 <u>筋骨格疾患</u> 、 <u>感染症</u> 、 <u>先天奇形</u> であった (下線は有意に高いものを示す)。	4
Duong, 2011	フランス	患者登録 1980-2006 年 1895 名	死因は多い順に、悪性末梢神経鞘腫瘍、中枢神経腫瘍、脊椎圧迫、臓器圧迫、褐色細胞腫であった。	5
Evans, 2011	イギリス	受診患者 1900-2009 年 1023 名	一般人口より 8 年短命であった。 死因は多い順に、悪性腫瘍 (悪性末梢神経鞘腫瘍、グリオーマ、乳癌、大腸癌、肺癌、他)、循環器疾患、呼吸器疾患であった。	6
Uusitalo, 2015	フィンランド	国民健康登録 1994-1996 年 1471 名	死因は多い順に、悪性腫瘍、循環器疾患、神経線維腫症、呼吸器疾患、外因死、認知症であった。	7

表 2 神経線維腫症 1 型の QOL に関する研究報告 (2000 年以降)

著者, 発行年	国	対象	概要	文献
Wolkenstein, 2001	フランス	受診患者 40.4±14.1 歳 128 名	SF-36 による評価は 8 ドメインすべてが対照より有意に低かった。4 ドメイン (Physical function、Bodily pain、General health perception、Vitality) で Riccardi 重症度スコアと有意な関係を認めた。	8
Page, 2006	アメリカ	受診患者 43.0±11.7 歳 169 名	SF-36 による評価は 8 ドメインすべてが対照より有意に低かった。いずれも Riccardi 重症度スコアと有意な関係を認めた。	9
Kodra, 2009	イタリア	受診患者 37.7±12.2 歳 129 名	SF-36 による評価は 8 ドメインすべてが対照より有意に低かった。Ablon 外観スコアと有意な関係を認めなかった。	10
Merker, 2011	アメリカ、ドイツ	受診患者 39 (18-70) 歳 142 名	SF-36 による評価は精神スコアは対照より有意に低かったが、身体スコアは有意差を認めなかった。臨床学的所見のうち注意欠陥・多動性障害、痙攣、学習障害は 8 ドメインのいずれかと有意な関係を認めたが、皮膚の神経線維腫、脊柱側弯症、グリオーマは有意な関係を認めなかった。	11
Crawford, 2015	オーストラリア	受診患者 18-40 歳 60 名	質的研究。疾患の影響が特に大きい領域として、美容上の問題、学習困難、遺伝、不確かな病状進行、疼痛が挙げられた。	12

沖縄県離島にみられる色素性乾皮症D群の創始者効果

研究分担者 森脇 真一 大阪医科大学皮膚科

研究要旨

今回我々は琉球大学皮膚科、沖縄県N村保健所の協力を得て2度にわたり沖縄県のある離島に現地調査に赴き、XPDに関して遺伝学的な創始者効果があるかを調べるために、当該離島において聞き取り調査、皮膚科住民健診を実施した。一次健診ではXPD遺伝子変異（エクソン19のc. g1833T変異（p. R601L））をホミに持つ既知のXP-D患者を含む70名が参加、そのうち光老化が進行した6名に2次健診を行った。臨床的にXPDが強く疑われる村民はいなかったが、6名中2名が前述の患者と同じXPD遺伝子変異（エクソン19のc. g1833T変異（p. R601L））をヘテロにもつXPD保因者であることが判明した。

本邦でのXP保因者頻度はXPAで1/100、XPDでは1/1000以下と推測されているため、今回のXPD保因者頻度：2/6は極めて高い頻度であると言える。また問診の過程において、この地域では

- ・昔から島内結婚が多い
- ・以前からXPと思われる多くの類似の皮膚症状をもつ住人が存在していた
- ・サンスクリーンを使用する習慣がほとんどない

ことが明らかになった。

今回の調査結果は、沖縄県のこの離島ではXPDの創始者効果が存在していることを示唆するものである。沖縄県では太陽紫外線の強く、その環境下で住民は生活しているため、今後、当該離島住民のXP患者と皮膚癌の早期発見・早期対応、定期的な皮膚状態のチェック、遮光指導が必要である。

A. 研究目的

色素性乾皮症（XP）は常染色体劣性遺伝病であるため、島国である日本では海外に比べて比較的頻度が高い。XPの中で本邦では50%以上を占めるXP-A群患者では本州においてXPA遺伝子にIVS-1G>Cホモ変異が88%、ヘテロ変異が9%にみられ遺伝学的に強い創始者効果がみられる。

我々は昨年度の研究において以前偶然同定した皮膚型XP-D群（XPD遺伝子のエクソン19にc. g1833T変異（p. R601L）をホミに持つ患者が居住する沖縄県のある離島において同様の変異をもつ多くの患者（少なくとも2家系）が存在することを見出した。

そこで今回我々は2度にわたり沖縄県のある離島に現地調査に赴き、当該地域のXPD遺伝学的創始者効果があるかどうかを検討した。

B. 研究方法

琉球大学皮膚科（高橋健造教授、山口さやか助教）、沖縄県のN村保健所の協力を得て、平成28年7月1日、7月8日の2度にわたり前述のXPD遺伝子にp. R601Lホモ変異をもつXP-D患者が居住する沖縄県のある離島に現地調査に赴き、その地域の歴史を学び、また生活環境の聞き取り調査

と、皮膚疾患についての住民健診を実施した。（倫理面への配慮）

本研究の一部（XP疑い患者の各種DNA修復解析、新規XP患者の遺伝子解析、データ集積など）は実臨床では保険収載され診療上必要な検査のひとつとして認められている。また患者解析自体は大阪医科大学ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査会、琉球大学医学部倫理委員会においてすでに承認されている。ヒトサンプルを用いる場合はその審査会の基準を遵守し、患者あるいは家族の文書による同意を得た後に施行し、その場合検体はコード化して連結可能匿名化して取り扱う。個人情報には十分配慮し、検体や検査結果、電子カルテ、紙カルテより得た臨床情報の保管も厳重に行った。以上、倫理面へは十分な配慮のもの、本研究を推進した。

C. 研究結果

一次健診では既知のXP-D患者を含め70名が参加、そのうち光老化が進行した6名に2次健診を実施し、臨床的にXPではなかったが2名が前述の患者と同じp. R601LのXPD遺伝子変異をヘテロにもつXPD保因者であることが判明した。

また問診の過程において、この地域では

- ・昔から島内結婚が多い
- ・以前から XP と思われる多くの類似の皮膚症状をもつ住人が存在していた
- ・サンスクリーンを使用する習慣がほとんどないことが明らかになった。

D. 考察

この離島は人口 350 人、主な産業は漁業、農業であり、10 年前までは本島との交通手段はフェリーのみであった。本邦での XP 保因者頻度は XPA で 1/100、XPD では 1/1000 以下と推測されるため、今回の XPD 保因者頻度：2/6 は極めて高い頻度であると言える。従って今回の調査結果から沖縄県のこの離島には XPD の創始者効果が存在していることが明らかになった。

以上から、今後は当該地域に居住する住民皮膚科健診を充実させ、XP-D 患者、皮膚癌の早期発見・早期対応のための定期的な皮膚状態のチェック、遮光指導を含む皮膚科的な啓蒙活動の徹底が必要であると思われる。

E. 結論

今回の調査結果から XPA の強い創始者効果のある本州ではなく、本土から遠く離れた沖縄県のある離島において、XPD の創始者効果が存在していることが確認された。今後は当該住民の皮膚癌の早期発見・早期対応、定期的な皮膚状態のチェック、紫外線の功罪に関する啓蒙活動、遮光指導が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

(英文)

- (1) Moriwaki S Human DNA repair disorders in dermatology: A historical perspective, current concepts and new insight Review, J Derm Sci 81:77-84, 2016
- (2) Kondo D, Noguchi A, Tamura H, Tsuchida S, Takahashi I, Kubota H, Yano T, Oyama C, Sawaishi Y, Moriwaki S, Takahashi T Elevated urinary levels of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in a Japanese child of xeroderma pigmentosum/Cockayne syndrome complex with Infantile onset of nephrotic syndrome Tohoku J Exp Med 239:231-5, 2016
- (4) Nakano E, Masaki T, Kanda F, Ono R, Takeuchi S, Moriwaki S, Nishigori C The present status of xeroderma pigmentosum in Japan and a tentative severity classification scale. Exp Dermatol Suppl 3:28-33, 2016.

(5) Imafuku K, Hata H, Yanagi T, Kitamura S, Inamura Y, Nishimura M, Kitamura S, Moriwaki S, Shimizu H Multiple skin cancers in patients with mycosis fungoides after long-term ultra-violet phototherapy. Clin Exp Dermatol, in press.

(6) Moriwaki S Prenatal diagnosis of xeroderma pigmentosum group A, DNA repair disorders --clinical and molecular aspects-- (ed. Nishigori C, Sugawara K.), Springer, Japan, in press.

(7) Terada A, Tanizaki H, Aoshima M, Tokura Y and Moriwaki S Lichen planus-like keratosis emerging in a pediatric case of xeroderma pigmentosum group A. J Dermatol, in press.

(8) Takahashi Y, Endo Y, Kusaka A, Nakamura S, Nakazawa Y, Ogi T, Arao Y, Furue M, Moriwaki S An XPA gene splicing mutation resulting in trace protein expression in an elderly xeroderma pigmentosum group A patient without neurological abnormalities. Br J Dermatol, in press.

(邦文)

- (1) 森脇真一 小児の光線過敏症 子どもの皮膚を診る 小児内科 48:594-597, 2016
- (2) 森脇真一 光線過敏症 マイスターから学ぶ皮膚科治療薬の服薬指導術 p278-281, 2016 メディカルレビュー社 (大谷道輝、宮地良樹編集)
- (3) 森脇真一 光線過敏症 JMEDI 治療法便覧 2016~私の治療~ (猿田享男、北村惣一郎 総監修) (日本医事新報社) 印刷中

2. 学会発表

- (1) Hirakawa Y, Tanizaki H, Futaki S, Maemura K, and Moriwaki S Analysis of acute UVB reaction on basement membrane of the skin using a 3-D cultured human skin model. Asia-Pacific Combined Dermatology Research Conference 2016 Aug.25-28, 2016 (Noosa, Australia)
- (2) Otsuka T, Tanizaki H, Kurokawa T, Nakamura A, and Moriwaki S Decreased repair function of radiation-induced DNA damage on cultured fibroblasts derived from patients with xeroderma pigmentosum variant type. European Society for Dermatological Research 46th Annual Meeting Sept. 7-10, 2016 (Munich, Germany)
- (3) Moriwaki S Proposal on the establishment of clinical guidelines for the diagnosis and management of xeroderma pigmentosum and Cockayne syndrome in Japan Workshop 10th Asian Dermatological Congress Sept. 15, 2016

(Mumbai, India)

(4) Otsuka T, Tanizaki H, Kurokawa T, Moriwaki S, Nakamura A Decreased re-pair function of radiation-induced DNA damage on cultured fibroblasts derived from patients with xeroderma pigmentosum variant. The 41st Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology Dec. 9, 2016 (Sendai).

(5) 森脇真一 光線過敏症 教育講習会 (必須コース) 第 115 回日本皮膚科学会総会・学術大会 平成 28 年 6 月 5 日 (京都)

(6) 森脇真一 夏の紫外線対策 NHK 今日の健康 平成 28 年 6 月 16、23 日

(7) 森脇真一 太陽紫外線による皮膚の老化と発がんの分子機構：最近の考え方 シンポジウム 3 「サンスクリーン剤について考える」 第 34 回日本美容皮膚科学会 平成 28 年 8 月 6 日 (東京)

(8) 森脇真一 知っておくべき光線過敏症—診断と対策— 日本皮膚科学会第 131 回山陰・第 27 回島根合同開催地方会 平成 28 年 8 月 28 日 (米子)

(9) 森脇真一 紫外線、可視光線、赤外線 of 皮膚への作用と光老化の病態 光老化を科学する光の基礎知識から最新のサンケア商品まで 日本化粧品学会第 41 回教育セミナー 平成 28 年 10 月 14 日 (東京)

(10) 森脇真一 色素性乾皮症 平成 28 年度日本皮膚科学東京支部企画研修講習会 平成 29 年 2 月 12 日 (横浜)

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

色素性乾皮症の歯科・整形外科医療の現状調査と診療ガイドライン作成の試み

研究分担者 林 雅晴 公益財団法人東京都医学総合研究所 こどもの脳プロジェクト 客員研究員

研究要旨

色素性乾皮症（XP）患者において、神経症状に関連した歯科分野、整形外科分野の合併症に関する診療ガイドライン作成を目指して、調査研究を進めた。歯科・口腔衛生問題の患者家族会調査結果を第58回日本小児神経学会学術集会で発表した。さらに口腔衛生的介入を行った27歳男性A群XP（XP-A）患者での経験を第22回日本摂食嚥下リハビリテーション学会で発表し、経口摂取不可に伴い生じた歯列不正の矯正が嚥下・口腔機能の改善につながることを明らかにした。同時に日本でのXPの整形外科・リハビリテーション医療の実態を把握するために、「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」を企画・準備し、実施主体の東京北医療センターで倫理審査を申請し承認を得た。

A. 研究目的

色素性乾皮症（xeroderma pigmentosum：XP）とコケイン症候群（Cockayne syndrome：CS）は、DNA 損傷修復機構の遺伝的欠損により皮膚症状に加えて難治進行性神経障害が引き起こされる。神経障害を合併したXP・CS患者では歯科医療、整形外科医療、全身麻酔に関連した問題を高頻度に合併するが、詳細は明らかになっていない。XP患者において、神経症状に関連した歯科分野、整形外科分野の合併症に関する診療ガイドライン作成を目指して、調査研究を進めた。

B. 研究方法

平成28年度は、歯科・口腔衛生問題に関する研究成果（家族会調査、症例など）を学会報告するとともに、「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」を企画・準備を進めた。

（倫理面への配慮）

歯科医療の調査研究に関しては、2014年12月5日都医学研の倫理委員会の承認（番号14-38）を受けた。さらにC. 結果に記載したごとく、「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」に関しては、実施主体である東京北医療センターで倫理審査を申請し承認を得た（番号169）。

C. 研究結果

（1）歯科・口腔衛生問題の患者家族会調査結果（2015年度成果）を、林が第58回日本小児神経学会学術集会（2016年6月8日）で「色素性乾皮症とコケイン症候群の歯科的問題—家族会に対

するアンケート調査」として口演発表した。年齢が長じるにつれ神経障害が重症化し、10歳以上で食事中のむせがみられ、20歳以上で経管栄養が開始された。歯科受診は定期的ではなく、歯科・口腔問題の発生頻度も低かった。（2）口腔衛生的介入を行った27歳男性A群XP（XP-A）患者での経験を、研究協力者（東京医科歯科大学高齢者歯科学 田村厚子）が第22回日本摂食嚥下リハビリテーション学会（2016年9月23日）で「唾液誤嚥をきたすA群色素性乾皮症患者に対し歯科矯正のアプローチが有効であった一例」としてポスター発表した。経口摂取不可に伴い生じた歯列不正（狭窄歯列）矯正による口腔容積の適正化が、唾液嚥下や口腔機能の改善につながることを明らかにした（図1・2）。（3）日本における色素性乾皮症（XP）の整形外科・リハビリテーション医療の実態を把握するために、「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」を企画・準備した。調査対象は、全国の大学医学部・医科大学の整形外科ならびにリハビリテーション診療部、日本小児総合医療施設協議会に所属する小児医療機関の整形外科とする。最近5年間におけるXP患者の診療経験を尋ねる一次調査（葉書）を発送し、回答を集計する。次に二次調査では協力可能な関係者から患者の情報詳細を得る。実施主体の東京北医療センターで倫理審査を申請し承認を得た（番号169）。

D. 考察

平成28年度学会報告を行ったXP・CS患者家族会調査結果だが、現在、英文論文化を進めている。近年、難治の神経疾患に対して、将来障害される

神経機能を発症前に訓練し温存する「予防的リハビリテーション（予防リハ）」の考えが提唱されている。XP患者においても、歯科・口腔外科に関する治療・介入例を蓄積し、東京医科歯科大学歯学部高齢者歯科と協働しながら、嚥下体操・訓練を創出する。一方、整形外科・リハに関しても、平成29年度以降全国調査を実施するとともに、神経症状を呈するXP患者での整形外科手術後の状況を症例別に調査する。全国調査と症例検討のデータを突き合せ、東京医科歯科大学整形外科と協働し、呼吸体操、関節訓練法を創出する。さらには麻酔医療に関する全国調査の準備を開始する。

E. 結論

経口摂取不可に伴い生じた歯列不正の矯正が嚥下・口腔機能の改善につながることを明らかにした。さらに「色素性乾皮症の整形外科・リハビリテーション医療」に関する全国調査を進めた。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表
 1. Miyata R, Tanuma N, Sakuma H, Hayashi M. Circadian rhythms of oxidative stress markers and melatonin metabolite in patients with xeroderma pigmentosum group A. *Oxid Med Cell Longevity* 2016;2016:5741517. doi: 10.1155/2016/5741517.
2. 学会発表
 1. 林雅晴. ミニシンポジウム2 知的障害に対するメラトニン治療. 第46回日本神経精神薬理学会年会. 2016, 7.2, 韓国ソウル.
 2. 林雅晴. 色素性乾皮症とコケイン症候群の歯科的問題—家族会に対するアンケート調査 第58回日本小児神経学会. 2016, 6.4, 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
無し
2. 実用新案登録
無し
3. その他
無し

図1. マウスピースの印象・装着・調整



図2. 上顎矯正装置（拡大装置）の印象・装着



色素性乾皮症における重症度スコアの作成に関する研究

研究分担者 上田 健博 神戸大学医学部附属病院 神経内科 特命講師

研究要旨

色素性乾皮症患者の神経症状が日常生活に与える影響を明らかにするため、これまで4年間に渡り評価した重症度スコアの解析を行った。その結果、XP-A患者において、喉頭機能、寝返り動作、排泄機能などの機能や意欲に関しては、小児期に保たれる傾向が示された。神経所見や運動機能は幼少期からほぼ一定の進行を認めるが、その過程でいくつかの日常生活動作は残存していく傾向があり、そのことを認識することが診療、ケアにおいて重要と思われた。

A. 研究目的

色素性乾皮症（XP）では重篤な神経症状を呈することが知られており、患者及び家族の日常生活に大きな影響を与えている。本研究では、XP患者の神経症状を含めた日常生活動作の障害がどのように進行するのかを明らかにするため、XP患者において普遍的に評価可能な重症度スコアの作成を目的とする。

B. 研究方法

これまでに検討した重症度スコアを統合可能なVer.4を作成した。XP-A 17例を最長4年間にわたってフォローした結果を、Section 1（日常生活動作）、Section 2（運動機能）、Section 3（高次機能）それぞれの合計点と、その下位項目について解析した。

（倫理面への配慮）

患者・家族への診察及び聞き取りは通常診療の範疇であり倫理面での大きな問題はないと思われる。患者の臨床データは全て匿名化した上で厳重に取り扱った。

C. 研究結果

各Sectionの合計スコアは、個人差はあるがいずれの症例でも幼少期から年齢とともに増悪した。下位項目に関して、Section 1の大半の項目は幼少期から障害が存在したが、喉頭機能、寝返り動作、排泄機能については10歳前後まで障害なく経過した。Section 2においては、多少の時期の違いはあるがいずれも年齢とともに増悪を示した。Section 3においては、知的障害は幼少期から存在したが、意欲の減退は10歳代前半までは認めなかった。

D. 考察

XP-A患者においていくつかの機能は、小児期に保たれる傾向が示された。神経所見や運動機能は幼少期からほぼ一定の進行を認めるが、その過程でいくつかの日常生活動作は残存していく傾向があり、そのことを認識することが診療、ケアにおいて重要と思われた。

E. 結論

XP-A患者においていくつかの機能は、小児期に保たれる傾向が示された。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

Regional glucose hypometabolic spread within the primary motor cortex is associated with amyotrophic lateral sclerosis disease progression: A fluoro-deoxyglucose positron emission tomography study

Endo H, Sekiguchi K, Ueda T, Kowa H, Kanda F, Toda T
eNeurologicalSci 6 (2017) 74–79

2. 学会発表

Correlation between brain atrophy and clinical severity in patients with xeroderma pigmentosum group A harboring the founder mutation in Japan

Ueda T, Kanda F, Nishigori C, Toda T
13th International Congress of Human Genetics (ICHG2016)

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

色素性乾皮症の患者登録と全国調査

研究分担者 中野 英司 神戸大学 皮膚科助教

研究要旨

色素性乾皮症（Xeroderma Pigmentosum : XP）は比較的まれな常染色体劣性遺伝性疾患であり、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が、継時的な変化や過去との比較などが困難な面があった。前年度までに構築した患者登録システムの運用を継続した。また今年度はこの三年間のXP患者の全国的な動向を把握するために全国調査を行った。

A. 研究目的

色素性乾皮症（Xeroderma Pigmentosum : XP）は8つの相補性群に分類され、DNA修復機構の一つであるヌクレオチド除去修復の異常であるA～G群、および損傷乗り越え修復の異常であるバリエーション型よりなる。XPは比較的まれな疾患ではあるが、米国では25万人当たり1人、西ヨーロッパでは100万人当たり2.3人であるのに対し、本邦では2.2万人に1人と日本では世界的に見て高頻度に見られる。日本人はA群が最も多く、半数以上を占めており、患者の80%にはXPA遺伝子の同一の変異が認められ、創始者効果が見られる。近年の研究では、この創始者変異の保因者頻度は日本人の0.88%と考えられている。

前年度までに構築した患者登録システムを運用し、新規症例の登録を行った。また、XP患者の現況を把握するために全国調査を行った。

B. 研究方法

平成26年度に構築した患者登録システムを用いて、新たにこの1年間で神戸大学皮膚科を受診したXP患者を登録した。

また、全国調査として平成25年1月から平成27年12月の期間にXP患者の受診の有無を問う一次調査を皮膚科研修指定病院など615施設に対して行った。XP患者の受診のあった施設に対してはより詳細な患者情報を問う二次調査を行った。

（倫理面への配慮）

色素性乾皮症の遺伝子診断については現在保険収載となっているが、保険収載前の患者および、現在においても事務の指示によりその目的、方法、使用用途などについては「光線過敏症状を示す遺伝性疾患の早期診断と予後の推定」という研究課題で、神戸大学医学部倫理委員会に承認されてい

る（第160号）。また、患者には診断以外にも医学研究に使用することについて文書でのインフォームドコンセントを受けており、神戸大学医学倫理委員会の規約を遵守し、学内の現有設備を用いて研究を実施する。患者の個人情報が機関外に漏洩せぬよう試料や解析データは神戸大学情報セキュリティポリシーに則り厳重に管理する。また、成果のとりまとめを行い、内外の学会や学術雑誌に積極的に研究成果の発表を行うが、発表に際しては個人情報が漏洩することのないように、また患者やその家族に不利益のないように十分配慮する

C. 研究結果

今年度は新たにA群患者1名、D群患者2名、バリエーション型2名を診断し、また診断途中であった患者のうちC群患者1名の診断を確定した。

全国調査では615施設のうち374施設（60.8%）より回答を得た。そのうち66施設においてXP患者の受診歴があり、重複例を除いた144名について解析した。男性64名、女性80名、年齢は0歳から88歳で平均35.7歳（年齢不明1名）であった。年齢分布では10歳代と60歳代に二峰性のピークを認め、10歳代では神経症状の合併が多く、60歳代では皮膚悪性腫瘍合併例がほとんどであった。

相補性群ではA群が最も多く63名（51.2%）、次いでバリエーション型38名（30.9%）、D群11名（8.9%）、C群4名（3.3%）、F群3名（2.4%）、G群3名（2.4%）、E群1名（0.8%）であった。皮膚がんの発症頻度を見るとA群では11名（17.5%）、D群5名（45.5%）、バリエーション型29名（76.3%）であった。

D. 考察

なし

今回の全国調査を検討すると、患者年齢分布などは以前の報告から変化はなく、神経症状を呈するA群患者が若年で診断されるため10歳代のピークを形成し、皮膚がんが発症してから診断されることが多いバリエーション型が60歳代のピークを形成していると思われる。

A群の診断時期と皮膚がんの発症について検討したところ、A群患者63名のうち1歳以上で診断されたのは36名、1歳未満で診断されたのは27名であった。1歳以上で診断された36名のうち、皮膚がんを発症したのは9名(25%)であるのに対し、1歳未満で診断された27名では皮膚がん発症は2名(7.4%)のみであった。このことから、早期診断により遮光を徹底するようになって皮膚がん発症が減少すると推測される。

また、バリエーション型の皮膚がん発症頻度は76.3%と他の相補性群と比較すると高いものの、10歳未満や20歳代で診断されている例もある。これは色素斑の増加などが受診のきっかけであると予想される。

A群では今回の全国調査でもわかることではあるが、いずれの相補性群においても早期診断することによって、その皮膚がんの発症予防につながると考えられる。それは患者本人だけでなく、そのケアに当たる人々、つまり低年齢の患者においては両親や学童期においては学校の教師など、診断がつくことによって遮光に対する考え方、取り組み、意識や行動の変容が起こることを表している。そのため、患者が皮膚がんを予防するためにも皮膚科医が果たすべき役割は大きい。

E. 結論

患者登録制度を運用し情報の集積、全国調査によって、XP患者の現況の把握を行った。稀少疾患に対しては情報の集積が病態解明へとつながるため、今後も継続する必要がある。

F. 健康危険情報

なし

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

(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

遺伝性ポルフィリン症の遺伝子変異解析に関する研究

研究分担者 中野 創 弘前大学大学院医学研究科皮膚科学講座 准教授

研究要旨

遺伝性ポルフィリン症が疑われた26家系について遺伝子診断を行い、骨髄性プロトポルフィリン症（EPP）12例、異型ポルフィリン症1例の確定診断を得た。EPP12例のうち4例が肝障害を併発し、うち3例ではフェロケラターゼ酵素の著名な活性低下が推測されたが、肝障害特異的な遺伝子変異は認められなかった。遺伝性ポルフィリン症の確定診断を得るためには、今後も遺伝子診断が必須と考える。

A. 研究目的

本邦においてはこれまで50家系を超える遺伝性ポルフィリン症の遺伝子診断による確定診断がなされてきた。しかし、依然として診断未確定の症例が一定数存在する。また、平成27年には遺伝性ポルフィリン症が指定難病に制定され、遺伝子診断が確定診断に必須となっている。そこで、新規の遺伝性ポルフィリン症の診断未確定例を収集し、遺伝子変異の性状と臨床症状との関連を検討した。

B. 研究方法

臨床症状、ポルフィリン体検査のデータから遺伝性ポルフィリン症が疑われた症例26家系の患者およびその家族の末梢血を採取し、白血球由来ゲノムDNAを抽出し、当該病型の原因遺伝子の配列をサンガー法によって決定し、遺伝子変異の同定を試みた。遺伝子転写産物の分析が必要な症例では、末梢血白血球由来全RNAを抽出し、一次構造を決定した。サンガー法によって遺伝子変異が同定されなかった症例については、ゲノムDNAのエクソンコピー数を決定するためにMLPA法を行った。

（倫理面への配慮）本研究の遺伝子診断は弘前大学大学院医学研究科倫理委員会の承認を得ている（承認番号2014-003）。遺伝子診断に必要な検体採取においては、被検者にインフォームド・コンセントを行い倫理委員会の規定に基づき、同意書を取得した。

C. 研究結果

臨床的に遺伝性ポルフィリン症が疑われた26

家系中13家系で原因遺伝子に変異が同定され、遺伝子診断によって確定診断が得られた。その内訳は、骨髄性プロトポルフィリン症（EPP）12例、異型ポルフィリン症（VP）1例であった。変異が同定されなかった13家系のうち、1例は骨髄形成不全症候群に合併した後天性骨髄性プロトポルフィリン症であった。EPP12例中4例で肝機能障害を認めた。そのうち1例は肝不全を来し、肝移植が検討された。

D. 考察

EPPで同定された遺伝子変異12個のうち新規変異は7個であった。発症者で変異をヘテロで有している者はすべて対側アリルにIVS3-48Cを有しており、従来から知られている発症パターンに一致していた。肝障害を併発した4例の遺伝子変異うち、2個がスプライシング異常であり、1個がナンセンス変異であり、FECH酵素活性の著しい低下を来していることが推測された。また、残りの1例は新規のアミノ酸置換であった。これまでの報告と比較しても肝障害特有の変異は認められなかった。VPの1例は新規変異であった。

E. 結論

遺伝子診断で確定診断される遺伝性ポルフィリン症は今後も一定数存在すると思われ、遺伝子診断の必要性が高いと考える。一方、個々の遺伝子変異の機能的な役割については、未だ不明な点があり、生化学的手法を用いた機能解析も行われる必要がある。

F. 研究発表

1. Suzuki H, Kikuchi K, Fukuhara N, Nakano H, Aiba S. Case of late-onset erythropoietic protoporphyria with myelodysplastic syndrome who has homozygous IVS3-48C polymorphism in the ferrochelatase gene. J Dermatol. in press.
 2. Ninomiya Y, Kokunai Y, Tanizaki H, Akasaka E, Nakano H, Moriwaki S. X-linked dominant protoporphyria: The first reported Japanese case. J Dermatol. 2016;43:414-8.
 3. Mizawa M, Makino T, Nakano H, Sawamura D, Shimizu T. Incomplete erythropoietic protoporphyria caused by a splice site modulator homozygous IVS3-48C polymorphism in the ferrochelatase gene. Br J Dermatol. 2016;174:172-5.
2. 学会発表
1. 中野創. 皮膚疾患のポイント集 2. 骨髄性プロトポルフィリン症の症状差. 第 80 回日本皮膚科学会東部支部学術大会. 2016 年 10 月 30 日 浜松市.
 2. 中野創. 教育講演 38「遺伝性皮膚疾患のトピックス」遺伝性皮膚ポルフィリン症の新知見. 第 115 回日本皮膚科学会総会. 2016 年 6 月 5 日 京都市.

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

該当なし。

ポルフィリア症患者の機能解析に関する研究

研究分担者 竹谷 茂 関西医科大学研究員

研究要旨

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。

A. 研究目的

EPPを始めとするポルフィリア症患者の酵素活性の評価による診断とポルフィリン蓄積量の多少による重症度の違いを引き起こす原因遺伝子バリエーションの解明

B. 研究方法

ポルフィリア症患者の抹消リンパ球細胞の原因酵素の活性をHPLC法を用いて行う、またABCB6遺伝子配列のSNIPを網羅解析する。

（倫理面への配慮）

informed consent を行った。

C. 研究結果

EPP 症として疑わしい Protoporphyrin 蓄積症患者（男）とその両親、兄弟の末梢血リンパ球細胞を用いて FECH 活性の測定を行った。家族歴がなく、患者以外にはポルフィリン蓄積の兆候が認められないので、種々の可能性が考えられるが、まず初めに FECH 活性測定による診断を試みた。患者の活性は、対照者の活性の 1.6 倍の高値を示した。両親兄弟の活性も対照者と比較して 70-110%の値を示し、これらにも顕著な異常を認めなかった。従って、本患者の FECH 活性からは EPP 症としての診断が出来なかった。患者の年齢の若さから考えて、後天性ポルフィリア症の可能性も低く、ALAS2 をはじめとする他酵素の異常を見いだす必要がある。ポルフィリンやヘム輸送に関与すると考えられる種々の分子のノックダウンを行ったところ、ヘムやポルフィリンの細胞内含量に変化はみられなかったが、ALA を負荷させた結果、ABCB6 や ABCB10 ノックダウン細胞で Protoporphyrin の蓄積の増加が認められた。

D. 考察

FECH活性と遺伝子変異の間に矛盾が認められたポルフィリア症と考えらるが発症の年齢から後発性とは考えがたく、更なる解析が必要である。A、BCB6遺伝子配列の変化については、より多くの症例の解析が必要である。

E. 結論

検査に当たったEPP患者については、病因の未知なる原因遺伝子の存在の可能性を検査することが望まれた。また、ABC型輸送体の組織的な解析が必要である。

F. 健康危険情報

なし

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

（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

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
中野英司、 錦織千佳子	色素性乾皮症	三木義男	遺伝子医学MOOK別冊 シリーズ1 “最新遺伝性腫瘍・家族性腫瘍研究と遺伝カウンセリング”	メディカルドゥ	大阪	2016	157-162
錦織千佳子	ヒトの紫外線高感受性遺伝病	近藤隆、島田義也、田内広、平岡真寛、三浦雅彦、宮川清、宮越順二	新版放射線医科学—生体と放射線・電磁波・超音波—	医療科学社	東京	2016	137-139
倉持 朗	von Recklinghausen病	渡辺晋一, 古川福美	皮膚疾患最新の治療2017-2018	南江堂	東京	2017	238-240
古村南夫	ざ瘡にレーザー・光治療は有用か?	宮地良樹, 鶴田大輔	WHAT' s NEW in 皮膚科学2016-2017	メディカルレビュー社	東京	2016	92-93
Yoshida Y	71 Neurofibromatosis	Kelly AP, Taylor SC	Dermatology for skin of color 2 nd eds	McGrawHill	USA	2016	499-504
齋藤 清	神経線維腫症2型 (NF2)	三木義男	遺伝子医学MOOK別冊 最新遺伝性腫瘍・家族性腫瘍研究と遺伝子カウンセリング	メディカルドゥ	大阪	2016	186-190
水口雅	結節性硬化症のトータルケア	五十嵐隆, 尾内一信, 清水俊明, 岡明 (監)	小児科診療 UP-to-DATE, vol. 18.	マルホ株式会社	大阪	2016	26-30
金田真理	母斑症	総監修: 永井良三	皮膚科研修ノート	診断と治療社	東京	2016	558-561
金田真理	皮膚症状	責任編集: 樋野興夫	結節性硬化症の診断と治療最前	診断と治療社	東京	2016	110-117
金田真理	結節性硬化症	三木義男	最新遺伝性腫瘍・家族性腫瘍研究と遺伝カウンセリング	メディカルドゥ	大阪	2016	163-170

金田眞理	老人性白斑	監修：片山一朗	皮膚疾患ペディア	日本医師会	東京	2016	174
金田眞理	結節性硬化症	監修：片山一朗	皮膚疾患ペディア	日本医師会	東京	2016	186
金田眞理	Fabry病	監修：片山一朗	皮膚疾患ペディア	日本医師会	東京	2016	223
金田眞理	無（低）汗症	監修：片山一朗	皮膚疾患ペディア	日本医師会	東京	2016	273
金田眞理	神経症状を伴う皮膚病変	監修：片山一朗	皮膚疾患ペディア	日本医師会	東京	2016	331-332
金田眞理	シロリムス（ラパマイシン）外用薬：結節性硬化症の顔面の血管線維腫に奏効？	宮地良樹	皮膚科新薬の使い方	メディカルレビュー社	東京	2017	164-166
Moriwak S	Prenatal diagnosis of xeroderma pigmentosum group A	Nishigori C, Sugasawa K	DNA repair disorders --clinical and molecular aspects	Springer			in press
森脇眞一	光線過敏症	大谷道輝、宮地良樹	マイスターから学ぶ 皮膚科治療薬の服薬指導術	メディカルレビュー社		2016	278-281
森脇眞一	光線過敏症	猿田享男、北村惣一郎	JMEDJ治療法便覧 2016～私の治療～	日本医事新報社			印刷中
中野英司、 錦織千佳子	色素性乾皮症	三木義男	遺伝子医学MOOK別冊 最新遺伝性腫瘍・家族性腫瘍研究と遺伝子カウンセリング	メディカルドゥ	大阪	2016	157-162

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ono R, Masaki T, Mayca Pozo F, Nakazawa Y, Swagemakers SM, Nakano E, Sakai W, Takeuchi S, Kanda F, Ogi T, van der Spek PJ, Sugasawa K, Nishigori C	A 10-year follow-up of a child with mild case of xeroderma pigmentosum complementation group D diagnosed by whole-genome sequencing.	Photodermatol Photoimmunol Photomed	32(4)	174-180	2016

中村文香、中野英司、辻本昌理子、錦織千佳子、永田敬二	基底細胞癌発症を契機に9歳で診断に至った軽症型色素性乾皮症A群の1例	日本小児皮膚科学会雑誌	36(1)	55-60	2017
Moriwak S, Kanda F, Hayashi M, Yamashita D, Sakai Y, Nishigori C (Xeroderma pigmentosum clinical practice guidelines revision committee)	Xeroderma pigmentosum clinical practice guidelines.	J Dermatol			in press
倉持 朗	Down症候群(21Trisomy)を合併し、4歳時に壊疽性膿皮症を発症した神経線維腫症 I 型(NF1)女児の1症例	日本レックリングハウゼン病学会雑誌	8(1)		印刷中
倉持 朗	神経線維腫症1型の神経原性腫瘍に対する対応はそれら腫瘍の有する特徴的な生物学に即してなされなければならない	日本レックリングハウゼン病学会雑誌	7(1)	26-36	2016
山岡美穂, 倉持朗, 久谷恵子, 加藤香, 斉藤妙子, 池淵研二	超音波検査所見が診断上有用な良性皮下腫瘍	臨床病理	64(11)	1229-1235	2016
Koga M, Yoshida Y, Imafuku S	Nutritional, muscular and metabolic characteristics in patients with neurofibromatosis 1	J Dermatol	43(7)	799-803	2016
Moriya S, Hirose J, Yoshida Y, Yamamoto O	Malignant peripheral nerve sheath tumour arising from solitary sclerotic neurofibroma	Acta Derma Venereol	96(5)	706-707	2016
松尾宗明	神経線維腫症. 特集 慢性疾患児の一生を診る	小児内科	48(10)	1524-1526	2016
Yoshida M, Funasaki H, Marumo K	Efficacy of autologous leukocyte-reduced platelet-rich plasma therapy for patellar tendinopathy in a rat treadmill model	Muscles, Ligaments and Tendons Journal	6(2)	205-215	2016
古賀文二、吉田雄二、今福信二	神経線維腫症1型におけるBMIと血液生化学因子についての検討	日レ病会誌	7(1)	73-75	2016

Ichikawa T, Suzuki K, Watanabe Y, Sato T, Sakuma J, Saito K	Development of and clinical experience with a simple device for performing intraoperative fluorescein fluorescence cerebral angiography: technical notes	Neurol Med Chir (Tokyo)	56(3)	141-149	2016
Fujii M, Maesawa S, Ishiai S, Iwami K, Futamura M, Saito K	Neural basis of language: an overview of an evolving model	Neurol Med Chir (Tokyo)	56(7)	379-386	2016
Iwami K, Fujii M, Saito K	Occipital transtentorial/falcine approach, a “cross-court” trajectory to accessing contralateral posterior thalamic lesions: a technical case report	J Neurosurg		Epub ahead of print	2016
水口雅	小児慢性疾患の成人期移行の現状と問題点:移行期の問題と小児科学会の取り組み.	小児科臨床	69(4)	489-494	2016
水口雅	結節性硬化症- 治療法の進歩-	日本小児科学会雑誌	120(4)	721-727	2016
Nishida T, Tsujimoto M, Takahashi T, Hirota S, Blay JY, Wataya-Kaneda M	Gastrointestinal stromal tumors in Japanese patients with neurofibromatosis type I	J Gastroenterol	51(6)	571-8	2016
Tanaka A, Ikinaga K, Kiyohara E, Tanemura A, Wataya-Kaneda M, Fujimura R, Mizui M, Isaka Y, Katayama I	Critical renal adverse event induced by nivolumab therapy in a stage IV melanoma patient	J Dermatol			in press
Wataya-Kaneda M	Genetic Disorders with Dyshidrosis: Ectodermal Dysplasia, Incontinentia Pigmenti, Fabry Disease, and Congenital Insensitivity to Pain with Anhidrosis	Curr Probl Dermatol	51	42-9	2016
Wataya-Kaneda M, Nakamura A, Tanaka M, Hayashi M, Matsumoto S, Yamamoto K, Katayama I	Efficacy and Safety of Topical Sirolimus Therapy for Facial Angiofibromas in the Tuberous Sclerosis Complex A Randomized Clinical Trial	JAMA Dermatol	153(1)	39-48	2017

Iwanaga A, Okubo Y, Yozaki M, Koike Y, Kuwatsuka Y, Tomimura S, Yamamoto Y, Tamura H, Ikeda S, Maemura K, Tsuiki E, Kitaoka T, Endo Y, Mishima H, Yoshiura K, Ogi T, Tanizaki H, <u>Wataya-Kaneda M</u> , Hattori T, Utani A	Analysis of clinical symptoms and ABCC6 mutations in 76 Japanese patients with pseudoxanthoma elasticum.	J Dermatol		Epub ahead of print	2017
Murakami Y, <u>Wataya-Kaneda M</u> , Iwatani Y, Kubota T, Nakano H, Katayama I	Novel mutation of OCRL1 in Lowe syndrome with multiple epidermal cysts.	J Dermatol			in press
<u>Moriwaki S</u>	Human DNA repair disorders in derma-tology: A historical perspective, current concepts and new insight	J Dermatol Sci	81(2)	77-84	2016
Kondo D, Noguchi A, Tamura H, Tsuchida S, Takahashi I, Kubota H, Yano T, Oyama C, Sawaishi Y, <u>Moriwaki S</u> , Takahashi T	Elevated urinary levels of 8-hydroxy-2' -deoxyguanosine in a Jap-anese child of xeroderma pigmento-sum/Cockayne syndrome complex with Infantile onset of nephrotic syndrome	Tohoki J Exp Med	239(3)	231-5	2016
Imafuku K, Hata H, Yanagi T, Kitamura S, Inamura Y, Nishimura M, Kitamura S, <u>Moriwaki S</u> , Shimuzu H	Multiple skin cancers in patients with mycosis fungoides after long-term ultra-violet phototherapy	Clin Exp Dermatol			in press
Terada A, Tanizaki H, Aoshima M, Tokura Y, <u>Moriwaki S</u>	Lichen planus-like keratosis emerging in a pediatric case of xeroderma pigmentosum group A	J Dermatol			in press
Takahashi Y, Endo Y, Kusaka A, Nakamura S, Nakazawa Y, Ogi T, Arao Y, Furue M, <u>Moriwaki S</u>	An XPA gene splicing mutation resulting in trace protein expression in an elderly xeroderma pigmentosum group A patient without neurological abnormalities.	Br J Dermatol		Epub ahead of print	2016

<u>森脇真一</u>	小児の光線過敏症	小児内科	48	594-597	2016
<u>森脇真一</u>	一般医に必要な光線過敏症の知識 2016	高知県医師会雑誌			印刷中
<u>森脇真一</u>	光線過敏症 疾患別・皮膚科の検査 とその評価法	皮膚科の臨床			印刷中
Miyata R, Tanuma N, Sakuma H, <u>Hayashi M</u>	Circadian rhythms of oxidative stress markers and melatonin metabolite in patients with xeroderma pigmentosum group A.	Oxid Med Cell Longetiv	2016:57 41517		2016
Endo H, Sekiguchi K, <u>Ueda T</u> , Kowa H, Kanda F, Toda T	Regional glucose hypometabolic spread within the primary motor cortex is associated with amyotrophic lateral sclerosis disease progression: A fluoro-deoxyglucose positron emission tomography study	eNeurologicalSci	6	74- 79	2017
<u>上田健博</u> , 戸田達史	【神経内科疾患のtrends & topics 2017】パーキンソン病.	Mebio	33(11)	10-17	2016
<u>Nakano E</u> , Masaki T, Kanda F, Ono R, Takeuchi S, <u>Moriwaki S</u> , <u>Nishigori C</u>	The present status of xeroderma pigmentosum in Japan and a tentative severity classification scale.	Exp Dermatol	25 Suppl 3	28-33	2016
Ninomiya Y, Kokunai Y, Tanizaki H, Akasaka E, <u>Nakano H</u> , <u>Moriwaki S</u>	X-linked dominant protoporphyrinemia: The first reported Japanese case.	J Dermatol	43(3)	414-418	2016
Suzuki H, Kikuchi K, Fukuhara N, <u>Nakano H</u> , Aiba S	Case of late-onset erythropoietic protoporphyria with myelodysplastic syndrome who has homozygous IVS3-48C polymorphism in the ferrochelatase gene.	J Dermatol		Epub ahead of print	2016
Mizawa M, Makino T, <u>Nakano H</u> , Sawamura D, Shimizu T	Incomplete erythropoietic protoporphyrinemia caused by a splice site modulator homozygous IVS3-48C polymorphism in the ferrochelatase gene.	Br J Dermatol	174(1)	172-175	2016
Mu A, Li M, Tanaka M, Adachi Y, Tai TT, Liem PH, Izawa S, Furuyama K, <u>Taketani S</u>	Enhancements of the production of bilirubin and the expression of •-globin by carbon monoxide during erythroid differentiation	FEBS letters	590(10)	1447-52	2016

Kitagishi H, Minegishi S, Yumura A, Negi S, <u>Taketani S,</u> Amagase Y, Mizukawa Y, Urushidani T, Sugiura Y, Kano K	Feedback Response to Selective Depletion of Endogenous Carbon Monoxide in the Blood.	J Am Chem Soc	138(16)	5417-25	2016
--	--	---------------	---------	---------	------