

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26～28年度 総合研究報告書

研究代表者 錦織 千佳子

平成29（2017）年5月

目 次

I. 総合研究報告（研究代表者）

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. 総合研究報告（研究分担者）

1. 診療科横断的な神経線維腫症1型(NF1)の診療、NF1に生じる末梢神経鞘腫瘍に対する外科的対応の現時点での原則と問題点、NF1の臨床における新たな側面 倉持 朗 -----	54
2. 神経線維腫症1型の臨床的特徴とNF1遺伝子変異相関に関する研究 太田 有史 -----	57
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. 神経線維腫症1型におけるカフエオレ斑の治療法の検討 古村 南夫 -----	60
5. 神経線維腫症1型における重症度因子の解明と科学的根拠に基づいた診療指針の確立 吉田 雄一 ----- （資料）神経線維腫症1型（レックリングハイゼン病）診療ガイドライン2017	65
6. 神経線維腫症1型の中樞神経合併症に関する調査研究 松尾 宗明 -----	133
7. 神経線維腫症I型(NF-1)に伴う骨、関節病変に関する研究 舟崎 裕記 -----	136
8. 神経線維腫症1型（NF1）患者の代謝関連疾患の合併に関する研究 今福 信一 -----	138
9. 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 -----	140

10. 神経線維腫症2型に対する治療の最適化 齋藤 清	144
11. 結節性硬化症の診療に関する研究 水口 雅	148
12. 結節性硬化症の新規診断基準、重症度分類および診断治療ガイドラインの確立に関する研究 金田 眞理 (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)	151
13. 神経線維腫症1型 (NF1) の疫学調査に関する検討 須賀 万智	189
14. 色素性乾皮症診療ガイドラインの策定と患者解析 森脇 真一	192
15. 色素性乾皮症とコケイン症候群の歯科医療の調査研究 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 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	198
16. 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	202
17. 色素性乾皮症の患者登録と全国調査 中野 英司	204
18. 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	206
19. ポルフィア症患者の機能解析に関する研究 竹谷 茂	208
Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表	209

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。平成26年度にNF1、NF2、TSCの診断基準と重症度分類飲み直しを行い、平成27-28年にかけてそれぞれの疾患を担当する班員の間で診療情報を共有しながら、日常診療の現場での一助になるよう、クリニカルクエストを含む診療ガイドラインの改訂版を作成した診療ガイドラインの改訂を行った。NF1、NF2については今まであまり注意を払われいなかった小児NF1の発達障害の側面の解析、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を行なった。診療科横断的な統合的観点から各疾患の診療ガイドラインが改訂され新しい疾患概念、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については平成26-27年にかけて診療ガイドラインの策定を行い、平成28年度はその周知を図るとともに、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の現状を知るために、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会発しを平成27年に開発し、平成28年から患者が集積する神戸大学の施設内でXP患者の登録システムへの入力を進めている。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多臓器病変を生ずる遺伝性の難病で、神経線維腫症1 (NF1)、神経線維腫症2 (NF2)、結節性硬化症 (TS)、色素性乾皮症 (XP) が含まれる。NF1は骨奇形・腫瘍・色素斑が整容上大きな問題で、巨大腫瘍を生じると機能障害が著しい。NF2は進行性の聴神経腫瘍や脳脊髄腫瘍を生じ生命予後も良くない。TSもてんかん、顔面皮疹、各種臓器に生ずる腫瘍など問題も多い。XPは光線過敏症や皮膚がんの多発と神経症状が生じ、患者・家族のQOLは著しく低い。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・TSについては平成20年に本研究班が中心となって策定した診療指針があるが、それ以降多くの新発見が出ている。適切な医療の実施には、多様な指標に基づく重症度評価と予後の把握が必須である。そのためには、重症度評価を加味した診療指針の改訂が必要である。本研究班では、診断の確立、多様な臨床評価を用いた疫学調査を実

施する。平成26年度に調査票の評価項目の検討、平成27年度に疫学調査を実施し、臨床情報を診療科横断的に検討し、平成28年度に診療指針の策定と改訂を実施し、関係学会とも協力して周知する方針として、研究を進めた。XPの遺伝子診断は2008年に先進医療、2012年から保険適応となり、診断率は上がったが、未確定例も多いので、引き続き、診断を進める必要がある。患者登録システムの構築し、遺伝子変異-症状相関の解析を推進をめざした。平成28年度から新たにポルフィリン症も本研究班に加えられ、まずは診断に必須である遺伝子診断のシステムを構築する必要がある。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)
小野竜輔 (神戸大学)

B. 研究方法と結果

倉持はNF1の最適な診療のモデルケースを探索した。(1)NF1に対する診療科横断的対応；中枢神経病変として脳外科での対応を依頼するものに、視神経膠腫・毛様細胞性星細胞腫、Unidentified Bright Objects(UBOs)、類もやもや病、血管病変(NF1-vasculopathyはただし、種々の臓器で生じ得る)がある。その他にも、たとえ皮膚科の診療の中で臨床診断を確定しても、精神神経科や小児科、また種々の療育の施設に依頼するものに、限局性学習症・注意欠陥多動症・自閉スペクトラム症といった発達障害が、視機能障害は生じないものの眼科に経時的な観察を依頼するものに櫻井—Lisch結節が、整形外科的に対応を依頼するものに骨病変・脊髄腫瘍・脊柱変形・先天性脛骨異形成症が、内分泌内科・内分泌外科に依頼するものに褐色細胞腫が、消化器内科・消化器外科に依頼するものに消化管間質腫瘍(GIST)が、小児血液科に依頼するものに若年性骨髄単球性白血病が、乳腺腫瘍科に依頼するものに乳癌がある。

これらは、NF1という疾患がRASopathyであり、Neurocristopathyでもあること、NF1に生じる種々の腫瘍・形成異常の発生にもsecond hitとしてのNF1の体細胞変異が関わっていること、NF1の有するcancer susceptibilityという性質が幾つかの臓器において病変を発症させること、に関わっている。

(2)外科的対応：皮膚科が主体的に関わっている末梢神経鞘腫瘍に対する治療の進歩に関しては、まず巨大な瀰漫性神経線維腫の出血に対する対応・工夫の進歩が挙げられる。術前の十分な画

像的検討、巨大例に対する術前の選択的動脈造影・塞栓術、ハーモニックやリガシユアの使用により、以前よりはるかに出血が抑えられ、巨大例に対する分割手術が可能となった。なお、術後の特殊な固定方法も重要である。結節状蔓状神経線維腫は、極めて多数生じたり、異時性・多中心性に生じたりする厄介さのほか、悪性化(悪性末梢神経鞘腫瘍:MPNST)のリスクを有することから、極めて慎重な対応を有する。特にこの腫瘍への放射線照射がMPNSTの発生を誘発することから、検査を含めて結節状蔓状神経線維腫への放射線照射は避ける必要がある。切除・摘出術がなされるが、特に患児が小さいうちにスジコ状に集簇した塊状物の形態を呈することがあり、この時期での切除(繰り返し行う)は有用である。MPNSTは多くの場合、結節状蔓状神経線維腫から発生するため、結節状蔓状神経線維腫の極めて慎重な追跡、また悪性化を来たした場合は超早期にこれを検出することが求められる。ただし、現時点で生化学的マーカーは初期悪性化病変の検出にあたっては有効なものがあるとはいえず、また早期悪性化病変を描出する有効な画像診断の組合せも検討途中である。有効な化学療法剤や分子標的薬が現れれば、advanced MPNSTに対しても有用な、手術とのcombinationによる対応も構築されるであろうが、まだ有効で現実的に使用しうるものは無い状態である。実質的で施行可能な方法が進歩することは、重要である。

(3)NF1の臨床における新たな側面：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という病態の理解をさらに深め、NF1診療に於いてさらに熟考していくべき事項を明らかにし、将来、より良い診断法や診療指針を再構築することに、寄与する基盤になるものと考えられる。①NF1とDown症候群(Trisomy型)・壊疽性膿皮症の合併例(4歳女児)、②NF1とneurodegeneration with brain iron accumulation(NBIA)と考えられる神経変性症との合併例、③NF1に生じた末梢神経鞘腫瘍—特に結節状蔓状神経線維腫に対するelastographyを含む超音波診断の有用性の評価の検討、④mosaic NF1男性に生じていた瀰漫性神経線維腫内の結節状蔓状神経線維腫から生じたMPNSTの症例、について報告した。(倉持)

太田は分節型の臨床的特徴を検討し、1. 限局性に色素斑のみ見られる患者(限局性カフェオレ斑)、2. 神経線維腫のみの患者(限局性多発性神経線維腫)、3. 神経線維腫と色素斑を合併している患者(分節型神経線維腫症1型)、4. びまん性神経線維腫のみの患者の4型である。NF1の分節

型の臨床像は過去の報告と大きな相違点はなかったが、一部の分節型には重大な合併症を併発するリスクがある。遺伝性については、色素斑のみの親から full-blownNF1 の子を生じる傾向があるが、おそらくその頻度はきわめて低いと考えられる。(H26)

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た。そのひとつが、従来から報告の多い **dysmorphic** な顔貌、学習障害、心血管奇形、小児期の過成長や皮膚の神経線維腫が極めて多数生じる傾向があり、MPNST が高頻度に生じるグループ。もうひとつがモザイクのグループである。モザイク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。すなわち、NF1 遺伝子の大きな欠失を示した患者の一部は予後が比較的良好であり、これは遺伝カウンセリング上、重要な点といえる。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。(H27-28)

筑田は DPC データベースを用いて神経線維腫症患者における脊椎手術の実態調査を行った。神経線維腫症患者が受ける脊椎手術の実態調査ができた。また、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ることを明らかにした。

古村は神経線維腫症 1 型のカフェオレ斑に対するより有用性の高い治療アルゴリズム策定を目標として、レーザー治療の臨床的有用性や新しい治療法に関する情報を収集・分析した。これらのデータを他の班員と共有し、診療ガイドラインに反映させた。

吉田は 2015 年に難病法の成立に伴い、まずは重症度分類の改訂に着手した。新重症度分類に基づいた調査では患者の 3 割は重篤な症状を合併していた。次いでエビデンスに基づいた治療指針を示すために治療に基づいた CQ の作成を行った。最終的に 7 年前に作成された NF1 の診療ガイドラインを詳細に検討し、最新の情報に基づいた治療指針に変更し、各領域の専門家の意見を集約し、NF1 診療ガイドライン(改訂版)の作成を行った。

松尾は NF1 小児における知的レベルの調査を行った。その結果、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。これらの新たに分かった事実は最新の神経線維腫症診療ガイドライン改訂版に反映させた。

舟崎は 1) NF-1 では骨密度と独立して骨質劣化例が存在することが判明したが、今回の調査では骨病変あり群となし群においてはこれらの因子に有意差は認めなかった。2) 本症に伴う特徴的な関節病変は皮膚腫瘍に隣接した骨、関節に発生し、成人期になっても関節脱臼、変形などの関節機能の低下をきたすこともあり、重症度にも影響を与えていたが、重症度分類との整合性は得られていた。3) 下腿偽関節症に対する保存療法は骨癒合が期待できない。手術を行った場合、骨癒合率は 80%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。

今福は平成 26 年度は神経線維腫症 1 型(NF1)患者の代謝関連疾患の合併に関する研究について検討した。

①初診時の年齢は、0-1 歳と 20-40 歳が多かった。0-1 歳の群では男女差はなかったが、20-40 歳では女性が多かった。カルテ記載から 0-1 歳の受診動機は圧倒的に診断についての相談であった。20-40 歳については NF の切除依頼が多かった。②20-89 歳の成人を対象に平均を算出した。体重(BMI)は男性が 22.50±3.93 で女性が 21.46±2.83 で BMI は厚生労働省の示している国民統計より低値であり、NF1 患者は低身長で痩せ形が多いことが示唆された。③既往症、併存症では、アレルギー性疾患が多い印象であったが、対照がなく有意に高値であるかは不明であった。④皮膚腫瘍切除術は、全体の 28.6% (102/356 名) で受けており、皮膚腫瘍切除は、皮膚科受診者の 1/3 が受けていた。NF1 患者は痩せ形が多いことに注目し、血液生化学データに特徴がないか患者対照研究も行った。98 例(男性 41 例、女性 57 例)の NF1 患者を対象に 173 例(男性 74 例、女性 99 例)の非 NF1 患者を対照群とした。結果、TG、Cr、CK、AST、ALT、LDH の 5 項目について NF1 群では対照群と比較し低値であり、これらの中でピアソンの積率相関係数で検定を行い、対照群では BMI と TG および ALT において相関が見られたが、NF1 群では相関がなかった。一般的に ALT は BMI と相関が見られることは既に知られているが、NF1 群では相関が見られなかったことは、NF1 患者においては脂肪肝が少なく脂質代謝に関連する、もしくは炎症が起りにくく制御している特殊な経路がある可能性が示唆された。

平成 27-28 年度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に関する研究を行ない、多数例を集積し検討した結果、顔面は NF1-SHP での腫瘍数を測定するのに不適であり、背部は条件を整えれば目視で測定した腫瘍数と近似した測定が可能なことを明らかにした。

齋藤は NF2 診療の現状把握のために 2009 年～2013 年の臨床調査個人票 807 名分を解析した。その結果、女性が男性より 1.3 倍多い、家族歴無しが有りの倍多いなどの特徴がみとめられた。また、神経症状スコアは発症年齢が低いほど点数が高い傾向がみられ、経過中のスコア悪化に関わる因子は、診断時の年齢が若い、頭蓋内髄膜腫があることなどであった。次に、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、これまでの研究経緯、臨床調査個人票の解析結果、新しい治療指針などについて議論した。また、脳神経外科関連学会研究会での意見も踏まえ、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た。患者の会では、bevacizumab に対する期待が大きかった。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」などである。

水口は TSC に伴う腎 AML ガイドラインを 2016 年 8 月に刊行した。SEGA ガイドラインも 2017 年度中に完成見込みである。

金田は本邦における TSC 患者の特性の解析、今回新規診断基準、重症度分類、診断治療ガイドラインの作成を行った。今後の社会ニーズ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。

須賀は文献レビューを行ない、診療ガイドライン策定への助言を行なった。その結果、日本の NF1 の疫学調査は、厚労科研費研究班による 1985 年と 1994 年の全国調査以降、報告されていなかった。文献レビューの結果、海外まで目を向けても、NF1 の疫学研究が決して多くないことが示された。

森脇は新たな難病行政の展開のため、他の班員と協力して XP 診断基準、重症度分類を含む新たな XP 診療ガイドラインを策定した。また XP 診断センターを維持し（56 検体を解析、15 例の新規 XP を同定）、その過程で得た患者情報から、沖縄県のある離島において、XPD 創始者効果があることが判明した。

林は色素性乾皮症（XP）患者において、神経症

状に関連した歯科分野、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。平成 26 年度、全国の大学歯学部、日本小児総合医療施設協議会に所属する医療機関の歯科・口腔外科を対象とした全国調査を企画したが、共同研究機関での倫理審査委員会で承認が得られず、調査を実施できなかった。平成 27 年度、歯科医療機関を対象とした全国調査の pilot study として、家族会の協力を得てアンケート調査を行った。A 群 XP（XP-A）患者 9 例（4～29 歳）では 10 歳以上で食事時のむせがみられ、20 歳以上で経管栄養が開始されたが、歯科的問題の発生頻度は低かった。CS 患者 14 例（1～25 歳）では食事時のむせは XP-A 患者より少なく、年長でも経口摂取が試みられていた。約 2/3 で定期的歯科受診が行われ、う歯や歯列不正も高率にみられたが、唾液減少や口内炎の発生頻度は低かった。平成 28 年度、家族会アンケート調査結果を学会発表するとともに、口腔衛生的介入を行った 27 歳男性 XP-A 患者での経験も学会発表し、経口摂取不可に伴い生じた歯列不正の矯正が嚙下・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、「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、倫理審査委員会の承認を受けた。

上田は XP の重症度スコアにおける各 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。ただし下位項目のうち、喉頭機能、寝返り動作、排泄機能、意欲に関しては小児期は保たれる傾向があった。同年齢では重症度スコアの高い患者ほど、頭部 MRI での脳萎縮が強く、かつ神経伝導速度が遅い傾向がみられた。さらに個々の患者において脳容積の経時的な減少と重症度スコアの悪化は関連していることを明らかにした。

平成 26 年度に小野が神戸大学皮膚科における XP 患者登録システムを構築した。平成 27-28 年度に錦織／中野英司が入力を開始し、神戸大学の機関内限定ではあるがデータベースの作成を進めている。データベース登録患者数は 191 名で、うち未診断例が 37 名、諸検査の結果 XP ではないと診断した例が 22 名であった。また、同様に検査の結果ほかの疾患であったのが 6 名（DNA 修復障害を有するコケイン症候群 1 名、硫黄欠乏性毛髪発育異常症 1 名を含む）、遺伝子診断の結果保因者であったのが 12 名おり、残りの 114 名が XP 患者であった。

中野創は遺伝性ポルフィリン症が疑われた 26 家系中 13 家系で遺伝子変異が同定され、確定診断が得られた。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 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。

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。

(倫理面への配慮)

患者の症状の解析については、個人情報が入り込ま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。

患者と患者家族には、現実的な対応の実践にあたり、検査法の手順・危険や、実際の診療・手術その他の対応に関しての科学的根拠・安全性を、納得してもらうまで詳しく説明し、満足した結果が得られなかった際の代替治療・対応についても十分に説明し、同意を得た。本研究班の報告にあたっては、完全にプライバシーは守られていること、臨床や病理組織の提示において用いられる写真についても、完全に本人と同定できないようになっていることを説明し、報告の同意を得た。

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。今まであまり注意を払われてこなかったものの、最近問題とされることが多い、NF1 小児における発達障害についての解析を松尾らが中心となって行い、また、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を用いた解析を踏まえて、診療科横断的に、診療ガイドラインの改訂ができた。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ションとして、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。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。このことにより客観的な年齢的な症状の推移、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。太田は神経線維腫症 1 型 (NF1) の分節型 (モザイク) の親から full-blownNF1 の子を生じる親の臨床的特徴について 1. 限局性カフエオレ

斑のみ 2. 限局性多発性神経線維腫のみ 3. 神経線維腫と色素斑を合併 (分節型神経線維腫症 1 型 4. びまん性神経線維腫のみの 4 型にまとめ、色素斑のみの親から full-blownNF1 の子を生じる傾向があるが、おそらくその頻度はきわめて低いと結論付けた。このことは遺伝子診療の場では重要な知見と考える。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、佐谷の全面的な協力を得て、太田が遺伝子型-症状相関について調べたが、NF1 における結論となった。このことは以前から、予想はされていたが、今回まとまったデータであるので、遺伝子診療の場では重要な知見である。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まり、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。新しい治療薬の適正な使用と言う観点からも TSC の診療ガイドラインの改訂版は患者にも医療経済的にも資すると考える。

XP については平成 26-27 年にかけて診療ガイドラインを策定し、平成 28 年はそ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が、XP が指定難病に制定されたこととも相まって、XP 疑いの診断依頼が増えた。また、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、少しでも疑ったら紹介されるようになり、専門医ではない医師における XP の診断率が向上していることが窺われ、当初の目的であった“XP の診療ガイドラインの策定により、XP の診断における地域格差を解消し、XP 診療における標準化”がある程度達成できているのではないかと考えている。それらの症例のなかには 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。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と考える。

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おり、これらのことが、XP の重症度別患者数の把握につながり、将来における治療薬の評価や 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。

ポルフィリン症については平成 28 年から本研究班に加えられたが、まだ患者の実態や診療現場のニーズも十分にはつかめていないので、今後その辺りの基礎データを蓄積する必要があると考えている。

E. 結論

当初の目的通り、NF1、NF2、TSC の診療ガイドラインの改訂を行うことができた。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をさくせいすることにより、新しい疾患概念、新しい治療薬などを含めた、現在の医療水準と医療実態に合ったものとなった。XP については平成 26-27 年にかけて診療ガイドラインの策定を行った。XP の早期診断と的確な診療と患者指導に資するものと思われる。平成 28 年から XP 患者の施設内入力を開始し、データベース作成を進めている。今後の診療ガイドラインの策定に資すると考えている。平成 28 年度から本研究班に加えられたポルフィリン症についても遺伝子診断のシステムなどを確立できた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Nishigori C : Photocarcinogenesis and inflammation. *Cancer and Inflammation Mechanisms: Chemical, Biological, and Clinical Aspects*. Hiraku Y, Kawanishi S, Ohshima H eds. John Wiley & Sons, Inc, USA, 271-283, 2014.
2. Nakano E, Ono R, Masaki T, Takeuchi S, Takaoka Y, Maeda E, Nishigori C : Differences in clinical phenotype among patients with XP complementation group D: 3D structure and ATP-docking of XPD in silico. *J Invest Dermatol* 134(6) : 1775-1778, 2014.
3. Toga T, Kuraoka I, Watanabe S, Nakano E, Takeuchi S, Nishigori C, Sugasawa K, Iwai

S : Fluorescence detection of cellular nucleotide excision repair of damaged DNA. *Sci Rep* 4(4) : 5578, 2014.

4. Yogianti F, Kunisada M, Nakano E, Ono R, Sakumi K, Oka S, Nakabeppu Y, Nishigori C : Inhibitory effects of dietary *Spirulina platensis* on UVB- induced skin inflammatory responses and carcinogenesis. *J Invest Dermatol* 134(10) : 2610-2619, 2014.
5. Makino-Okamura C, Niki Y, Takeuchi S, Nishigori C, Declercq L, Yarosh DB, Saito N : Heparin inhibits melanosome uptake and inflammatory response coupled with phagocytosis through blocking PI3k/Akt and MEK/ERK signaling pathways in human epidermal keratinocytes. *Pigment Cell Melanoma Res* 27(6) : 1063-1074, 2014.
6. 錦織千佳子 : 色素性乾皮症 (XP) バリエント型. *皮膚病診療* 36(11) : 998-1006, 2014.
7. 錦織千佳子 : 色素性乾皮症. *皮膚疾患 最新の治療 2015-2016*, 渡辺晋一、古川福実編、南江堂、東京、102、2015
8. 錦織千佳子 : 光線過敏症. *南山堂医学大辞典 第 20 版*, 鈴木肇編、南山堂、東京、796、2015
9. 錦織千佳子 : 色素性乾皮症. *南山堂医学大辞典 第 20 版*, 鈴木肇編、南山堂、東京、986、2015
10. 錦織千佳子 : 光線過敏症. *今日の診断指針 (第 7 版)*, 金澤一郎、永井良三、医学書院、東京、1604-1605、2015
11. 錦織千佳子 : 一日光角化症の診断・治療—フィールド癌化を考慮した日光角化症の治療. *皮膚病診療* 37(別冊) : 1-6, 2015.
12. 錦織千佳子 : 色素性乾皮症. *皮膚科の臨床* 57(6) : 892-900, 2015.
13. Kuwabara A, Tsugawa N, Tanaka K, Uejima Y, Ogawa J, Otao N, Yamada N, Masaki T, Nishigori C, Moriwaki S, Okano T : High prevalence of vitamin D deficiency in patients with xeroderma pigmentosum-A under strict sun protection. *Eur J Clin Nutr* 69(6) : 693-696, 2015.
14. Goto N, Bazar G, Kovacs Z, Kunisada M, Morita H, Kizaki S, Sugiyama H, Tsenkova R, Nishigori C : Detection of UV-induced cyclobutane pyrimidine dimers by near-infrared spectroscopy and aquaphotomics. *Sci Rep* 5 : 11808, 2015.
15. 錦織千佳子 : Xeroderma pigmentosum NER 欠損型とバリエント群の原因遺伝子とそのクロストーク. *日本臨牀 (家族性腫瘍学)* 73(増 6) : 401-408, 2015.
16. Nishigori C : Current concept of

- Photocarcinogenesis. *Photomed Photobiol Sci* 14(9) : 1713-1721, 2015.
17. 錦織千佳子：慢性光線性皮膚炎. 皮膚病診療 37(9) : 835-839, 2015.
 18. 福永淳、錦織千佳子：光線過敏症. 医学と薬学 72(10) : 1685-1695, 2015.
 19. 錦織千佳子：色素性乾皮症, 先天性ポルフィリン症. 小児科臨床 78(11) 特大号 : 1597-1602, 2015.
 20. 錦織千佳子：紫外線の皮膚への作用と防御、治療. 太陽紫外線防御研究委員会学術報告 25 : 35-40, 2015.
 21. 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 ドウ、大阪、157-162、2016
 22. 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
 23. 錦織千佳子：色素性乾皮症の現状とその対処法. 新薬と臨床 65(2) : 237-242, 2016.
 24. 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.
 25. 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.
 26. 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
 27. 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.
 28. 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
 29. 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
 30. 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
 31. 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
 32. 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：光線過敏症の最近の動向. 第 113 回日本皮膚科学会総会・学術大会. 2014.5-6
 2. 錦織千佳子他：小児色素性乾皮症 C 群の 1 例. 第 38 回日本小児皮膚科学会学術大会. 2014.5-6
 3. 正木太朗、中野 英司、錦織千佳子、鈴木民夫：特異な臨床症状を示した小児色素性乾皮症 C 群(XP-C)の 1 例. 第 36 回日本光医学・光生物学会. 2014.7
 4. 梅達也、倉岡功、渡邊駿、中野英司、竹内聖二、錦織千佳子、菅澤薫、岩井成憲：細胞の紫外線損傷 DNA 修復能の蛍光検出. 第 36 回日本光医学・光生物学会. 2014.7
 5. Nishigori C : UV and Melanoma: Insights from Clinical View Points. XXII International Pigment Cell Conference. 2014.9
 6. Nishigori C : Photocarcinogenesis is a complex process caused by DNA damage, inflammation and immunosuppression. 16th International Congress on Photobiology. 2014.9
 7. Nakano E, Ono R, Masaki T, Takeuchi S, Takaoka Y, Sugasawa K, Nishigori C : Genotype -Phenotype Correlation Among Xeroderma Pigmentosum Complementation Group D. The 3rd Eastern Asia Dermatology. 2014.9
 8. 正木太朗、竹内聖二、松田外志朗、錦織千佳子：ナローバンド、ブロードバンド UVB 照射後のケラチノサイトとメラノサイトにおけるマイクロアレイ解析. 第 73 回日本癌学会学術総会. 2014.9
 9. 竹内聖二、正木太朗、松田外志朗、錦織千佳子：角化細胞と色素細胞における、UVB 照射時のマイクロアレイを用いた遺伝子変動解析. 第 73 回日本癌学会学術総会. 2014.9
 10. 竹内聖二、松田外志朗、小野竜輔、錦織千佳子：A 群色素性乾皮症患者細胞における低線

- 量紫外線照射時の網羅的遺伝子発現解析. 第 57 回日本放射線影響学会. 2014.10
11. 松田外志朗、竹内聖二、小野竜輔、錦織千佳子：低線量紫外線照射が遺伝子発現プロファイルに与える影響. 第 57 回日本放射線影響学会. 2014.10
 12. 錦織千佳子：光線過敏症 最近の話題. 第 368 回日本皮膚科学会山形地方会. 2014.12
 13. Nakano E, Takeuchi S, Ono R, Masaki T, Nishigori C : NER assay based on flow cytometry of pyrimidine dimerimmunocytochemistry: comparison with unscheduled DNA synthesis using autoradiography. 日本研究皮膚科学会 第 39 回年次学術大会・総会. 2014.12
 14. Masaki T, Takeuchi S, Matsuda T, Nishigori C : Microarray analysis in the keratinocyte and melanocyte exposed to Narrow-band UVB and Broad-band UVB. 日本研究皮膚科学会 第 39 回年次学術大会・総会. 2014.12
 15. 錦織千佳子、正木太朗、中野英司、竹内聖二、山下大介、荻田典生、酒井良忠：診療科横断的な色素性乾皮症の診療経験. 第 438 回日本皮膚科学会京滋地方会. 2014.12
 16. Takeuchi S, Matsuda T, Ono R, Nishigori C : Transcriptome analysis with microarray in the human fibroblast exposed by low dose of UV. 15th International Congress of Radiation Research. 2015.5
 17. 錦織千佳子：神経皮膚症候群における現状と未来－皮膚科医としての使命－. 第 114 回日本皮膚科学会総会・学術大会. 2015.5
 18. 中野英司、正木太朗、小野竜輔、笠木伸平、中町祐司、河野誠司、深井和吉、新関寛徳、錦織千佳子：異常な日光皮膚炎症状を伴わない小児の色素性乾皮症の 2 例. 第 39 回日本小児皮膚科学会学術大会. 2015.7
 19. Kunisada M, Yogiarti F, Nishigori C : Inflammation and Photocarcinogenesis. 2015 University of Washington and Kobe University joint symposium. 2015.9
 20. 錦織千佳子：紫外線感受性疾患の基礎と臨床. 第 67 回日本皮膚科学会西部支部学術大会. 2015.10
 21. Kunisada M, Yogiarti F, Nishigori C : The role of Inflammation in Photocarcinogenesis. The 7th Asia & Oceania Conference on Photobiology. 2015.11
 22. Nishigori C : Establishing evidence-based clinical guidelines for neurocutaneous syndromes Study Summation. International Symposium on Intractable Skin Diseases:Current Advances and Medical Innovations. 2015.12
 23. 錦織千佳子：光線過敏症と遮光. 第 79 回日本皮膚科学会東京・東部支部合同学術大会. 2016.2
 24. 錦織千佳子：小児における光線過敏症診断の実際－診断から遮光指導まで. 第 46 回日本小児皮膚科学会 小児皮膚科学セミナー. 2016.3
 25. 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
 26. Nishigori C : Involvement of inflammation in photocarcinogenesis. Annual meeting of Korean Society for photomedicine. 2016.6
 27. 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
 28. 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
 29. Nakano E, Ono R, Kanda F, Takeuchi S, Moriwaki S, Nishigori C : Xeroderma pigmentosum as the model of photoaging-The present features of XP in Japan. 第 17 回光老化研究会. 2016.8
 30. 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
 31. 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
 32. 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
 33. 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

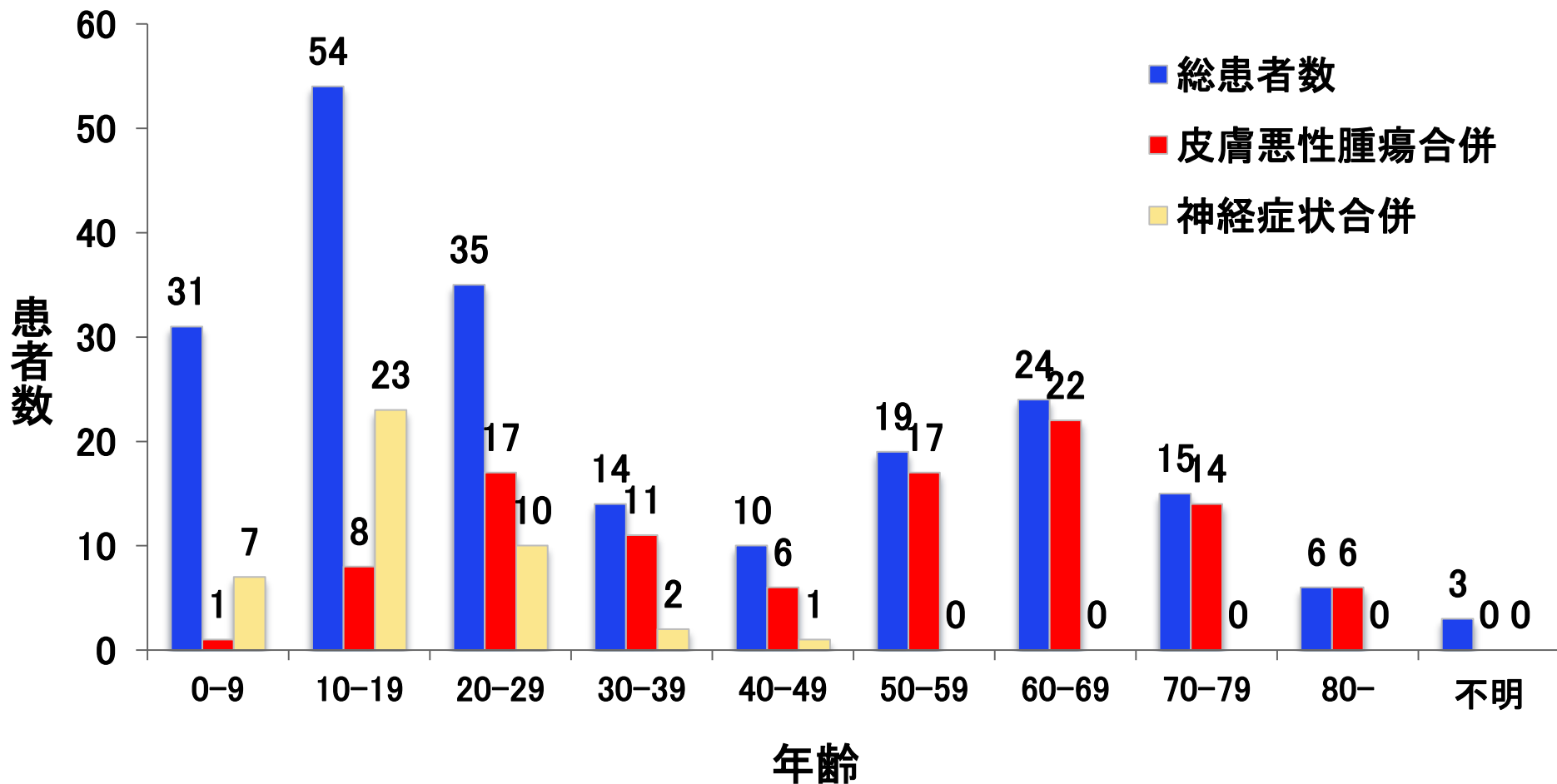
対象 一次調査にてXP患者有と回答した施設

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。

紫外線強度計 UVR-2 UV RADIOMETER

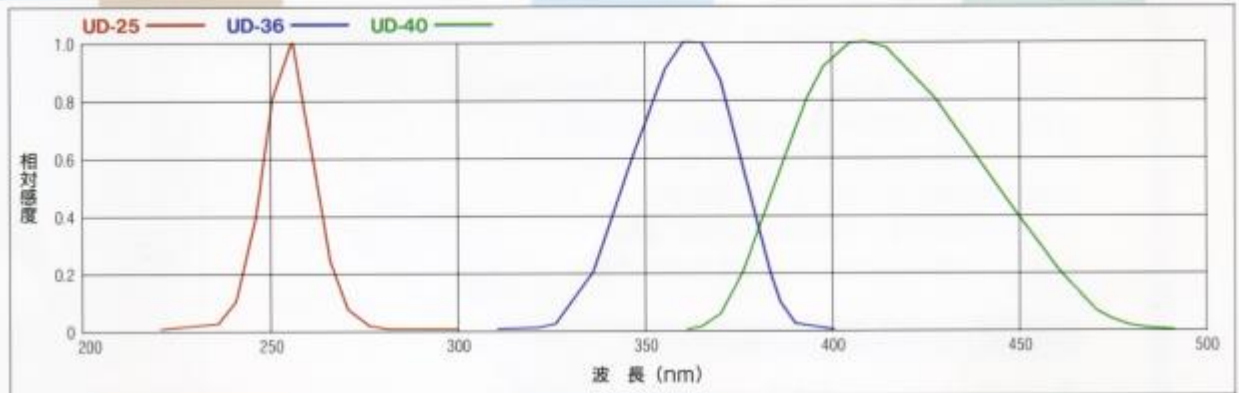
UVR-2は優れた操作性と拡張性を備えたハンディタイプの紫外線強度計です。高感度の受光部は波長域の異なる3タイプを用意。用途にあわせて選択できます。また、多彩な測定を実現するキーボードユニットなど、豊富なアクセサリーでシステムアップが図れます。充実のラインナップで機能と応用範囲がさらに広がり、紫外線殺菌ランプの測定、光化学反応光量測定、フォトレジスト光量測定、高分子関係劣化試験測定等、幅広い分野で威力を発揮します。



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 帽子の裏面にカバーを貼ります。
② カバーの裏面に汗拭きシートを貼ります。
③ カバーの裏面に汗拭きシートを貼ります。
④ カバーの裏面に汗拭きシートを貼ります。

材質/ポリエステル100%
サイズ/フリー

洗濯方法: 手洗い、30度以下、漂白剤不可、乾燥機不可、アイロン不可

株式会社 ザーブ
TEL: 0519-22-1611
K.WO.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。

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

＜サンベイルサンウェアの5つの特徴＞

- カナダ特許生着登録・医療用衣類
- UVカット率最大97% ●涼しい
- ウェア最大・約350g ●着たまま泳げる

株式会社 エム・アイ・シー TEL:03-6788-0538
http://www.mic-messe.com/
http://www.rakuten.co.jp/messe/

The Award Winning
"Sunscreen that Never Wears Off!"

UVA
SUNWEAR

The Pioneer of
Ultraviolet & Heat
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 Bugz Too!

As a long leader in Sun-Protective Apparel, our fabric has been developed by scientists to be the world's most advanced for women and men's protective clothing. Our fabrics are made from a unique blend of fibers that are naturally UV resistant and have a special finish that provides extra protection. Our fabrics are made from a unique blend of fibers that are naturally UV resistant and have a special finish that provides extra protection. Our fabrics are made from a unique blend of fibers that are naturally UV resistant and have a special finish that provides extra protection.

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 Mess, Sunsmart Skin Care for the Entire Family!

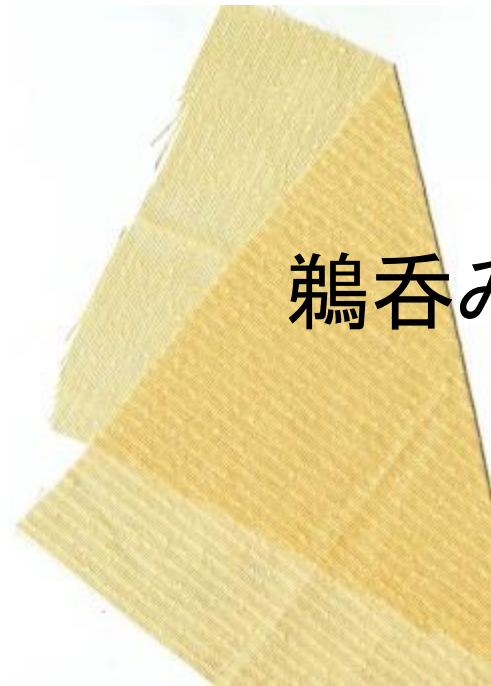
SUNWEAR CARE INSTRUCTIONS

- **SUNWEAR**: Close Velcro cuffs to avoid catching fabric. Hand or Machine (up to 30°C) 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 an iron is used using a low temperature setting.
- **WETS**: Hand wash only with a good strong detergent in warm water. Dry-dry only. (For "Optima" Hot Spots **WETS** only - Please refer to additional maintenance instructions on labeled shirt product.)

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～：色素性乾皮症の遺伝子診断の
先進医療承認

神戸大学大学院医学系研究科長 殿

申請者
所 属 皮膚科
職 名 教授
氏 名 鉦織 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 鉦織 千佳子 皮膚科 教授
 共同研究者 石野 未樹 皮膚科 大学院生

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場により発症予後が判別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本病のもの、色素性乾皮症とは異なるコケイン症候群、UV 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。

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。

研究科長 氏名 必用 神戸大学大学院医学系研究科 教授 守 殿 貞 夫

2012年～：色素性乾皮症の遺伝子診断が
保健適応 (4320点)

2015年7月～：色素性乾皮症が指定難病に

判 定	承 認

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)

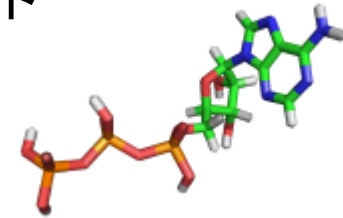
Section 1. 日常生活動作	
会話	0.5913
嚥下	0.7087
呼吸	0.6684
食事	0.525
書字	0.1898
更衣	0.4102
入浴	0.3409
寝返り	0.6372
転倒	0.1157
排尿	0.4916
排便	0.5261
聴覚	0.2825
section 1 の小計	0.5581

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

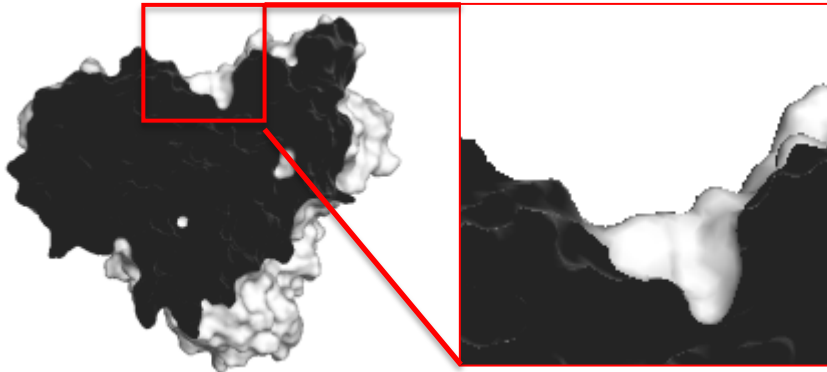
XP-D治療薬の分子シミュレーション解析

今年度以降の目標

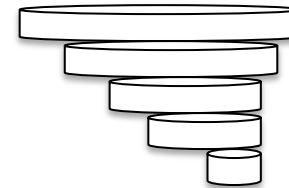
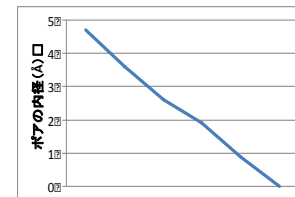
1. スパコン京を用いたXPDタンパクとATP結合ポケットのサイズ解析系の確立
2. ATPのドッキング解析系の段階的自動化
3. 治療薬の候補分子の探索法の開発



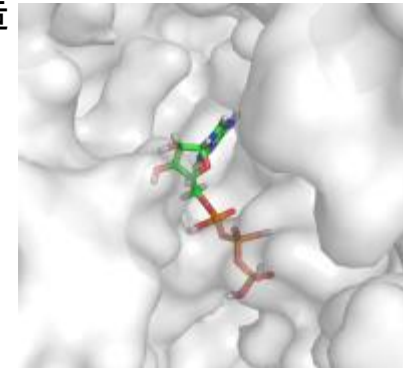
ATPの立体構造



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!**



診療科横断的な神経線維腫症1型(NF1)の診療、NF1に生じる末梢神経鞘腫瘍に対する外科的対応の現時点での原則と問題点、NF1の臨床における新たな側面

研究分担者 倉持 朗 埼玉医科大学 皮膚科 教授

研究要旨

(1)NF1はmultisystem disorderであり、またRASopathy・Neurocristopathyでもあることから、皮膚のみならず多臓器病変も多様で、対応はときに難しい。全科的に協力し、診療科横断的な連携診療を実践することが求められる。(2)NF1に生じる末梢神経鞘腫瘍に対する治療・対応は、特に悪性度の高いMPNSTの症例、nodular plexiform neurofibromaが集簇し体幹・四肢、ときには体腔内を広範に占拠するような症例、巨大なdiffuse neurofibroma症例において、現時点でもしばしば困難を極める。現時点で実臨床で使用しうる、安全で有効性が明らかな分子標的薬・微小環境に対する薬剤は、まだ存在しない。自験例を見直し、有用な方法を明確にするとともに、現実的なレベルで早期のMPNSTを検出しうる妥当な画像診断の組合せの探求など、このことに付随して生じる幾つかの検討課題をさらに加えた。(3)NF1の病態の理解を深め、さらに向後、より妥当で患者に貢献しうる診断基準・重症度基準・治療指針を刷新していく上で、実際の臨床で得た重要な知見を記録し検討しておくことは、最も重要であろう。30年間、筆者が続けてきたNF1の診療をみ直し、今まで知られてこなかった、新たなNF1の臨床像について報告するとともに、将来の検討課題として、我々が考え取り組むべき事項の提案も行った。

A. 研究目的

NF1はmultisystem disorderであり、またRASopathy・Neurocristopathyでもあることから、皮膚のみならず多臓器病変も多様で、ときに対応は難しい。診療科横断的な対応が必要であり、科学的根拠に基づいた各領域の専門的診療がなされ、複合的にNF1患者に対する医療が行われることが要求される。その実際を示す。皮膚科領域では末梢神経鞘腫瘍に対する治療・対応が最も重要であるが、ときにその対応は、困難を極める。現在までに得られた治療の進歩と問題点について、まとめ、また最良の画像診断の組合せなど、治療に付随して我々が探求せねばならない事項についても、現在の進歩、問題点を明らかにする。NF1で従来知られてこなかった臨床所見について、正確に記載する。NF1の病態をより深く正確に理解することに資することを、期待している。

B. 研究方法

筆者が30年間続けてきたNF1診療の中から、診療科横断的な対応、すなわち各診療科の専門的診療を複合させ、NF1患者を診ていく実際を示す。外科治療を行ってきたNF1関連の末梢神経鞘腫瘍を検討し、新たに知ることができた事実と問題点、十分な根拠をもって有用性が認識できた対応上

の工夫、また施行されるべき画像診断の有り方についても検討する。また従来報告されることの無かったrare caseと考えられる症例についても検討した。これらは、向後NF1の病態をより深く理解することや、より妥当で正確な診断基準・治療指針を構築することに貢献するはずである。

（倫理面への配慮）

患者と患者家族には、現実的な対応の実践にあたり、検査法の手順・危険や、実際の診療・手術その他の対応に関しての科学的根拠・安全性を、納得してもらうまで詳しく説明し、満足した結果が得られなかった際の代替え治療・対応についても十分に説明し、同意を得た。本研究班の報告にあたっては、完全にプライバシーは守られていること、臨床や病理組織の提示において用いられる写真についても、完全に本人と同定できないようになっていることを説明し、報告の同意を得た。

C. 研究結果・結論と、これらに対する考察

(1)NF1に対する診療科横断的対応；中枢神経病変として脳外科での対応を依頼するものに、視神経膠腫・毛様細胞性星細胞腫、Unidentified Bright Objects(UBOs)、類もやもや病、血管病変(NF1-vasculopathyはただし、種々の臓器で生じ得る)がある。その他にも、たとえば皮膚科の診療

の中で臨床診断を確定しても、精神神経科や小児科、また種々の療育の施設に依頼するものに、限局性学習症・注意欠陥多動症・自閉スペクトラム症といった発達障害が、視機能障害は生じないものの眼科に経時的な観察を依頼するものに櫻井—Lisch 結節が、整形外科的に対応を依頼するものに骨病変・脊髄腫瘍・脊柱変形・先天性脛骨異形成症が、内分泌内科・内分泌外科に依頼するものに褐色細胞腫が、消化器内科・消化器外科に依頼するものに消化管間質腫瘍(GIST)が、小児血液科に依頼するものに若年性骨髄単球性白血病が、乳腺腫瘍科に依頼するものに乳癌がある。

これらは、NF1という疾患がRASopathyであり、Neurocristopathy でもあること、NF1 に生じる種々の腫瘍・形成異常の発生にも second hit としての *NF1* の体細胞変異が関わっていること、NF1 の有する cancer susceptibility という性質が幾つかの臓器において病変を発症させること、に関わっている。

(2) 外科的対応：皮膚科が主体的に関わっている末梢神経鞘腫瘍に対する治療の進歩に関しては、まず巨大な瀰漫性神経線維腫の出血に対する対応・工夫の進歩が挙げられる。術前の十分な画像的検討、巨大例に対する術前の選択的動脈造影・塞栓術、ハーモニックやリガシユアの使用により、以前よりはるかに出血が抑えられ、巨大例に対する分割手術が可能となった。なお、術後の特殊な固定方法も重要である。結節状蔓状神経線維腫は、極めて多数生じたり、異時性・多中心性に生じたりする厄介さのほか、悪性化(悪性末梢神経鞘腫瘍:MPNST)のリスクを有することから、極めて慎重な対応を有する。特にこの腫瘍への放射線照射がMPNSTの発生を誘発することから、検査を含めて結節状蔓状神経線維腫への放射線照射は避ける必要がある。切除・摘出術がなされるが、特に患児が小さいうちにスジコ状に集簇した塊状物の形態を呈することがあり、この時期での切除(繰返し行う)は有用である。MPNSTは多くの場合、結節状蔓状神経線維腫から発生するため、結節状蔓状神経線維腫の極めて慎重な追跡、また悪性化を来たした場合は超早期にこれを検出することが求められる。ただし、現時点で生化学的マーカーは初期悪性化病変の検出にあたっては有効なものがあるとはいえず、また早期悪性化病変を描出する有効な画像診断の組合せも検討途中である。有効な化学療法剤や分子標的薬が現れれば、advanced MPNST に対しても有用な、手術とのcombinationによる対応も構築されるであろうが、まだ有効で現実的に使用しうるものは無い状態である。

(3) NF1 の臨床における新たな側面：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。これら臨床所見の恻かな解析と正確な解釈は、NF1 という病態の理解をさらに深め、NF1 診療に於いてさらに熟考していくべき事項を明らかにし、将来、より良い診断法や診療指針を再構築することに、寄与する基盤になるものと考えられる。①NF1 と Down 症候群(Trisomy 型)・壊疽性膿皮症の合併例(4歳女児)、②NF1 と neurodegeneration with brain iron accumulation(NBIA)と考えられる神経変性症との合併例、③NF1 に生じた末梢神経鞘腫瘍—特に結節状蔓状神経線維腫に対する elastography を含む超音波診断の有用性の評価の検討、④ mosaic NF1 男性に生じていた瀰漫性神経線維腫内の結節状蔓状神経線維腫から生じた MPNST の症例、について報告した。

D. 研究発表

1. 論文発表

- 倉持朗：Neurofibromatosis type1(NF1)をめぐって—真の NF1-ology の構築を目指して—。日本皮膚科学会雑誌, 124; 2833-2840, 2014
- 倉持朗：レックリングハウゼン病診療のための画像診断。日本レックリングハウゼン病学会雑誌, 5; 36-49, 2014
- 倉持朗：神経線維腫症1型(von Recklinghausen 病)。別冊日本臨牀。新領域別症候群シリーズ No.29 神経症候群。日本臨牀社(大阪) 785-796, 2014
- 倉持朗：von Recklinghausen 病の neurofibroma と mast cell。Visual Dermatology 14; 80-89, 2015
- 倉持朗：Clinical Findings; 神経線維腫症1型(NF1)。臨床画像, 31;45-54, 2015
- 倉持朗：皮膚科領域の家族性腫瘍—Neurofibromatosis type1、およびその他の神経皮膚症候群を中心に—。日本臨牀(家族性腫瘍学), 73(増6); 510-533, 2015
- 倉持朗：母斑症：アップデート。日本小児皮膚科学会雑誌, 34; 79-100, 2015
- 倉持朗：神経線維腫症1型/von Recklinghausen 病。臨床神経科学, 33; 449-454, 2015
- 倉持朗：神経線維腫症1型(Neurofibromatosis type1:NF1) /von recklinghausen 病の臨床。平成27年度日本皮膚科学会研修講習会テキスト。日本皮膚科学会(東京) 1—10, 2015
- 倉持朗：神経線維腫症1型(NF1)をみていくということ—診療科横断的なNF1の臨床—。日本レックリングハウゼン病学会雑誌, 6:21-29, 2015
- 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
- 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 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:印刷中, 2017

2. 学会発表

- 倉持朗：Neurofibromatosis type1 (NF1) をめぐ
って一真の NF1-ology の構築を目指して一.
第 113 回日本皮膚科学会総会 教育講演 29、京都、
2014
- 倉持朗：神経線維腫症 1 型 (NF1) をみていくと
いうこと. 第 6 回日本レックリングハウゼン病学
会学術大会 ワークショップ. 東京、2014
- 倉持朗：Neurofibromatosis type1 (NF1) に生じ
た nodular plexiform neurofibroma (nodular PNF)
の問題点. 第 21 回日本家族性腫瘍学会. さいたま
市, 2015
- 倉持朗：神経線維腫症 1 型 (von Recklinghausen
病) の臨床. 信州地方会 (信州大学) 特別講演, 2015
- 倉持朗：神経線維腫症 1 型 (von Recklinghausen
病) の臨床. 日本皮膚科学会中部支部企画教育講
習会 (神戸大学), 2015
- 倉持朗：神経線維腫症 1 型の神経原性腫瘍に対
する外科的対応. 第 7 回日本レックリングハウゼ
ン病学会学術大会 シンポジウム. 東京, 2015
- 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
きること一臨床の中から一. 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

E. 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

神経線維腫症1型の臨床的特徴とNF1遺伝子変異相関に関する研究

研究分担者 太田有史 東京慈恵会医科大学皮膚科学講座

研究要旨

分節型の臨床的特徴について：神経線維腫症1型（NF1）の分節型を4型に分類してその臨床的特徴を検討した。すなわち、1. 限局性に色素斑のみ見られる患者（限局性カフェオレ斑）、2. 神経線維腫のみの患者（限局性多発性神経線維腫）、3. 神経線維腫と色素斑を合併している患者（分節型神経線維腫症1型）、4. びまん性神経線維腫のみの患者の4型である。NF1の分節型の臨床像は過去の報告と大きな相違点はなかったが、一部の分節型には重大な合併症を併発するリスクがある。遺伝性については、色素斑のみの親からfull-blownNF1の子を生じる傾向があるが、おそらくその頻度はきわめて低いと考えられる。

NF1遺伝子変異と臨床症状相関について：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た。そのひとつが、従来から報告の多いdysmorphicな顔貌、学習障害、心血管奇形、小児期の過成長や皮膚の神経線維腫が極めて多数生じる傾向があり、MPNSTが高頻度に生じるグループ。もうひとつがモザイクのグループである。モザイク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。すなわち、NF1遺伝子の大きな欠失を示した患者の一部は予後が比較的良好であり、これは遺伝カウンセリング上、重要な点といえる。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、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科遺伝子制御研究部門

A. 研究目的

神経線維腫症1型（NF1）の分節型を4型に分類してその臨床的特徴を検討した。遺伝学的にNF1の分節型は、モザイクと考えられ、臨床的には、比較的軽症である特徴をもつ。また、NF1の分節型の親からfull-blownNF1の子を生じることはよく知られた事実であるが、親の臨床的特徴について考えてみた。

また、20歳以上の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

平成25年1月から平成26年12月までの2年間に慈恵医大皮膚科神経線維腫症外来を受診した79例のNF1の分節型と考えられる患者を対象とした。

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.）平成24年8月から平成25年4月に、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、患者の個人情報匿名化したのち検査を施行している。

C. 研究結果

神経線維腫症1型の分節型を4型に分類した。すなわち、

1. 限局性に色素斑のみ見られる患者（限局性カフェオレ斑）：58例（平均年齢9.2歳）
2. 神経線維腫のみの患者（限局性多発性神経線維腫）：6例（平均年齢61歳）
3. 神経線維腫と色素斑を合併している患者（分節型神経線維腫症1型）：9例（平均年齢48.2歳）
4. びまん性神経線維腫のみの患者：6例（平均年齢45.7歳）であった。

また、合併症も少なからずみられた。すなわち、

発達障害 1 例、てんかん 1 例、側弯+脊髄空洞症+キアリ奇形 1 例、キアリ奇形 1 例、掌蹼膿疱症 1 例、脊髄腫瘍（頸髄）1 例を合併、骨変形 3 例を合併した。

NF1 の分節型の親から full-blownNF1 の子を生じた場合の親の臨床的特徴は、限局性に色素斑のみ見られる患者 3 例に子供が NF1 を発症していた。他の分節型の病型を持つ親からの NF1 発症はなかった。

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。

17 の臨床項目に関して 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。例外は、NF1 全遺伝子欠失をもつ症例である。NF1 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。

D. 考察

NF1 の分節型の臨床像は過去の報告と大きな相違点はなかったが、一部の分節型には重大な合併症を併発するリスクがある。分節型の分類は 4 型に分けられることが多いが、その chronology についてはまだ不明な点が多い。遺伝性については、SM. Huson らの報告と同じく色素斑のみの親から full-blownNF1 の子を生じる傾向があるが、おそらくその頻度はきわめて低いと考えられる。

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. 研究発表

1. 論文発表

1. The use of next-generation sequencing in molecular diagnosis of neurofibromatosis type 1: a validation study.

Maruoka R1, Takenouchi T, Torii C, Shimizu A, Misu K, Higasa K, Matsuda F, Ota A, Tanito K, Kuramochi A, Arima Y, Otsuka F, Yoshida Y, Moriyama K, Niimura M, Saya H, Kosaki K. Genet Test Mol Biomarkers. 2014 Nov;18(11):722-35.

2. Clinical features of 58 Japanese patients with mosaic neurofibromatosis 1.

Tanito K, Ota A, Kamide R, Nakagawa H, Niimura M. J Dermatol. 2014 Aug;41(8):724-8.

F. 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神経線維腫症患者における脊椎手術の実態調査を行った。神経線維腫症患者が受ける脊椎手術の実態調査ができた。また、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。

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

①、DPCデータベースを用いて、神経線維腫症患者が受けた脊椎手術の情報を抽出し、患者背景や合併症の発生を調査する。

②、DPCデータベースから脊髄腫瘍切除術を受けた患者を対象とした。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

①、計45ヶ月のデータ抽出を行ったところ、神経線維腫症患者1,113入院のうち、側彎症手術を受けた患者が25名、脊髄腫瘍切除術を受けた患者が105名いた。2つの手術では手術時年齢・合併症の内容が異なる傾向があることがわかった。

②、計56ヶ月のデータ抽出を行い、5,482名の脊髄腫瘍切除術を受けた患者を調査したところ、105名(1.9%)が神経線維腫症患者であった。全患者のなかで、入院中の主な合併症は154名(2.8%)に生じ、90日以内に再入院をした患者は243名(4.4%)いた。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)。

D. 考察

神経線維腫症患者の脊椎手術の実態調査を行い、患者背景や合併症の内容が側彎症手術と脊髄腫瘍切除術とでは異なることがわかった。脊髄腫瘍切除術の手術成績は、神経線維腫症患者は他の患者と比較して悪かった。

E. 結論

DPCデータベースを用いた本研究において、神経線維腫症患者が受ける脊椎手術の実態調査ができた。また、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
投稿中

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

神経線維腫症 1 型におけるカフェオレ斑の治療法の検討

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 のカフェオレ斑に対するレーザー治療効果はレーザーの特性、機器のスペックおよび照射パラメーターに左右され、施設間の比較検討を含めた大規模評価は難しい。患者ごとに治療反応性が大きく異なり、同じ治療でも機器や施術者、施設によって全く違う結果となる点も問題となる。本研究では、神経線維腫症 1 型のカフェオレ斑に対するより有用性の高い治療アルゴリズム確立のためにレーザー治療の臨床的知見や新しい治療法の情報を収集・分析した。まず、Q スイッチレーザーによる扁平母斑（カフェオレ斑）治療の有用性のエビデンスを文献検索（英語論文、過去 30 年間）した。ランダム化比較試験（RCT）は 2 件で、前後比較試験で 10 例以上のものが 4 件あった。しかし、海外では扁平母斑と NF1 のカフェオレ斑の区別がなく NF1 の患者に対する効果は不明であった。国内ではカフェオレ斑のレーザー治療の詳細な文献報告は無かった。そこで、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ついて国内のエキスパートオピニオンを収集した。多発全身型/分節型のいずれも有効例はほとんどなかった。また、効果は不定で、多発する色素斑に一定の効果は得られなかった。大型の色素斑は一時的な淡色化傾向もなく、色調が不整となるなど治療後に整容的な問題が生じていた。扁平母斑で比較的效果のある不整形地図状の皮疹の淡色化は一部のカフェオレ斑で確認できたが、部分的で有用性は低かった。一方で最近、従来よりも高い有用性が確認された方法に低出力 Q スイッチ Nd:YAG レーザー治療がある。Q スイッチ Nd:YAG レーザーは保険適応外であるが、ルビーレーザーの 2 倍以上の年間販売台数があり、治療実数は最も多いため国内での治療効果や長期経過観察時の有用性を今後検証する予定である。さらに、レーザー技術の進歩により、「ピコ秒レーザー」による治療が始まったが、その NF1 のカフェオレ斑に対する有用性を今後検討していくことも必要であろう。

われる。

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）の主症候である。NF1 の診断基準では、思春期以前に直径 5 mm 以上あるいは、思春期以降に 15mm 以上の CALM が 6 個以上認められれば NF1 が疑

CALM は NF1 の患者だけでなく正常人の 10 - 20% に認められ、悪性化しないことから、整容目的以外には CALM の治療による除去の必要は通常ない。しかも、現時点ではレーザー治療は有用性に限界があり、最適な治療選択としてレーザーを選んでも患者アウトカム

への改善には直接つながらないことが多い。

しかし今後の技術進歩によりアウトカムの大きな改善が見込まれる可能性もあり、現時点でのエビデンス収集を行った。

また、国内における治療用レーザー機器の使用状況を調査し、どのようなレーザーが CALM 治療や国内の実地診療現場で多く用いられているかを明らかにし、さらに海外との違いやその理由、現在の問題点、今後の展開について考察した。

ガイドライン改訂やレーザー治療アルゴリズムのために、実地臨床のレーザー治療で得られた知見も重要な参考所見となる。複数のレーザー治療グループの協力により、国内で NF1 の CALM のレーザー治療に携わってきた皮膚科専門医によるエキスパートオピニオンを収集した。

今後、NF1 の CALM に対するレーザー治療アルゴリズムの策定に当たり、CALM 重症例で患者 QOL の向上に最適な治療プロトコルを検討し、年齢者に応じた最適な治療の導入時期を検討することを目的とする。

B. 研究方法

文献レビューやエキスパートオピニオン、これまでのアンケート調査、治療効果の得られなかった症例の確認など、上記目的に沿った情報収集、文献検索を行った。

得られた情報について、NF1 の CALM 治療の患者アウトカムに影響する因子が明らかにされているかを検討した。また、NF1 診療の流れに与える影響や意義について考察した。

系統的レビュー (CALM の治療に用いられるレーザーの有用性について) は、平成 27 年 11 月 20 日の時点で、動物を除外し English、human に関連した論文で制限をかけて、randomized controlled trial (RCT) と CALM の両者を含むものを検索した。抽出された論文の内容を読み合わせて、エビデンスレベルなどについて検討した。

国内での色素病変治療用の高出力レーザー機器の販売及び設置台数の推移の検討を国内で入手可能な年次推移統計をもとにした販売台数の資料について検討した Q スイッチレーザー治療の 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 を含めた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。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抽出を行った。

有効率について、治療年齢、皮疹の臨床的形態、大きさや発症部位により差がみられるか、および毛孔性再発した症例のフリーコメントをまとめた。

C. 研究結果

時間的 (年齢)、空間的 (部位) あるいは形態的 (色素斑の辺縁不整の程度) な背景により扁平母斑 (CALM 含む) 患者を分類し、久留米大学病院 (久留米大学形成外科および関連施設) にて、Q スイッチルビーレーザーの有用性、再発の頻度と患者背景の関連を調べた。

新生児期から存在する扁平母斑 (CALM 含む) 200 例について検討した。3 ヶ月に 1 回照射を行い、治療終了後 6 ヶ月以上経過した時点で効果判定した。

有効性は、皮疹の消失 17.5%、改善 18.5%、無効 64.0% であった。統計学的検討では、部位と形状が治療効果と関連し、部位では四肢 (80.0%)、色素斑の形状では円形 (76.5%) で無効症例の比率が高かった¹⁾。

久留米大学病院のレーザー患者アンケートにて、初診前の情報源や、患者家族の不安内容、相談相手、冊子の内容や量、治療に対する理解度や意欲の向上について調査した。

インターネット情報の事前収集が 78.3% と多数で、誤情報により初診時に医師とギャップが存在している可能性がある。患者家族は疾患より治療や将来の不安を抱えている事が多く、家族への正しい情報提供により理解度を高め、将来不安の払しょくが必要と考えられた。相談相手は家族同士が多く、家族同席のインフォームドコンセントや家族で読む小冊子は不安解消と治療の動機づけに有効であった²⁾。

ランダム化比較試験 (RCT) による CALM レ

レーザー治療の治験論文を Pubmed 上で検索した。過去 30 年間で 2 件が検出された。その他に治療効果のエビデンスの参考論文として 8 件の論文が選択された。前後比較試験で 10 例以上のものが 4 件あった。使用機器は、Q スイッチ Nd:YAG レーザーが 5 件、Q スイッチルビーレーザーが 3 件、Q スイッチアレックスが 1 件、パルスダイレーザーが 1 件であった。報告数と症例数では Nd:YAG レーザーが最も多かった。

最近 5 年間で唯一の RCT は、2015 年に、低出力 Q スイッチ Nd:YAG レーザー治療（本邦における肝斑のレーザートニング治療に相当）の報告で、顔面や頸部の比較的小型の CALM に対する 2 週間間隔の 6 回治療は有効率が比較的高く 32 名の患者の、39 個の CALM のうち、74.4%（29 個）で 50% 以上の臨床的改善効果がみられた。6 カ月間の経過観察ではあるものの、繰り返し治療で再発率も低く抑えられ、Q スイッチ KTP レーザーによる従来の治療よりも高い有用性が示された。

国内では Q スイッチルビーレーザーのみが扁平母斑に保険適用となっており、CALM は、Q スイッチルビーレーザーを用いることが多かった。しかし、治療回数の上限が 2 回に制限され、海外ではルビーレーザーは最近 10 年間新しい機種が販売されていないこと。国内では基幹病院に設置されていることが多く、それ以外の皮膚科や形成外科クリニックの設置台数は近年アレックスや Nd:YAG レーザーが上回っていることなどが知られている。この実態の確認のため、国内の色素斑治療用の高出力レーザー出荷販売台数（機種別）を調査した。

矢野経済「機能別 ME 機器市場の中期予想とメーカーシェア（治療機器編）」を基に各社への聞き取り調査にて調べた結果、Q スイッチルビーに続いて Q アレックスレーザーが皮膚科のレーザー治療に保険適用されたことに伴い、1990 年代後半から始まった第一世代の設置機器が、2000 年代前半から漸次更新時期を迎えたため、大学病院や基幹病院に設置された保険診療用レーザー機器はほぼ飽和状態で、過去 7-8 年間の Q スイッチルビー販売台数はほとんど変化が無く買い替え需要と考え

られた。

対照的に、Q スイッチ Nd:YAG レーザーは 10 年前の年間販売数が 100 台前後であったが、徐々に増加し 2015 年には年間約 250 台と約 2.5 倍に増加しており、全てが保険適用外の治療目的で、近年の美容皮膚科などでの自由診療開始に伴って導入された新規設置が大多数を占めると考えられた。

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を収集しまとめた。

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。比較的小型の不整形地図状、色調の比較的濃い 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かった。

D. 考察

CALM に対するレーザー治療について、患者背景やインフォームドコンセント、臨床研究による治療の有用性、国内のレーザー機器の現状、エキスパートオピニオンなど様々な側面から調査、検討した。

全般的な検討・考察からは、レーザー治療の実状を踏まえた調査とエビデンス蓄積の必要性に加えて、小児患者では家族の疾患や治療に対する理解度を高めることの重要性、信頼関係に基づく治療法の変更や併用治療、長期経過観察についてもガイドラインで配慮する必要が考えられる。

レーザー治療のエビデンスについては、一般的にその背景にある構成要素の複雑度の高さが客観的な有用性の評価を困難にしている。複雑度が高くなる要因には、機種毎に異なる照射スペック（ビームプロファイル、ピークパワー）、施術者により異なる照射設定（パルス幅、フルエンス）、術者による施術方法の違い（オーバーラップ、施術前後の併用療法、スキンケア）、患者の反応性の大きな差と、部位や皮疹によっても効果が変わり予測困難であること等が挙げられる。

国内の CALM のレーザー治療の有用性は、海

外報告例よりおしなべて低い、その原因として上記のような複雑度に加えて、人種差による肌の色の違いや、CALM 自体の色調の相違による影響がある。

さらに、海外では色素斑の褐色の色調が一定割合の面積以上で除去できれば、多少の脱色素斑の残存や、色調の不整などの施術後の整容的問題が生じても有効とみなされるが、国内におけるレーザー治療では、単に除去できれば有用とする判断は受け入れられない。

現状では、国内では NF1 の CALM 治療の報告がほとんどないため、今回はエキスパートオピニオンを収集しその参考症例について検討した。

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。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。

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）の症例で比較的有效性が高いことが知られている。CALM でも地図状（辺縁不整）の数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³⁾、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、低フルエンス Q スイッチ Nd:YAG レーザーの頻回照射 (レーザートーンング) やピコ秒レーザー治療がある。

前者は、韓国で 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⁴⁾。色素性病変に対するこのような治療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今後可能になると考えられる。

有用性の高いレーザー治療機器として近年期待されているパルス幅を非常に短くしたピコ秒レーザーの治療機器が上市され、光熱作用よりも光物理作用を生かしたレーザー治療への移行を目指した技術革新が進んでいる⁵⁾。

レーザーで生じる衝撃波による破壊でメラニン色素粒子は熱破壊に比べてさらに細かく破碎され、熱変性もないため、少ない治療回数で、治療後比較的短期間に効率よく貪食除去される。

刺青など皮膚の色素斑除去効果ではピコ秒レーザーのほうが高いことが既に確認され、CALM に対する治療効果の研究も始まっている。

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思われる。

E. 結論

CALM に対するレーザー治療について、患者背景やインフォームドコンセント、臨床研究による治療の有用性、国内のレーザー機器の現状、エキスパートオピニオンなど様々な側面から検討した。現状としては、扁平母斑よりも CALM に対する Q スイッチレーザー治療の有用性が低いことがエキスパートオピニオンで示された。その原因の解明や新たなレーザー治療の開発が期待される。

(参考文献)

1) 王丸陽光, 王丸光一, 古賀憲幸ほか: 扁平母斑 200 例に対する Q スイッチルビーレーザー単独治療後の無効症例の検討. 日形会誌, 33 : 875-880, 2013.

なし

2) 王丸陽光, 王丸光一, 古賀憲幸ほか: 小児レーザー治療における保護者の意識調査と患者用説明冊子の有用性の検討. 形成外科 56 : 743-749, 2013.

3) De Schepper S, Maertens O, Callens T, et al., Somatic mutation analysis in NF1 café-au-lait spots reveals two NF1 hits in the melanocytes. J Invest Dermatol 128:1050-3, 2008.

4) Kim HR, Ha JM, Park MS, et al. A low-fluence 1064-nm Q-switched neodymium-doped yttrium aluminium garnet laser for the treatment of café-au-lait macules. J Am Acad Dermatol 73:477-83, 2015.

5) Fabi SG, Metelitsa, AI : Future directions in cutaneous laser surgery. Dermatologic clinics 32:61-69, 2014

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表 (平成 26-28 年度)

1. 論文発表

1) Yan Y, Furumura M, Gouya T, Iwanaga A, Teye K, Numata S, Karashima T, Li XG, Hashimoto T. Shikonin Promotes Skin Cell Proliferation and Inhibits Nuclear Factor- κ B Translocation via Proteasome Inhibition In Vitro. Chin Med J (Engl). 128(16):2228-33, 2015.

2) 古村南夫. 皮膚科領域における見た目のアンチエイジング - レーザー・光治療機器による最新の治療, 久留米医学会雑誌 78:59-65, 2015

3) 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

神経線維腫症1型における重症度因子の解明と 科学的根拠に基づいた診療指針の確立

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。新重症度分類に基づいた調査を行ったところ、患者の約3割は重篤な症状を示し、その要因としてびまん性神経線維腫が大半を占めることが分かった。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、エビデンスに基づいた治療に関するクリニカルクエスチョン（clinical question: CQ）を作成し、NF1診療ガイドラインの改定を行った。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の主な症状に関するエビデンスに基づいたCQを加えた。

本ガイドラインが幅広い診療科で活用され、日常診療の一助となることを期待している。

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、本研究班の班員により、診療科横断的に科学的根拠に基づいたNF1診療ガイドライン（改定版）の作成を行うこととした。

B. 研究方法

NF1診療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。

2015年の難病法成立に伴い、まずは本邦におけるNF1患者の重症度に関する検討を行った上で、日常診療に直結する治療に関するクリニカルクエスチョン（clinical question: CQ）を作成し、最終的にNF1診療ガイドライン（改定版）を作成した。

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

NF1 の新重症度分類をもとに鳥取大学における NF1 患者の調査を行ったところ、重症度は stage 1 (37%) , stage 2 (26%) , stage 3 (2%) , stage 4 (1%) , stage 5 (34%) であった。患者の約 1/3 は stage 5 (重症) であったが、stage 3 もしくは 4 に該当する患者の割合は低かった。Stage 5 の患者について症状別にみると 2/3 以上の患者はびまん性神経線維腫を合併していた。

そこで、治療に関する CQ を作成し、ガイドラインの改定を行った。

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。今回の我々の検討により、NF1 患者の約 3 割は重篤な症状を合併することが分かった。その要因としてはびまん性神経線維腫が約 7 割を占めていた。

近年、様々な疾患に対して海外や本邦で診療ガイドラインが作成されている。単一の疾病（例えば悪性腫瘍）であれば、通常エビデンスに基づいた治療法に関する CQ も同時に作成されることが多いが、NF1 は多彩な症状を合併するため CQ の作成はこれまで行われていなかった。そこで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 CQ を作成した。残念ながら有効な治療自体が少なかったが、現時点における推奨度を示した。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。しかしながら、今回我が国の NF1 の標準的な治療指針を示すため、科学的根拠に基づいたガイドラインの改定を行った。本ガイドラインが幅広い診療科で活用され、日常診療の一助となることを期待している。

E. 結論

今回、研究班のメンバーにより、診療科横断的に科学的根拠に基づいた NF1 の診療ガイドライン（改定版）を作成した。

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. 丸岡 亮, 武内俊樹, 清水厚志, 鳥居千春, 三須久美子, 日笠幸一郎, 松田文彦, 太田有史, 谷戸克己, 倉持 朗, 有馬好美, 大塚藤男, 吉田雄一, 森山啓司, 新村真人, 佐谷秀行, 小崎健次郎: 次世代シーケンサーを用いた NF1 遺伝子診断法の確立. 日レ病会誌 5(1): 19-22, 2014
2. 江原由布子, 吉田雄一, 山元 修: 神経線維腫症 1 型 (NF1) に生じた Epstein-Barr virus (EBV) 関連血球貪食性リンパ組織球症 (hemophagocytic lymphohistiocytosis: HLH) の 1 例. 日レ病会誌 5(1): 27-30, 2014
3. Maruoka R, Takenouchi T, Torii C, Shimizu A, Misu K, Higasa K, Matsuda F, Ota A, Tanito K, Kuramochi A, Arima Y, Otsuka F, Yoshida Y, Moriyama K, Niimura M, Saya H, Kosaki K: The use of next-generation sequencing in molecular diagnosis of neurofibromatosis type 1: A validation study. Genet Test Mol Biomarkers. 18(11): 722-735, 2014
4. 吉田雄一: レックリングハウゼン病の最新の知見 (本邦及び海外における現状と課題). 日レ会誌 6(1): 8-12, 2015
5. 吉田雄一: 家族性腫瘍学-家族性腫瘍の最新研究動向- Neurofibromatosis, type 1 (von Recklinghausen disease) (神経線維腫症 1 型). 日本臨床 73(6): 201-205, 2015
6. 吉田雄一: 見てわかる小児の皮膚疾患. III 母斑・血管腫・遺伝性皮膚疾患. 扁平母斑, 神経線維腫症 1 型, Legius 症候群. 小児科診療 78(11): 1542-1545, 2015
7. 吉田雄一: 神経線維腫症 1 型 (診断・治療の現状と最近の知見). 日皮会誌 125(12): 2259-2266, 2015
8. Suzuki S, Yoshida Y, Ehara Y, Yamamoto O: Neurofibromatosis type 1 (NF1) with transient paraplegia after a surgical procedure in the prone position. Eur J Dermatol 25(5): 500-501, 2015
9. Yoshida Y: 71 Neurofibromatosis.

Dermatology for skin of color 2nd eds (Kelly, A. P., Taylor, S. C., eds), McGrawHill, pp499-504, 2016

10. Koga M, Yoshida Y, Imafuku S: Nutritional, muscular and metabolic characteristics in patients with neurofibromatosis 1. *J Dermatol* 43(7): 799-803, 2016
11. 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. 吉田雄一.
レックリングハウゼン病の最新の知見.
第6回日本レックリングハウゼン病学会学術大会 11月15日 2014年 東京
2. 鈴木収二, 吉田雄一, 江原由布子, 山元 修.
神経線維腫症1型患者に生じた腹臥位での皮膚腫瘍切除によって顕在化した一過性四肢麻痺.
第6回日本レックリングハウゼン病学会学術大会 11月15日 2014年 東京
3. 丸岡 亮、武内俊樹、清水厚志、鳥居千春、三須久美子、日笠幸一郎、松田文彦、太田有史、谷戸克己、倉持 朗、有馬好美、大塚藤男、吉田雄一、森山啓司、小崎里華、新村真人、佐谷秀行、小崎健次郎.
次世代シークエンサーと解析パネルを用いたNF1 遺伝子診断法の構築.
第6回日本レックリングハウゼン病学会学術大会 11月15日 2014年 東京
4. 吉田雄一.
神経線維腫症1型(レックリングハウゼン病)診療 up-to-date.
第114回日本皮膚科学会総会 5月29日 2015年 横浜
5. 古賀文二, 吉田雄一, 今福信一.
神経線維腫症1型(NF1)患者における body mass index について: NF1 は代謝がよい?
第67回日本皮膚科学会西部支部学術大会 10月17日 2015年 長崎
6. 鈴木収二, 吉田雄一, 山元 修.
神経線維腫症1型と Charcot-Marie-Tooth 症候群が合併した1例.
第7回日本レックリングハウゼン病学会学術大会 11月29日 2015年 東京
7. 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.
第7回日本レックリングハウゼン病学会学術

大会 11月29日 2015年 東京

8. 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
9. 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
10. 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
11. 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ので注意が必要である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、プラセーボ群と比較して、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

NF1 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のが多く, 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？
CQ3	C1~C2	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	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？
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？
CQ7	C2~D	NF1 の認知機能の改善にスタチン製剤は有効か？
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？
CQ9	B	NF1 に合併した視神経膠腫に化学療法は有効か？
CQ10	C1	NF1 に合併した毛様細胞性星細胞腫に治療は必要か？
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？
CQ12	B	脛骨偽関節症に外科的治療は有効か？
CQ13	C1	NF1 の脊椎変形に外科的治療は有効か？

神経線維腫症1型の中樞神経合併症に関する調査研究

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うけた。

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 パーセント以上の値で、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

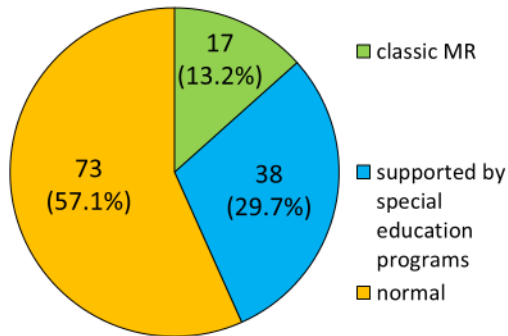


図 2

ADHDの合併 (ADHD-RS>93%tile)

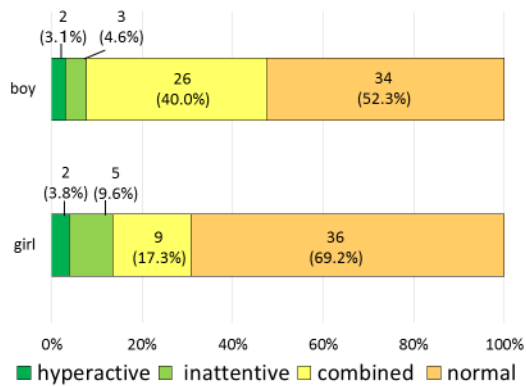


図 3

対人応答尺度 (SRS-2) の得点分布

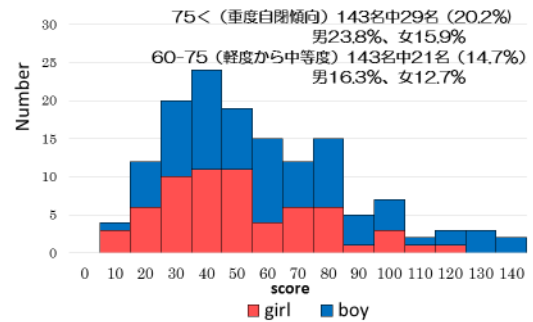


図 4

発達障害の併存

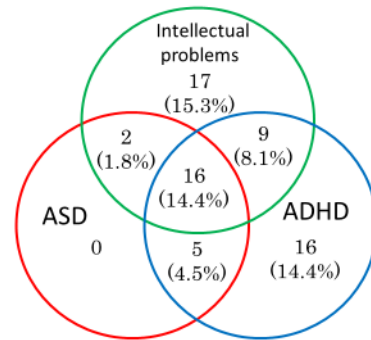
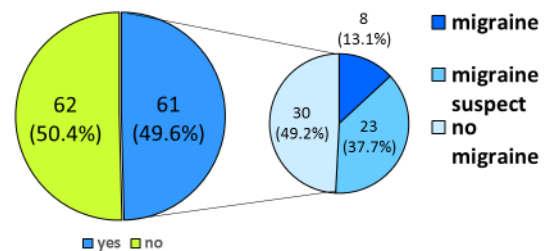


図 5

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

F. 健康危険情報

特になし

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

松尾宗明．神経線維腫症：小児の治療指針 小児科診療 77：849-850, 2014

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
枢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(NF-1)に伴う骨、関節病変に関する研究

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

1. 神経線維腫症I型患者の骨密度、骨代謝、骨質マーカーを調査し、骨病変あり群となし群で比較した。その結果、骨密度と独立して骨質劣化例が存在することが判明したが、これらと骨病変との相関は観察されなかった。2. 本症に伴う特徴的な関節病変の病態、頻度、重症度に与える影響などについて検討した。本症に伴う特徴的な関節病変は皮膚腫瘍に隣接した骨、関節に発生し、成人期になっても関節脱臼、変形などの関節機能の低下をきたすこともあり、重症度にも影響を与えていたが、重症度分類との整合性も得られていた。3. 本症に伴う下腿偽関節に対する外科的治療の有効性を検討した。手術による骨癒合率は80%以上であったが、重症度が、骨癒合率、再骨折、下肢長差、足関節機能に大きく影響しており、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かった。

A. 研究目的

1. 神経線維腫症I型患者28例の骨密度、骨代謝マーカー、骨質マーカーを調査し、NF-1患者における骨粗鬆症と骨質劣化の頻度を調査し、これらと骨病変との関連を検討すること。
2. 関節病変の病態や発生頻度、日常生活動作に及ぼす影響や重症度分類との整合性などに関して文献報告例を含めて検討すること。
3. 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。

B. 研究方法

1. 28例で、調査時年齢は、21～83歳、平均46歳であった。骨病変あり群は16例で、平均年齢40歳、なし群は12例で、平均年齢52歳であった(p=0.08)。調査項目：血液生化学、骨代謝マーカー(BAP, OC:骨形成マーカー、TRAP5b:骨吸収マーカー)、骨質マーカー(ペントシジン(Pent):骨質劣化マーカー、ホモシステイン(HC):酸化ストレスマーカー)、骨密度(BMD)(DEXA法)
 2. 過去15年間の本症に伴う関節病変の報告に自験例を加え、年齢、罹患関節、関節周囲の腫瘍の有無、関節機能、治療法、重症度について調査した。
 3. CPT中に占めるNF-1の割合とNF-1におけるCPTの発生率、保存療法の有効性、手術の目的、術式、至適年齢、術式別にみた骨癒合率、術後の合併症に伴う問題点、近年、試みられている新しい治療法について文献的考察を行った。
- なお、これらの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. 異常値を示したものは、TRAP5bの高値が2例、骨質マーカーのHC高値が2例、Pent高値が9例であった。また、BMDでは、T scoreが-2.5以下の骨粗鬆症は8例、1.0以下の骨減少症は6例であった。また、PentとBMDの相関は観察されなかった。骨病変あり群となし群で比較すると、年齢は骨病変あり群の方が若年であったが、その他、BMD, Pentは2群間で有意差はなかった。
2. 関節病変は股関節7例、膝関節2例、足関節8例、肩関節2例、肘関節1例であり、報告における合併頻度は低かった。股関節病変を伴ったものはいずれも成人で、4例が股関節脱臼、3例が変形性関節症であり、関節症性変化は、人工関節置換術が選択され、良好な機能予後が得られていた。膝、足関節病変は、全例が皮膚、あるいは軟部腫瘍と合併していた。足関節の著しい機能低下をきたしたものに対しては、膝上、あるいは膝下切断術が行われていた。
3. NF-1におけるCPTの発生率は4%以下であった。装具による骨折の予防は無効である。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、足関節の機能保持などの術後の機能に大きく影響する。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。手術法は、血管柄付骨移植術、イリザロフ法、髓内釘が代表的であり、手術至適年齢は、血管柄付骨移植術は3.5～7.5歳、イリザロフ法は5歳以上とされている。骨癒合率はイリザロフ法96%、血管柄付骨移植術:98%であった。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り、年齢、偽関節の高位、重症度、彎曲度がこれらの発生に大きく影響していた。

D. 考察

NF-1 の重症度に関与する整形外科的問題点は脊柱変形、先天性下腿偽関節が知られているが、近年では、本症に骨粗鬆症を伴うことが多いことが指摘されており、骨折リスクの増大が懸念されている。しかし、骨強度は、骨密度のみならず骨質がその 30%を占めることが近年、明らかとなっているため、本症の骨密度、骨質、さらに、これらと骨病変や骨折との関連性を調査することは重要である。また、骨病変は脊柱変形、下腿偽関節のみならず、ときに四肢の長管骨や関節にも発生することが散見される。とくに、関節は上肢では主に巧緻性、下肢では歩行支持性に大きく関与するため、日常生活動作に支障をきたし、重症度に大きく影響する。そこで、まず、NF-1 患者 28 例における骨密度、骨代謝マーカー、骨質マーカーを調査し、骨病変との関連性について一次調査を行った。次年度では、関節病変について自験例を含めて文献調査し、発生頻度や治療法、重症度に与える影響、重症度分類との整合性を評価した。さらに、平成 28 年度では、クリニカルクエッション作成にあたり、先天性下腿偽関節に対する外科的手術の有効性について文献的考察を行った。

NF-1 患者における骨粗鬆症の合併率は今回、著者らが行った調査では、T score が-2.5 以下であったものが 8 例 (33%)、Z score が-1.0 以下であったものが 7 例 (29%) であり、骨粗鬆症の合併が 20~40%とする過去の報告とほぼ同様であった。一方、本症における骨質に関して言及した報告は皆無であるが、今回の調査では Pent が高値であったものを 9 例 (32%) に認めた。これは骨粗鬆症の頻度とほぼ一致したが、BMD と Pent との相関は観察されなかった。したがって、NF-1 においては骨密度の低下のみならず、これと独立して骨質低下例が少なからず存在することが明らかとなった。今回の調査では、骨病変あり群となし群における骨質と骨病変との関連は見出せなかったが、あり群となし群における年齢分布に差があり、今後も症例数を増やして検討していく必要がある。また、BMD、骨質と骨折リスクとの関連性についての前向き研究が必要である。

本症では、びまん性の神経線維腫や末梢神経の神経線維腫によって近傍の骨、関節に過成長、変形をきたすことも知られているが、関節病変に関して詳細に検討した報告はない。今回調査の結果、本症に特徴的な関節病変の合併率は明確ではないが、脊柱変形や下腿偽関節に比べてまれであった。しかし、その関節病変の近傍には腫瘍が存在

し、変形、不安定性による高度の機能障害を生じていた。一方、中、高年期になると、変形性関節症性的変化を生じているものも存在した。しかし、これらは周囲に腫瘍の存在はなく、骨の変形も軽度であり、人工関節置換術による良好な機能再建が得られており、本症との因果関係はほとんどないものと考えられた。本症に特徴的な関節病変は骨病変や神経線維腫も伴っていたことから、重症度分類では B2 に該当するため、その妥当性も示された。

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。しかし、骨癒合が得られても再骨折、脚長差、また、末梢に生じることが多いことから足関節のアライメント、疼痛などの問題点もあり、これらは年齢、彎曲度などが大きく影響を及ぼし、二期的、三期的手術が必要になることも多かった。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

- (1) NF-1 患者 28 例の BMD と骨質は、相関はなかったが、それぞれの低下例が約 30%に存在した。
- (2) これらの骨代謝異常と骨病変との関連性はなかった。
- (3) 骨折リスクの増大に関しては今後も骨質を含めた縦断的研究が必要であると考えた。
- (1) 本症に伴う特徴的な関節病変は皮膚腫瘍に隣接した骨、関節に発生し、その頻度は多くはないが、成人期になっても機能障害を生じることがある。
- (2) 関節病変は皮膚腫瘍や骨病変と合併することが多いため、現在の重症度分類との整合性も得られていた。
- 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. 研究発表

- 論文発表
なし
- 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（NF1）患者の代謝関連疾患の合併に関する研究

研究分担者 今福信一 福岡大学医学部皮膚科学

研究要旨

現在まで、本邦の各専門施設における詳細な神経線維腫症1型（NF1）患者の代謝関連合併症については報告がない。今回我々は、福岡大学と鳥取大学の2施設共同で、多数例のNF1患者を集積し検討を行った。最初にNF1患者の受診動向や、身体的特徴、合併症、既往症、手術治療などの程度行われているか、などの調査を目的とし研究を行った。初診時の年齢は、0-1歳と20-40歳が多かった。20-40歳の群では女性が多かった。身長、Body Mass Index (BMI)ともに厚生労働省の示している国民統計より低値であり、NF1患者は低身長で痩せ形が多いことが示唆された。既往症、併存症では、アレルギー性疾患が多い印象であったが、対照がなく有意に高値であるかは不明であった。皮膚腫瘍切除は、皮膚科受診者の1/3が受けていた。これらの結果の中で、BMIが低値である（やせ形が多い。）という点に注目し、NF1患者には肥満になりにくい何らかのエネルギー代謝経路が存在する可能性を考え、血液生化学データを対象に栄養、筋量、代謝における特異性について追加の患者対照研究を行った。対照と有意差があった項目は、5項目（中性脂肪、クレアチンキナーゼ、クレアチニン、AST、ALT、特にLDHでは顕著）ですべてNF1群が低値であった。また通常、BMIと相関がみられるはずのALTがNF1群では相関を示さず、これらのことからNF1患者ではALT、LDHが上昇しないようにさせる、たとえば炎症が起こりにくくなるような特殊な機序が働いている可能性が示唆された。今回の2つの研究を行い、NF1患者のプロファイルの一端を明らかにすることができた。今後、さらに対象数を増やして集積研究を行うことで、NF1の更なる詳細が明らかになることが期待される。

A. 研究目的

現在まで、本邦におけるNF1の多施設共同疫学研究はない。NF1は遺伝学的な研究が積極的に行われている一方で、今後phenotypeの研究も併行して必要になると考える。また多施設で情報を共有することで患者、疾患の全体像が把握でき、ひいては現在行われている治療、検査の標準化や問題点が明確になることが期待される。

B. 研究方法

福岡大学と鳥取大学に来院したNF1患者のデータを集積して対象に後ろ向き観察研究を行う。まずNF1患者を対象に①初診時年齢、②身長、体重（body mass index : BMI）、③既往症、併存症、④皮膚腫瘍切除の有無の項目をカルテより抽出し検討した。この研究で得られた結果より次にBMIに反映される可能性のある栄養、筋量、代謝の3要素に関係する血液生化学項目（総コレステロール、中性脂肪(TG)、尿酸、クレアチンキナーゼ(CK)、クレアチニン(Cr)、総タンパク、アルブミン、ヘモグロビン(Hb)、AST、ALT、LDH)についてNF1患者を対象に、非NF1患者を対照群（皮膚良性腫瘍切除を受けた患者で術前にスクリーニングとして行った血液検査データ）として設定し、患者対照研究も行った。検定法は student's *t* test

（ $P < 0.05$ を有意）にて行った。BMIと各項目との相関については、ピアソンの積率相関係数にて検定を行った。significant probability (P) < 0.05 かつ correlation coefficient (r) > 0.4 は、中程度の相関関係があると判断し、 $0.2 < r \leq 0.4$ は弱い相関関係があると判断した。

（倫理面への配慮）

本研究を遂行するにあたり、福岡大学病院、鳥取大学医学部のそれぞれの倫理審査委員会の承認を得た。

C. 研究結果

福岡大学皮膚科 248 名（男性 112 名、女性 136 名、受診期間：1990 年 1 月より 2013 年 1 月まで）、鳥取大学皮膚科 108 名（男性 51 名、女性 57 名、受診期間：2007 年 1 月より 2014 年 12 月まで）で総数 356 名（男性 163 名、女性 193 名）を対象とした。①初診時の年齢は、0-1 歳と 20-40 歳が多かった。0-1 歳の群では男女差はなかったが、20-40 歳では女性が多かった。② 20-89 歳の成人を対象に平均を算出した。身長は男性 $162.3\text{cm} \pm 7.44$ 、女性が $153.2\text{cm} \pm 6.65$ であった。体重(BMI)は男性が 22.50 ± 3.93 で女性が 21.46 ± 2.83 であった。③既往歴、併存症については、アレルギー性鼻炎が 7.5%、気管支喘息が 8.4%、アトピー性皮膚炎

が14%にみられた。他、心血管系の合併症が3.1%にみられた。④皮膚腫瘍切除術は、全体の28.6% (102/356名)で受けており、手術を行った回数は1回が57.8%(59/102名)と最も多く、2回が11.7%(12/102名)で、6回以上行われたのは2.9%(3/102名)であった。Stagingとしては、stage 5 41.1%(42/102名)が最も多く、stage 2が39.2%(40/102名)であった。

また血液生化学データの研究においては、98例(男性41例、女性57例)のNF1患者を対象に173例(男性74例、女性99例)の非NF1患者を対照群とした。TG、Cr、CK、AST、ALT、LDHの項目において、NF1群ではcontrol群と比較して低値であった。この中でTGについては解釈が困難であったが、AST、CKは筋量を反映していると考えられた。BMIと関連があるかそれぞれの項目で、ピアソンの積率相関係数にて検定を行ったところTGとALTは対照群にのみ相関があり、NF1群では相関がなかった。Cr、CKについては、NF1群、対照群ともに相関がなかった。ASTについては男女で結果が異なり、一定していなかった。

D. 考察

①カルテ記載から0-1歳の受診動機は圧倒的に診断についての相談であった。20-40歳についてはNFの切除依頼が多かった。②身長、BMIともに厚生労働省の示している国民統計より低値であり、NF1患者は低身長で痩せ形が多いことが示唆された。③既往症、併存症では、アレルギー性疾患が多い印象であったが、対照がなく有意に高値であるかは不明であった。④皮膚腫瘍切除は、皮膚科受診者の1/3が受けていた。BMIが低値であることからBMIに関係する血液生化学項目について特徴がないかを調べた。結果、TG、Cr、CK、AST、ALT、LDHの5項目についてNF1群では対照群と比較して低値であり、これらの中でピアソンの積率相関係数で検定を行い、対照群ではBMIとTGおよびALTにおいて相関が見られたが、NF1群では相関がなかった。一般的にALTはBMIと相関が見られることは既に知られているが、NF1群では相関が見られなかったことは、NF1患者においては脂肪肝が少なく脂質代謝に関連する、もしくは炎症が起こりにくく制御している特殊な経路がある可能性が示唆された。

E. 結論

本研究を行い、NF1患者には痩せ形が多いこと、また体重増加が起こりにくい特殊な代謝もしくは何らかの経路がある可能性が示唆された。本研究によりNF1患者のprofileの一端が明らかとなった。NF1は稀な遺伝性疾患であり、多彩な臨床症状が報告される。その為、稀な合併症や軽微な異常値に対する疾患特異性は、単施設では症例数

が少なく、評価できない可能性が高い。今後、多施設の協力の下、多数例を集積研究することで、NF1の更なる詳細を明らかにできる可能性がある。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 中山樹一郎、今福信一、徳永哲夫：神経線維腫症1型の色素性病変に対するレーザートーニング照射とQスイッチルビーレーザー照射の併用効果に関する研究. 神経皮膚症候群に関する調査研究 平成25年度分担研究報告書：67-69, 2014
- 2) 古賀文二、今福信一、中山樹一郎：神経線維腫症1型の身長、体重(BMI)、合併症に関する患者対照研究. 日レ病会誌 5(1)：50-53, 2014
- 3) 佐藤千江美、古賀文二、今福信一、中山樹一郎：NF1神経線維腫より採取した線維芽細胞およびシュワン細胞に対するrapamycinおよびlovastatinの効果について. 日レ病会誌 5(1)：55-58, 2014
- 4) Koga M, Koga K, Nakayama J, Imafuku S. : Anthropometric characteristics and comorbidities in Japanese patients with neurofibromatosis type 1: a single institutional case-control study. J Dermatol. 41(10)：885-889, 2014
- 5) 今福信一、吉田雄一：福岡大学と鳥取大学における神経線維腫症1型(NF1)患者プロフィール. 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26年度総括・分担研究報告書：75-76, 2015
- 6) 古賀文二、今福信一：神経線維腫症1型患者のエネルギー代謝に関する疫学的検討. 日レ病会誌 6(1)：64-67, 2015
- 7) Koga M, Yoshida Y, Imafuku S. : Nutritional, muscular, and metabolic characteristics in patients with neurofibromatosis type 1. J Dermatol. 43(7)：799-803, 2016
- 8) 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
- 9) 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) 古賀文二、今福信一：神経線維腫症 1 型患者のエネルギー代謝に関する疫学的検討. 第 6 回日本レックリングハウゼン病学会学術大会 (2014 年 11 月 15-16 日)
- 2) 古賀文二、今福信一、吉田雄一：福岡大学と鳥取大学における NF1 患者プロフィール. 神経皮膚症候群に関する診療科横断的検討により科学的根拠に基づいた診療指針の確立調査研究班第 2 回班会議 (2014 年 12 月 19 日)
- 3) 古賀文二、吉田雄一、今福信一：ワークショップ 神経線維腫症 1 型 (NF1) 患者における body mass index について：NF 患者は代謝がよい？ 第 67 回日本皮膚科学会西部支部学術大会 (2015 年 10 月 17-18 日)
- 4) 古賀文二、今福信一：インターネットを用いた NF1 患者の神経線維腫の自動計数システムの構築. 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 (2015 年 11 月 27 日)
- 5) 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. 第 7 回日本レックリングハウゼン病学会学術大会 (2015 年 11 月 29 日)
- 7) 古賀文二、今福信一：蒙古斑との境界部に halo を呈した巨大カフェオレ斑の幼児例. 第 8 回日本レックリングハウゼン病学会学術大会 (2016 年 12 月 4 日)
- 8) 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 (2016 年 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

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、診察時に撮影された写真（デジタル画像）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、将来的に広く普及されれば、NF1の重症度調査を疫学的に行うための普遍的な基盤データになり得ると考えた。本研究では、平成27年度にsiteの作成と模擬の数枚の症例写真を用いて試して、平成27年度の本会で発表した。その際に認識率、部位別精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、結論として撮影する部位を背部に限定し、また撮影条件を整えれば、実用可能な程度まで認識率が上がることがわかった。今後、背部のNFの数より体全体にある数を推測できるような疫学的研究が行われ、有意な結果が得られれば、本システムも用いてNFの数を瞬時には算出できるようになることが期待される。

A. 研究目的

神経線維腫症1型（NF1）は、様々な症状が合併するが、すべての患者に神経線維腫（NF）が発生する。ただし個人差があり腫瘍の数が著しく多い患者もいれば、そうでない患者も存在し、その数や傾向についての疫学的調査は、本邦では渉猟する限りない。一方で指定難病の申請には、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高い。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する。本システムは民間ソフトウェア会社と共同制作し、臨床写真を用いて瞬時にNFの数を計測するシステムである。インターネットを介して本システムを使用することにより日本全国のNF1患者を診察するすべての医師が、腫瘍数を一定に算出できることが可能となる。今回我々は、予定の2年間で、外部組織からアクセス可能なインターネットサイトの開設ならびに実運用が可能なレベルまでNF1-SHPの精度をあげ、システムの構築を目指す。

B. 研究方法

NF1患者を対象にデジタルカメラやi-Pad、スマートフォン、タブレットPCなどで撮影されたデ

ジタル画像を用いて、NFの腫瘍の数を解析する。平成27年度には、インターネットの模擬サイトを作成した。また数枚のNF1患者の写真を用いてNF1-SHPで解析した結果、目視で測定した腫瘍数とNF1-SHPで測定した腫瘍数が近似する症例とそうでない症例があった。この内容を平成27年度の本会で発表し、認識率、部位別精度などの課題が挙げられた。これらの課題に対して平成28年度ではNF1患者の顔面12例と背部13例の臨床写真を用いて詳細に比較検討を行った。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、これら2群の比較を行った。

（倫理面への配慮）

インターネット介した模擬サイトでのシステム運営を試したが、模擬サイトの閲覧にはpass wordを設定し、第三者が利用できないようにした。またインターネットサイトには個人の同定が可能な顔面の写真は登録しなかった（NFの腫瘍数の測定は、サイト上のNF1-SHPではなく、非インターネット環境下でNF1-SHPのみを使用した。発表する数値も個人と連結が不可能な状態にして行った。そのため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

インターネットサイトは、模擬患者数名を試しに行ったが、症例登録の行いやすさ、NF1-SHP との連動など大きな問題はなかった。NF1-SHP の精度について追加検討を行い、顔面症例は、目視と NF1SIP の計測に大きな差があることが分かった。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。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

模擬サイトは、秘匿性が高い状態で運用すれば方が一、情報が漏出しても個人情報特定されることはないと考えられた。

NF1-SHP の精度について、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、上述した条件を整えれば、比較的正確に計測できることがわかった。また今後、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。また模擬のインターネットサイトを用いて本システムを導入することで、多くの NF1 患者の普遍的な腫瘍数についてのデータを集積することが可能となり将来的に疫学研究の基盤データとなりうることを期待される。ただし運用上の予算をどこから捻出するかについては課題が残った。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 中山樹一郎、今福信一、徳永哲夫：神経線維腫症 1 型の色素性病変に対するレーザー

ーニング照射と Q スイッチルビーレーザー照射の併用効果に関する研究. 神経皮膚症候群に関する調査研究 平成 25 年度分担研究報告書：67-69, 2014

- 2) 古賀文二、今福信一、中山樹一郎：神経線維腫症 1 型の身長、体重(BMI)、合併症に関する患者対照研究. 日レ病会誌 5(1)：50-53, 2014
- 3) 佐藤千江美、古賀文二、今福信一、中山樹一郎：NF1 神経線維腫より採取した線維芽細胞およびシュワン細胞に対する rapamycin および lovastatin の効果について. 日レ病会誌 5(1)：55-58, 2014
- 4) Koga M, Koga K, Nakayama J, Imafuku S. : Anthropometric characteristics and comorbidities in Japanese patients with neurofibromatosis type 1: a single institutional case-control study. J Dermatol. 41(10)：885-889, 2014
- 5) 今福信一、吉田雄一：福岡大学と鳥取大学における神経線維腫症 1 型 (NF1) 患者プロファイル. 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 26 年度総括・分担研究報告書：75-76, 2015
- 6) 古賀文二、今福信一：神経線維腫症 1 型患者のエネルギー代謝に関する疫学的検討. 日レ病会誌 6(1)：64-67, 2015
- 7) Koga M, Yoshida Y, Imafuku S. : Nutritional, muscular, and metabolic characteristics in patients with neurofibromatosis type 1. J Dermatol. 43(7)：799-803, 2016
- 8) 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
- 9) 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) 古賀文二、今福信一：神経線維腫症 1 型患者のエネルギー代謝に関する疫学的検討. 第 6 回日本レックリングハウゼン病学会学術大会 (2014 年 11 月 15-16 日)
- 2) 古賀文二、今福信一、吉田雄一：福岡大学と鳥取大学における NF1 患者プロファイル. 神経皮膚症候群に関する診療科横断的検討により科学的根拠に基づいた診療指針の確立調査研究班第 2 回班会議 (2014 年 12 月 19 日)
- 3) 古賀文二、吉田雄一、今福信一：ワークショ

ップ 神経線維腫症 1 型 (NF1) 患者における body mass index について : NF 患者は代謝がよい? 第 67 回日本皮膚科学会西部支部学術大会 (2015 年 10 月 17-18 日)

- 4) 古賀文二、今福信一 : インターネットを用いた NF1 患者の神経線維腫の自動計数システムの構築. 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 (2015 年 11 月 27 日)
- 5) 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. 第 7 回日本レックリングハウゼン病学会学術大会 (2015 年 11 月 29 日)
- 7) 古賀文二、今福信一 : 蒙古斑との境界部に halo を呈した巨大カフェオレ斑の幼児例. 第 8 回日本レックリングハウゼン病学会学術大会 (2016 年 12 月 4 日)
- 8) 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 (2016 年 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 型に対する治療の最適化

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) 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し、長期予後も不良である。原因の一つは各腫瘍の治療が遅れることで、特に聴神経鞘腫については、患者も主治医も治療を遅らせる傾向がある。そこで治療の最適化として、早期治療への方向転換を提案する。まず NF2 診療の現状を把握するために 2009 年～2013 年の臨床調査個人票を解析したところ、全国で 807 名が登録されており、女性が男性より 1.3 倍多い、家族歴無しが有りの倍多いなど国内での特徴がみとめられた。また、神経症状のスコアは発症年齢が低いほど点数が高い傾向がみられ、経過中に臨床症状スコアが悪化することに関わる因子を多変量解析したところ、診断時の年齢が若い、頭蓋内髄膜腫があることが有為に関係していた。次に、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、これまでの研究経緯、臨床調査個人票の解析結果、bevacizumab 治療成績、聴性脳幹インプラントの現状、新しい治療指針などについて議論した。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たが、脳神経外科関連研究会での批判もあり、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。この方針を患者の会で説明したところ、bevacizumab に対する期待が大きかった。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調査する予定である。

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。治療には摘出手術と放射線治療が用いられているが、これまでの解析では腫瘍の制御は困難で、多くの患者は聴力障害、顔面神経麻痺、嚥下障害、視力障害、歩行障害などに苦しみ、長期予後も 10 年生存率が 67% と不良である。そこで、長期予後改善のための治療の最適化を提案し、治療指針の改定を行うことを目的とした。

まず現状を把握するために、臨床調査個人票の解析を行った。また、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き、これまでの経緯から今後の方針を検討し、新しい治療指針を検討した。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、患者会でこの治療指針を説明して意見を伺うとともに、全国の学会研究会でも説明して意見を伺い、治療指針の改定を行った。

B. 研究方法

国内における NF2 患者と診療の現状を把握するために、2009 年～2013 年の全国の臨床調査個人票を解析した。NF2 患者はほとんどが臨床調査個人票により難病申請を行っていると推測され、臨床調査個人票から患者数、現在の症状（重症度スコアを含む）と 5 年間の経過を把握することができる。さらに、重症度や臨床経過、これらに係る臨床因子を統計学的に解析した。

患者の会（あせび会）で講演を行い、治療方針について説明して患者の意見を伺った。また、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、治療指針や今後の方策について議論した。

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。

（倫理面への配慮）

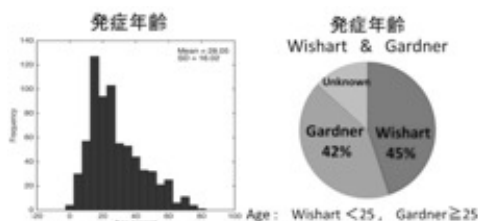
本研究では、臨床調査個人票の解析と、治療指針の検討および改定を行う。研究対象者に対する

研究は含まれず、倫理面の問題はないと判断した。

C. 研究結果

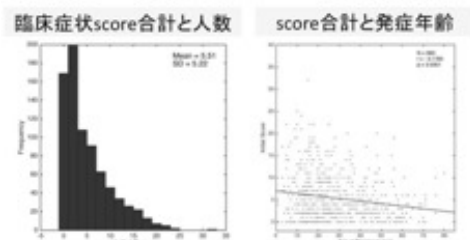
個人調査票解析

全国で 807 名が登録されていた。男性 352、女性 453 (未記入 2)、年齢は 1~80 歳 (平均 28 歳)、発症年齢は 25 歳未満 (Wishart type) 362、25 歳以上 (Gardner type) 338 (不明 107)、家族歴有りは 195、無しは 390、不明 112 (未記入 110) で、国内では家族歴無しが有りの倍を占めた。



聴神経鞘腫は右が 683 名 (79%)、左 694 (80%)、両側 656 (75%) に、三叉神経鞘腫は右 264 (30%)、左 252 (29%)、両側 195 (22%) に、頭蓋内髄膜腫は 348 名 (43%)、脊髄神経鞘腫は 499 名 (62%) にみられた。

神経症状のスコア合計の分布と、発症年齢との関連を示す。スコアは 0~3 点が多く、発症年齢が低いほど点数が高い傾向がみられた。



最近の経過では、軽快 24、不変 305、徐々に悪化 424、急速に悪化 30、不明 4 (未記入 20) であり、58%は状態が悪化していた。

次に複数年に記載のあった 545 名について、神経症状スコアの変化を検討した。5 年間の経過中にスコアが改善したのは 44 (8%)、不変は 314 (58%)、1~2 点悪化は 113 (21%)、3~5 点悪化は 50 (9%)、6 点以上悪化は 24 (4%) であった。臨床症状スコアの悪化に関わる因子を多変量解析したところ、診断時の年齢が若い、頭蓋内髄膜腫があることが有為に関係していた。また、症状の中では聴力低下、顔面神経麻痺、嚥下構音障害、視力障害、半身麻痺、脊髄症状、スコアが低いこと、治療を受けたことが悪化に関係していた。

患者意見

あせび会において講演を行い、「早期治療」へ治療方針の転換を提案した。皆様 bevacizumab への期待が大きく早期の保険診療を希望しておられ、早期治療の方針について特に意見はなかった。

全国学会研究会での意見

「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。

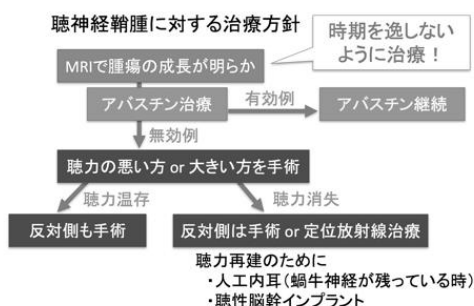
治療指針検討会

2015 年 10 月 15 日に、2016 年 2 月 20 日、9 月 30 日に、全国から 9 大学の先生にお集まりいただき、NF2 治療指針検討会議を行った。これまでの経緯、臨床調査個人票の解析結果、bevacizumab 治療成績、聴性脳幹インプラントの現状などを報告し、新しい治療指針について議論して決定した。

治療指針の改定

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を基本とした。

治療方針の提案



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 月に以下のように改定を行った。

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。(中略)

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。

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（中略）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

（中略）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、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

（中略）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

（中略）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

臨床調査個人票には全国で 807 名の登録があった。このデータの悉皆性は確認されていないが、患者実数に近いと判断できる。今回のデータでは、女性が男性より 1.3 倍多い、家族歴無しが有りの倍多いなど、これまでの報告（男性＝女性、家族歴無し＝有り）との違いが見られた。58%で状態が悪化していることは、NF2 が重症であることを示している。臨床症状スコアについては、点数が低い方は症状が悪化しやすい傾向があり、NF2 には軽症例は存在しないと考えるべきであろう。また、発症年齢が低いほどスコアが高く症状が悪化しやすいことから若年者が重症化する事実や、髄膜腫がある方が重症化しやすい事実が再確認された。

患者の会での講演では、新しい治療方針に意見はなかったが、多くの患者は手術に対する不安が大きく、bevacizumab 治療が可能であれば第一選択として希望している。これまで他に治療方法がなかったことを考えれば、大きすぎる期待を持たれることも理解ができる。

NF2 の治療は困難で、手術を行えば QOL を悪くすることが多い。必然的に治療は遅れ、治療が遅れることが治療をより困難にしている。そこで今回の治療指針改定では、「時期を逸しないで」治療することを記載した。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聴力障害が残ることなどが課題である。手術回数を少なくするために、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。

三叉神経鞘腫や顔面神経鞘腫については、両側摘出手術を行った場合には口腔内の感覚障害や両側顔面神経麻痺で摂食ができなくなる。舌咽神経鞘腫、迷走神経鞘腫も摘出術後の後遺症が経口摂取を障害する。これら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。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。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

2009 年～2013 年の全国の臨床調査個人票から、807 名の NF2 患者データを解析した。神経症状のスコアは発症年齢が低いほど点数が高く。臨床症状スコア悪化には診断時若年者、頭蓋内髄膜腫の存在などが関係していた。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。

F. 研究発表

1. 論文発表

齋藤清、市川優寛、佐久間潤. 神経線維腫症 2 型：別冊日本臨牀 新領域別症候群シリーズ No.29 神経症候群（第 2 版）. 日本臨牀社、大阪、pp797-800, 2014

Ando H, Natsume A, Senga T, Watanabe R, Ito I, Ohno M, Iwami K, Ohka F, Motomura K, Saito K, Morgan R, Wakabayashi T. Peptide-based inhibition of the HOXA9/PBX interaction retards the growth of human meningioma. *Cancer Chemotherapy Pharmacol* 73:53-60, 2014

Watanabe T, Sato T, Kishida Y, Ito E, Ichikawa M, Sakuma J, Nagatani T, Saito K. Endoscopic resection of cystic pontine tumours: three case reports and a proposal for minimally invasive dual-endoscopic surgery. *Acta Neurochir* 156: 1145-1130, 2014

齋藤清、市川優寛、佐久間潤. Neurofibromatosis type 2（神経線維腫症 2 型）：日本臨牀増刊号 家族性腫瘍学 家族性腫瘍の最新研究動向. 日本臨牀社、大阪、pp206-210, 2015

齋藤清、市川優寛、佐久間潤. 神経線維腫症 II 型. *Clinical Neuroscience* 33: 455-458, 2015

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

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: 379-386, 2016

2.学会発表

齋藤清ら、NF2 に対する治療方針の提案. 第 31 回白馬脳神経外科セミナー, 志賀高原, 2/6-7, 2015

岩楯兼尚、齋藤清ら、日本国内における神経線維腫症 2 型の現状: 臨床調査個人票の解析から. 第 20 回日本脳腫瘍の外科学会, 名古屋, 9/25-26, 2015

齋藤清ら、神経線維腫症 2 型に対する治療方針の提案. 日本脳神経外科学会第 74 回学術総会, 札幌, 10/14-16, 2015

Oda K, Furukawa Y, Saito K: A case of spinal epidural AVF associated with neurofibromatosis type 1. *Skull Basecon 2015*, Bangalore, India, 10/8-11, 2015

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

「浸潤性髄膜腫判別用試薬、及びその判別法」
2014 年 7 月 1 日特許出願中.

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

結節性硬化症には腎腫瘍（血管筋脂肪腫）と脳腫瘍（上衣下巨細胞性星細胞腫）が合併しやすく、両者とも患者の生命を脅かす。2012年のmTOR阻害薬の導入にともない治療が大きく変化してきたことを踏まえ本研究期間中、これらの腫瘍の診療ガイドラインの作成が進められた。

A. 研究目的

結節性硬化症(TSC)は常染色体優性遺伝の神経皮膚症候群である。TSCでは全身の諸臓器に局所性の形成異常と腫瘍（過誤腫）が生じやすい。また脳の機能障害（てんかん、知的障害、自閉症など）をきたしやすい。多彩な症状や病変がありうる中で、頻度が高く、かつ生命を脅かす病変として腎腫瘍（血管筋脂肪腫 angiomyolipoma, 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）がある。近年、mammalian target of rapamycin (mTOR)阻害薬の導入により腎AMLとSEGAの治療は大きく変化し、TSC治療体系全体が見直されて来ている。そこで日本におけるTSC治療標準化の第一歩として、腎AMLとSEGAの診療ガイドライン策定を進めた。

B. 研究方法

【腎AMLガイドライン】

2013年に日本結節性硬化症学会から日本泌尿器科学会に対して腎AMLガイドライン作成が依頼された。泌尿器科学会が中心となり、結節性硬化症学会が協力する形でガイドライン作成委員会が作られ、策定作業を進めた。本ガイドラインは「Minds診療ガイドライン作成の手引き2007」に従って作成された。

【SEGAガイドライン】

2014年に日本結節性硬化症学会から日本脳腫瘍学会に対してSEGAガイドライン作成が依頼された。脳腫瘍学会が中心となり、結節性硬化症学会と日本小児神経学会が協力する形でガイドライン作成委員会が作られ、策定作業を進めている。本ガイドラインは「Minds診療ガイドライン作成の手引き2014」に従って作成されている。

（倫理面への配慮）

ガイドライン作成は経済的COI、アカデミックCOIの適切な管理のもとに進められた。

C. 研究結果

【腎AMLガイドライン】

2013年11月にガイドライン委員会（委員長：野々村祝夫 大阪大学教授）が結成された。同年12月よりクリニカルクエスト(CQ)の作成が始まり、都合15のCQが作成された。2014年4月より文献検索、ついで推奨文と解説の作成が進められた。2015年7月よりそれらの整理作業が委員長を中心に進められ、2016年2月にガイドライン案がまとめられた。査読を経て同年4～7月に最終案がまとめられ、8月に出版物として公表された。

【SEGAガイドライン】

2014年11月から2015年2月までにガイドライン委員会（委員長：市川智継 岡山大学准教授）が構成され、脳腫瘍学会ガイドライン拡大委員会の下部組織として活動することとなった。同年3月よりSCOPEを作成し、10月に拡大委員会に提出した。同年5月よりCQの作成とシステムティックレビューの準備が始められ、10月にはシステムティックレビュー委員会が4領域別に構成され、2016年6月までにシステムティックレビューを行い、つい推奨文を作成した。同年10月に各CQに対する推奨の強さを討議、決定した。2017年現在、外部評価を経て最終的な修正を行い、年度内に公開する予定である。

D. 考察

21世紀の初頭まで、TSCの治療として疾患全体の治療、あるいは全身の病態に対する治療は存在せず、個別の臓器に生じた病変や症状に対する対症療法が行われるのみであった。例えば腎AMLに

は手術（腎摘除術、部分切除術）や動脈塞栓術が行われ、SEGAには手術（腫瘍切除術、脳室腹腔短絡術）、稀に放射線照射が行われた。これらの治療の適応は病変、症状によるQOL低下ないし生命の危険など問題が大きい場合に限られたし、治療の効果は当然ながら個別の臓器に局限し、他の臓器に及ぶことはなかった。

しかし2012年にmTOR阻害薬 everolimus がTSCに合併する腎AML及びSEGAに対して保険収載されてから、TSCの治療は大きく変貌して来た。例えば皮膚病変（顔面血管線維腫）、脳症状（てんかん、自閉症）、脳腫瘍(SEGA)、肺腫瘍(LAM)、腎腫瘍(AML)の全てを合併した患者において腎AMLに対する保険治療としてmTOR阻害薬を使用すると、腎AMLの縮小はもちろんのこと、顔面血管線維腫、SEGA、LAMといった他臓器の腫瘍も縮小ないし改善する可能性が高い。てんかんや自閉症の改善する可能性も近年の研究で報告されている。もはや個別の病変、症状にとどまらず、全身の病態を治療している訳である。臓器別に細分化された個別の診療科で治療しては不十分であり、多診療科が連携してひとりのTSC患者の全身を見渡した治療が求められるようになった。

SEGAに対して手術とmTOR阻害薬のいずれを選択するか、腎AMLに対して動脈塞栓術とmTOR阻害薬のいずれを選択するかといった判断にも、他臓器や全身の状態に対する評価や判断が入ってくるため、TSCの治療体系は極めて複雑なものになった。

現時点で、この複雑さを解決するに十分なTSC全体の詳細な診療ガイドラインを構築することはできていない。mTOR阻害薬に関するエビデンスの蓄積はまだ少なく、長期にわたって使用した際の効果や副作用、手術や動脈塞栓術と比較した際の長期成績の優劣などは分かっていない。まずはmTOR阻害薬導入を受けた個別の臓器病変、特にmTOR阻害薬が保険適用される腎AMLやSEGAの診療ガイドライン作成から着手することが適切と判断された。この判断に基づき、保険適用開始後4年で腎AML診療ガイドラインが刊行され、同5年でSEGA診療ガイドラインが完成に近づいていることは極めて意義深い。今後のエビデンスのさらなる蓄積と相まって、TSC全体の詳細な診療ガイドライン構築に着実に近づいて行くことが、近未来の目標となった。

E. 結論

mTOR阻害薬 everolimus がTSCに合併する腎AML及びSEGAの治療に応用されるようになったことを踏まえて、両腫瘍の診療ガイドラインが作成された。腎AMLガイドラインは2016年に刊行され、SEGAガイドラインも近日中（2017年度内）に完

成見込みである。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

水口雅. 結節性硬化症. 別冊日本臨牀, 新領域別症候群シリーズ, No. 29, 神経症候群 (第2版) —その他の神経疾患を含めて—IV, 日本臨牀社, 大阪, 2014, pp. 773-776.

水口雅. Sturge-Weber 症候群. 別冊日本臨牀, 新領域別症候群シリーズ, No. 31, 神経症候群 (第2版) —その他の神経疾患を含めて—VI, 日本臨牀社, 大阪, 2014, pp. 162-165.

水口雅. 結節性硬化症の中樞神経症状と治療. 脳と発達 2015; 47(2): 106-111.

水口雅. 結節性硬化症. Clinical Neuroscience 2015; 33(4): 459-462.

水口雅. 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. 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.

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. 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: 結節性硬化症の中樞神経症状と治療. 第57回日本小児神経学会学術集会, 浜松, 2014年5

月 30 日

佐藤敦志, 高松幸雄, 小林敏之, 樋野興夫, 水口雅. 結節性硬化症モデルマウスにおいて Tsc2 変異はより重度の自閉症様行動と関連する. 第 56 回日本小児神経学会学術集会, 浜松, 2014 年 5 月 30 日

岩崎博之, 太田さやか, 下田木の実, 水野葉子, 高橋長久, 三牧正和, 岡明, 斎藤真木子, 水口雅. エベロリムスにて上衣下巨細胞星細胞腫による水頭症が改善した結節性硬化症の 1 女性例. 第 56 回日本小児神経学会学術集会, 浜松, 2014 年 5 月 30 日

岩崎博之, 水野葉子, 太田さやか, 下田木の実, 高橋長久, 三牧正和, 岡明, 水口雅. TSC1 遺伝子のホモ欠失により片側肥大をきたした結節性硬化症の一女兒. 第 2 回日本結節性硬化症学会学術総会, 東京, 2014 年 11 月 15 日

高橋長久, 太田さやか, 下田木の実, 水野葉子, 岩崎博之, 三牧正和, 武笠晃丈, 斎藤真木子, 水口雅. 多形膠芽腫を合併した結節性硬化症の 1 例. 第 2 回日本結節性硬化症学会学術総会, 東京, 2014 年 11 月 15 日

水口雅: 結節性硬化症をモデルとした自閉症薬物治療の試み. 第 6 回北海道小児神経研究会、札幌、2014 年 11 月 22 日

水口雅: 結節性硬化症—治療の進歩—. 第 118 回日本小児科学会学術集会、大阪、2015 年 4 月 19 日

Sato A, Tanaka M, Takamatsu Y, Kasai S, Kobayashi T, Hino O, Ikeda K, Mizuguchi M. TSC2 haploinsufficiency causes more severe autistic-like behavioral deficit than TSC1 in mice. The 13th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology, Taipei, 2015 年 5 月 14 日

水口雅: 結節性硬化症にともなう自閉症の薬物治療. 第 58 回日本小児神経学会学術集会, 東京, 2016 年 6 月 4 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

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

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

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。

結節性硬化症の新規診断基準、重症度分類および診断治療ガイドラインの 確立に関する研究

研究分担者 金田 眞理 大阪大学大学院医学研科皮膚科学

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 DCで開催され、国際的な診断基準の1つとして頻用される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。それに伴って、新規診断基準に基づいたガイドラインも出された。このように、国際的にも、TSCを取り巻く環境に大きな変化が生じてきている。しかしながら本邦においては、全国レベルの患者数の調査すら行われていないのが現状で、早期の現状把握が求められている。そこで、我々は2014年度には、国際的な新規診断基準に基づいて、本邦の診断基準の改定を行うと同時に重症度分類を作成した。2015年度には、300人近い結節性硬化症の患者をフォローしている大阪大学医学部皮膚科の遺伝病外来を1つのコホートと考え、過去10年間、当科でフォロー中の患者の臨床データを解析し、本邦におけるTSCの現状把握を試みた。2016年度は、2014年度に制定した本邦のTSCの診断基準と重症度分類を基に、2015年度に解析した本邦におけるTSC患者の特徴を考慮して、本邦に適したTSCの診療ガイドラインの作成を行った。

A. 研究目的

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、mTORC1をターゲットとする新規の治療薬が開発され、実際に新規治療薬が承認され、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。さらに、新規診断基準に基づいたガイドラインも作成された。このように、国際的にも、TSCを取り巻く環境には大きな変化が生じてきている。しかしながら本邦においては、全国レベルの患者数の調査すら行われていないのが現状で、早期の現状把握が求められている。そこで、我々は2014年度には、国際的な新規診断基準に基づいて、本邦の診断基準の改定を行うと同時に重

重症度分類を作成した。2015年度には、300人以上の結節性硬化症の患者をフォローしている大阪大学医学部皮膚科の遺伝病外来を1つのコホートと考え、過去10年間、当科でフォロー中の患者の臨床データを解析し、本邦におけるTSCの現状把握を試みた。その上で、2016年度は、2014年度に作成した本邦のTSCの診断基準と重症度分類を基に、2015年度に解析した本邦におけるTSC患者の特徴を考慮して、本邦に適したTSCの診療ガイドラインの作成を行った。

B. 研究方法

診断基準に関しては、日本においては、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」がだされた¹。本診断基準および治療ガイドラインは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²をもとにした診断基準およびガイドラインであったため、2012年に批准された新規診断基準³をもとに修正し、改訂した。本邦におけるTSCの現状探索のために、現在300人以上の患者

をフォローしている、大阪大学医学部皮膚科の遺伝病外来でフォロー中の結節性硬化症患者のうち、2001-2011年の10年間フォローを行い、臨床データがそろっている患者を対象として、各症状の割合程度、治療法などについて解析を試みた。これら解析データを基に本邦におけるTSC患者の特徴、問題点をまとめた。

新規診断基準やガイドラインの内容には、本邦での適応には問題があるものもあり、2015年に施行した本邦のTSC患者の特徴をふまえたうえで、さらに、mTORC1阻害剤の使用により、各科それぞれで作成がはかられているガイドラインの内容も加味した形で、本邦に適したガイドラインの作成を試みた。そこでまず、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第2回のclinical consensus conferenceで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。その上で、問題点をクリニカルクエスションとしてあげ、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。

（倫理面への配慮）

結節性硬化症患者のデータ解析は、大阪大学医学部附属病院倫理委員会で承認された後ろ向き研究として施行した。

C. 研究結果

本邦のTSCの特徴としては、てんかんやいわゆる精神発達遅滞などの神経症状の占める割合が減少し、かわって腎病変やLAMなどの呼吸器病変の死因に占める割合が増加している事が判明した。さらに、皮膚病変は神経病変とは反対に、頻度は増加しており、高頻度に認められるため、診断には重要である事が確認できた。また、顔面の血管線維腫に関しては、精神発達遅滞が重度な患者に高頻度に重症な顔面の血管線維腫が認められ、そのような患者は良い治療法がなく放置されている傾向があることもわかってきた。ガイドラインにおいては、遺伝子検査のあり方が新規ガイドラインとは異なり、メリットとデメリットを考えた上で決めるという表現に落ち着いた。また、本邦ではビガバトリンは本症の点頭てんかんに対して承認はされたが、実際には規制が強く使用が制限されるため、扱いが新規診断基準と異なった

D. 考察

今回新規診断基準、診断治療ガイドラインの作

成を行ったが、mTORC1阻害剤の全身投与も始まっており、また、癲癇や行動異常に対する効果にも焦点が当てられるなど、今後新規の知見の出現が期待される。更にmTORC1阻害剤の全身投与による副作用軽減を目的として、本症の皮膚病変に対しては、mTORC1の外用薬の治験が終了しており、1年程先には薬事承認、市販の予定である。それらの薬剤の承認市販によっては、治療方法も大きく変わると考えられ、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る。

E. 結論

本邦のTSCの特徴や問題点を加味して。本邦に特異的な、診断基準、重症度分類および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 結節性硬化症の診断基準・治療ガイドライン作成委員会 結節性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.

G. 研究発表

1. 論文発表

Itoi S, Tanemura A, Kotobuki Y, **Wataya-Kaneda M**, Tsuruta D, Ishii M, Katayama I: Coexistence of Langerhans cells activation and immune cells infiltration in progressive nonsegmental vitiligo. *J Dermatol Sci.* 2014;73(1):83-5.

Murakami Y, **Wataya-Kaneda M**, Tnaka M, Takahashi A, Tsujimura A, Inoue K, Nonomura N, Katayama I: Two Japanese Cases of Birt-Hogg-Dube syndrome with Pulmonary Cysts, Fibrofolliculomas and Renal Cell Carcinoma. *Case Reports in Dermatolog.* 2014;6(1):20-8.

Teng JM, Cowen EW, **Wataya-Kaneda M**, Gosnell ES, Witman PM, Herbert AA, Mlynarczyk G, Soltani K, Darling TN: Dermatologic and Dental Aspects of the 2012 International Tuberous

Sclerosis Complex Consensus Statement. *JAMA Dermatol*. 2014;150(10):1095-101.

Yang F, Tanaka M, **Wataya-Kaneda M**, Yang L, Nakamura A, Matsumoto S, Attia M, Murota H, Katayama I: Topical application of rapamycin ointment ameliorates Dermatophagoides farina body extract-induced atopic dermatitis in NC/Nga mice. *Exp Dermatol*. 2014;23(8):568-72.

Wataya-Kaneda M: Mammalian target of rapamycin and tuberous sclerosis complex. *J Dermatol Sci*. 2015;79(2):93-100.

Tanaka M, Yang L, **Wataya-Kaneda M**, Suzuki T, Okamura K, Hozumi Y, Yang F, Katayama I: Case of Hermansky-Pudlak syndrome 1 in a Japanese infant. *J Dermatol*. 2015;42(9):906-7

Okamura K, Abe Y, Fukai K, Tsuruta D, Suga Y, Nakamura M, Funasaka Y, Oka M, Suzuki N, **Wataya-Kaneda M**, Seishima M, Hozumi Y, Kawaguchi M, Suzuki T: Mutation analyses of patients with dyschromatosis symmetrica hereditaria: Ten novel mutations of the ADAR1 gene. *J Dermatol Sci*. 2015;79(1):88-90.

Wataya-Kaneda M, Tanaka M, Yang L, Yang F, Tsuruta D, Nakamura A, Matsumoto S, Hamasaki T, Tanemura A, Katayama I: Clinical and Histologic Analysis of the Efficacy of Topical Rapamycin Therapy Against Hypomelanotic Macules in Tuberous Sclerosis Complex. *JAMA Dermatol*. 2015;151(7):722-30.

Yang L, Yang F, **Wataya-Kaneda M**, Tanemura A, Tsuruta D, Katayama I: 4-(4-hydroxyphenyl)-2-butanol (rhododendrol) activates the autophagy-lysosome pathway in melanocytes: insights into the mechanisms of rhododendrol-induced leukoderma. *J Dermatol Sci*. 2015; 77(3):182-5.

Tanemura A, Yang L, Yang F, Nagata Y, **Wataya-Kaneda M**, Fukai K, Tsuruta D, Ohe R, Yamakawa M, Suzuki T, Katayama I: An immune pathological and ultrastructural skin analysis for rhododendrol-induced leukoderma patients. *J Dermatol Sci*. 2015; 77(3):185-8.

Ishii R, **Wataya-Kaneda M**, Canuet L, Nonomura N, Nakai Y, Takeda M: Everolimus improves behavioral defects in a patient with autism associated with tuberous sclerosis: a case report. *Neuropsychiatric Electrophysiology* 2015;1:6 DOI 10.1186/s40810-015-0004-x.

Koguchi-Yoshioka H, **Wataya-Kaneda M**, Nakano H, Tanemura A, Akasaka E, Sawamura D, Katayama I: Severe scoliosis associated with the WNT10A mutation. *J Dermatol*. 2015; 42(3):322-3.

Koguchi-Yoshioka H, **Wataya-Kaneda M**, Yutani M, Murota H, Nakano H, Sawamura D, Katayama I: Atopic diathesis in hypohidrotic/anhidrotic ectodermal dysplasia. *Acta Derm Venereol*. 2015;95(4):476-9.

Koguchi-Yoshioka H, **Wataya-Kaneda M**, Yutani M, Nakano H, Sawamura D, Katayama I: Partial anhidrosis demonstrated by Q-SART in a patient with a novel mutation in the EDARADD gene *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015 Jul;29(7):1443-4

Wataya-Kaneda M Section 10 72. *Tuberous Sclerosis Complex Dermatology for Skin of Color* Second Edition McGraw-Hill Education 2015 Dec;504-9

Tanaka M, Hirata H, **Wataya-Kaneda M***, Yoshida M, Katayama I: Lymphangiomyomatosis 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 K, 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.

Wataya-Kaneda M, 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

Yang L, **Wataya-Kaneda M**, Yang F, Tanemura A, Tsuruta D, Katayama I: 4-(4-hydroxyphenyl)-2-butanol (rhododendrol) activates the autophagy-lysosome pathway in melanocytes: insights into the mechanisms of rhododendrol-induced leukoderma. 22 th IPCC 2014. Singapore. 2014.9.4-7

Yang F, Yang L, Tanaka M, **Wataya-Kaneda M**, Nakamura A, Matumoto S, Atitia M, Murota H, Katayama I: Topical application of Rapamycin Ointment Inhibits Dermato Phagonoidesu Farinae Body (Dfb) Extract Antigen-Induced Dermatitis in NC/Nga Mice. Annual meeting of American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. San Diego, CA, USA 2014.2.28-3.4

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 Rhododendrol-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 rhododendrol 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. 特許取得

- 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

2. 実用新案登録

3. その他

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覚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。MEN1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 Folliculocystic/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 (fibrofolliculoma/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、皮膚薄切滅、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、使用中止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に対しては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% 近くに認められる。**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、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、通常的气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パリング術（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, Whittamore 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, Beaghler 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itting	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

診断基準・重症度分類の策定・改定と患者登録システムの構築を進めるにあたり、これまで疫学研究から明らかにされていることを整理して、今後、何を行うべきかを明確にする必要がある。本研究では、神経線維腫症1型（NF1）の疫学研究について、文献レビューを行い、日本の疫学調査の課題を考察した。現状は基本的な疫学情報でさえ十分に得られない状況であり、今後さらに疫学研究の推進とエビデンスの構築に取り組む必要がある。臨床調査個人票の利用可能性を検討することが課題である。

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。この実現には、これまで疫学研究から明らかにされていることを整理して、今後、何を行うべきかを明確にする必要がある。厚生科学審議会疾病対策部会難病対策専門委員会「難病対策の改革について（提言）」において、改革の柱のひとつに、①効果的な治療方法の開発と医療の質の向上を掲げ、2. 難病患者データの精度の向上と有効活用が提言された。具体的には、患者データを一元的に管理し、経年的に蓄積できる仕組み、患者の同意の下で患者データを追加的に収集できる仕組みが必要であると指摘された。このような患者登録システム（データベース化）を進める上でも、既存のエビデンスを理解することが重要である。本研究では、神経線維腫症1型（NF1）の疫学研究について、文献レビューを行い、日本の疫学調査の課題を考察した。

B. 研究方法

平成 26 年度：NF1 の疫学に関する報告

医学文献データベース PubMed、医中誌 Web を用いて、NF1 の疫学に関する研究報告を調べた。難病の疫学に関わる厚生労働科学研究として「特定疾患の疫学に関する研究（研究代表者 永井正親）」「今後の難病対策のあり方に関する研究（研究代表者 松谷有希雄）」の各研究班の研究報告書を参照した。

平成 27 年度：重症度に関する報告

医学文献データベース PubMed を用いて、重症度に関する研究報告（2005 年以降）を調べた。キーワードは疾患名（MeSH Major Topic）と severity を組合わせた。言語は英語に限定した。

平成 28 年度：死亡と QOL に関する報告

医学文献データベース PubMed を用いて、死亡と QOL に関する研究報告（2000 年以降）を調べた。キーワードは疾患名（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

平成 26 年度：NF1 の疫学に関する報告

①患者の分布、②症状の頻度、重症度、QOL、③経過・予後について、先行研究を調べた結果、日本の報告は厚労科研費研究班による 1985 年と 1994 年の全国調査しか見つからなかった。既存の情報源として、厚生労働省による患者調査、臨床調査個人票が挙げられるが、いずれも各研究課題に必要十分と言えない（表 1）。①②に関しては、全国の医療施設のアンケート調査を二段階で実施することが实际的であり、③に関しては、定期的に追跡調査を実施するコホート集団を確保する必要がある。

平成 27 年度：重症度に関する報告

キーワード検索で 43 件得られ、最終的にレビ

ユー対象となったのは15件だった。表2に概要を示した。いずれも疾患特異的な尺度を使用しており、最も多かったのはRiccardi severity scaleであった。

平成28年度：死亡とQOLに関する報告

死亡に関して、キーワード検索で31件得られ、最終的にレビュー対象となったのは7件だった(表3)。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。

QOLに関して、キーワード検索で53件得られ、最終的にレビュー対象となったのは9件、そのうち成人を対象にしたのは5件だった(表4)。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、さらなる検討が必要である。

D. 考察

日本のNF1の疫学調査は、厚労科研費研究班による1985年と1994年の全国調査以降、報告されていない。「難病対策の改革について(提言)」ならびに難病法(平成27年1月1日施行)を受けて、患者データを経年的に蓄積する仕組みが検討されているが、現状は基本的な疫学情報でさえ十分に得られない状況である。ただ、本研究の文献レビューの結果、海外まで目を向けても、NF1の疫学研究が決して多くないことが示され

た。

今後さらに疫学研究の推進とエビデンスの構築に取り組む必要がある。日本で公的に入手可能なデータとして、臨床調査個人票の利用が認められている。データ項目には、基本属性、臨床所見、重症度、QOLなどが含まれており、貴重な情報源であるが、重症度分類が一定レベル以上に限定され、集団代表性を確保されない点が問題となる。本データの利用可能性をあらためて検討することが課題のひとつとなるだろう。

E. 結論

日本のNF1患者の状況について、現状は基本的な疫学情報でさえ十分に得られない状況であり、今後さらに疫学研究の推進とエビデンスの構築に取り組む必要がある。臨床調査個人票の利用可能性を検討することが課題である。

参考文献

筆頭著者と発行年をそれぞれの表に記載した。詳細は各年度の分担報告書を参照のこと。

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 日本全国の患者数を表わす情報源

情報源	特徴	注意事項
患者調査 (厚生労働省)	全国から層化無作為抽出された病院・診療所の全受診患者を把握する。 3年毎。 オーダーメイド集計を利用すれば、性・5歳年齢階級・疾病基本分類別の推計入院・外来患者数および総患者数を得られる。	レセプト病名から識別される。疾病基本分類はICD-10に基づき、神経線維腫症は1型と2型が区別されていない。 オーダーメイド集計は地域別集計に対応しておらず、独自に個票を分析する必要がある。基本属性や臨床情報を収集していない。
臨床調査個人票	難病法に基づき、指定難病の医療費助成の申請者を把握する。基本属性や臨床情報を収集する。	対象患者は重症度分類が一定レベル以上に限定される。臨床調査個人票の電子入力状況は都道府県間ではばらつき、全体で6割程度に留まる。

表 2 神経線維腫症 1 型の重症度に関する研究報告 (2005 年以降)

筆頭著者, 発表年	対象	重症度	評価方法
Plasschaert, 2014	小児	Children Social Behavior Questionnaire (Lutejin, 2002)	質問紙 (親)
Granström, 2014	成人	1. Riccardi severity scale (Riccardi, 1992) 2. Perceived disease visibility : 外見に関する 4 項目の合計点	質問紙 (本人)
Garg, 2013	小児	Riccardi severity scale (Riccardi, 1992)	カルテ情報
Walsh, 2013	小児	NIH 診断基準の該当項目数	カルテ情報
Garg, 2013	小児	Riccardi severity scale (Riccardi, 1992)	カルテ情報
Hummelvoll, 2013	成人	Severity grading scale (Huson, 1989)	医師による評価
Pasini, 2012	小児	1. Riccardi severity scale (Riccardi, 1992) 2. Visibility rating scale (Ablon, 1996)	カルテ情報
Martin, 2012	小児	診断所見 17 個の該当項目数	カルテ情報
Cosyns, 2012	成人	Riccardi severity scale (Riccardi, 1992)	医師による評価
Boley, 2009	成人	Neurocutaneous severity : 神経線維腫とカフェオレ斑の個数	医師による評価
Krab, 2009	小児	Child Health Questionnaire (Landgraf, 1996)	質問紙 (親、本人)
Krab, 2008	小児	Riccardi severity scale (Riccardi, 1992)	医師による評価
Oostenbrink, 2007	乳児	Infant/Toddler Quality of Life Questionnaire (Landgraf, 1994)	質問紙 (親)
Barton, 2007	小児	Riccardi severity scale (Riccardi, 1992)	医師による評価
Ribeiro, 2007	成人	Riccardi severity scale (Riccardi, 1992)	医師による評価

表 3 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
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)。
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。
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。
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)。
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。
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。
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。

表 4 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
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。
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。
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。
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。
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。

色素性乾皮症診療ガイドラインの策定と患者解析

研究分担者 森脇 真一 大阪医科大学皮膚科

研究要旨

色素性乾皮症（XP）診療に関わすべての医師の日常臨床に役立つ各診療科横断的なXPの新規診断基準と重症度分類を含めたXP診療ガイドラインを策定した。このXP診断基準、重症度分類は新たな難病行政の施行のため厚生労働省HPにて公開された。また同診療ガイドラインは日本皮膚科学会でも承認され出版された。また分担研究者が平成10年に立ち上げこれまで行ってきた、新たに紹介されたXP疑い患者の解析を行うXP診断センターを平成26～28年度も維持し、同センターにて3年間で計56例の解析を行い15例のXPを確定した（5例は解析中）。その診断過程で得られた患者情報（沖縄県離島住民、XPD遺伝子エクソン19のc. g1833T変異（p. R601L）ホモに持つ皮膚型XP）から、当該離島地域において新規XPD創始者効果がみられることが判明した。

A. 研究目的

色素性乾皮症（XP）は本邦では稀ではあるが日常の診療では遭遇する可能性の高い重篤な遺伝性光線過敏症である。XPは現在指定難病であり小児慢性疾患でもあるが、平成26年当時は実質的に有用な診療ガイドラインは存在しなかった。またXP患者は皮膚科だけではなく、小児科医、内科医が初診医として最初に対応する場合も多く、また経過中は耳鼻咽喉科、眼科、整形外科、リハビリテーション科、外科、歯科など多くの科での診療も必要となるため、全科横断的なXP診療ガイドラインの策定が急務であった。また厚生労働省が新たな難病行政を展開する上で、エビデンスに基づくXPの適切な診断基準、重症度分類も作成を急ぐ必要があった。そこで今回、我々は全ての科の医師に有用な実用的なXP診療ガイドラインの策定を行った。

また平成26～28年度年度もこれまで同様にXP診断センターを維持しており、全国から紹介されてくるXP疑い患者の確定診断、詳細な患者情報の解析・蓄積、XPに関わる遺伝型・表現型関連の検討を行った。

このXP診断センターを維持する過程において、XP-A以外にも、特に本州から遠方で面積の狭い離島において、XP-D群の創始者効果（XPD遺伝子のエクソン19のc. g1833T変異（p. R601L））を示唆する2家系を同定した。これらの2家系のXPは皮膚型であり、神経症状を合併しないタイプである。この離島では古代から、本州との交流が盛んではなく島内結婚が多かったため島内にXPD変異が蓄積してきたものとの仮説を立て、この離島の

現地調査、住民皮膚科健診を実施した。

B. 研究方法

研究分担者が平成10年から維持しているXP診断センターにて確定診断した患者情報を詳細に再検討し、さらにXP患者家族会での聞き取り、アンケート調査などを行い、現状に合ったXP診療ガイドライン原案を作成した。その後何度も研究班内でブラッシュアップを重ね、日本皮膚科学会において得られたパブリックコメントを参考に最終版を策定し、難病センターHP、日本皮膚科学会雑誌にて公開した。

平成26年度から3年間もこれまで同様にXP診断センターを維持し、分子遺伝学的解析を用いてXP確定診断を行った。XPD創始者効果の検討のために、琉球大学皮膚科、沖縄県の保健所の協力を得て当該離島へ現地調査に赴き、聞き取り調査、光老化の進行や皮膚癌の有無のチェックのための住民皮膚科健診などを実施した。

（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

まず XP 診断基準、重症度分類を明確に作成し、これらを含む XP 診療ガイドライン私案を多くの臨床科の医師で構成される研究班内でブラッシュアップしたのち、日本皮膚科学会、厚生労働省へ提出し承認された。この結果は難病センター HP、日本皮膚科学会にて公開済である。同診療ガイドラインの英語版も作成済で現在投稿中である。

XP 診断センターでは 3 年間で 56 例の検査依頼があり、15 例の XP を確定した (5 例は解析中)。この診断過程で沖縄県のある離島において同じ変異 (XPD 遺伝子の c.g1833T ホモ変異 (p.R601L)) をもつ皮膚型 XP-D 群の 2 家系が確認された。同島ではまだ解析中は少ないが保因者頻度が 1/3 と異常に高いことが判明した。この結果は同島では XPD に関して創始者効果が存在していることを示唆するものである。

D. 考察

この XP 診療ガイドラインを全ての科の臨床医に公開することで、XP 疑い患者の紹介のための病院間連携が活発化・迅速化し、XP 患者の確定診断が早期から行えるようになる。さらに XP 患者の情報(表現型、遺伝型)の管理がすすめば将来の本邦における XP 疫学調査が容易かつ正確になる。また XP の重症度別患者数の把握、将来における XP 難病認定基準の線引き、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けた。沖縄県離島の XPD 創始者効果の確認は、本州 XPA 創始者効果の発見に次ぐもので、人類遺伝学的にも、皮膚癌予防という公衆衛生的にも重要な知見であると考えられる。

E. 結論

今回策定した XP 診療ガイドラインにより、多くの臨床医が XP という疾患を理解し、実臨床の場で鑑別疾患に挙げることができれば、XP 患者の早期診断が可能になる。さらにこれまで詳細に把握できていなかった XP 患者の臨床症状や重症度、XP の重症度別の患者数が把握でき、厚生労働行政にとっても有用な情報をもたらすことができる。

本邦 XP では XP-A 群 ((XPA 遺伝子の IVS-1G>C ホモ変異)) 以外にも、特に本土から遠方で面積の狭い、最近まで本州と行き来の多くなかった離島において、XP-D 群の創始者効果 (XPD 遺伝子の c.g1833T 変異 (p.R601L)) が確認できた。この変異をもつ XP 患者は皮膚型であるため、重篤な神経症状の合併はないが、加齢にしたがい顔面な

どの露光部皮膚に皮膚悪性腫瘍が次々と出現するリスクがきわめて高いものと考えられる。皮膚癌の早期発見、紫外線防御による皮膚癌の予防のため、この島での色素異常などの XP 症状、皮膚癌の有無のスクリーニング目的とした定期的な住民健診、さらなる皮膚科学的な啓蒙活動が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

(1) Moriwaki S, Saruwatari H, Nakanishi N, Kanzaki T, Kanekura T, Minoshima S Trichothiodystrophy Group A : A first Japanese patient with a novel homozygous nonsense mutation in the GTF2H5 gene. J Dermatol 41:705-8, 2014

(2) Kuwabara A, Tsugawa N, Uejima Y, Ogawa J, Otao N, Yamada N, Tanaka K, Masaki T, Nishigori C, iMoriwaki M, Okano T High prevalence of vitamin D deficiency in patients with xeroderma pigmentosum (XP)- A under strict sun-protection European Journal of Clinical Nutrition 69:693-6, 2015

(3) Tofuku Y, Nobeyama Y, Kamide K, Moriwaki S, Hidemi Nakagawa H Xeroderma pigmentosum complementation group F: report of a case and review of Japanese patients. J Dermatol 42:897-9, 2015.

(4) Moriwaki S Human DNA repair disorders in dermatology: A historical perspective, current concepts and new in-sight Review, J Derm Sci 81:77-84, 2016

(5) 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

(6) 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.

(7) Imafuku K, Hata H, Yanagi T, Kitamura S, Inamura Y, Nishimura M, Kitamura S, Moriwaki S, Shimuzu H Multiple skin cancers in patients with mycosis fungoides after long-term ultra-violet phototherapy. Clin Exp

Dermatol, in press.

(8) 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.

(9) 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.

(10) 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 総説 光線過敏症～確定診断へのアプローチ～ 皮膚科の臨床 56:723-9, 2014

(2) 森脇真一 小児光線過敏症の QI J Visual Dermatology 1176-7, 2014

(3) 森脇真一 皮膚科領域の遺伝カウンセリング: その理論と実際 日本遺伝カウンセリング学会雑誌 35: 67-72, 2014

(4) 森脇真一 こどもの異常な日焼け診断の決め手: 色素性乾皮症を疑うべきかの解決法は? 苦手な外来皮膚疾患 100 の解決法～そのとき達人はどのように苦手皮膚疾患を克服したか?～ p104-105 (メディカルレビュー社) 2014

(5) 森脇真一 光線過敏症 今日の治療指針 2015 年版—私はこう治療している p1153-4, 福井次矢, 高木誠, 小室一成編 (医学書院) 2015. 1

(6) 森脇真一 トピック UDS、ポルフィリアなど p59-60 定番・外来皮膚科検査法のすべて 2015 (文光堂)

(7) 森脇真一 小児の光線過敏症 実践 こども皮膚科外来 (増大号) Monthly Book Derma 236:89-95, 2015

(8) 森脇真一 色素性乾皮症とその類縁疾患 家族性腫瘍学-家族性腫瘍の最新研究動向 日本臨床増刊号 p257-262 (2015)

(9) 森脇真一 可視光のアンチエイジング効果 p45-50 光老化科学の最前線 (シーエムシー出版) (前田憲寿 監修) (2015)

(10) 森脇真一 光線過敏症 今日の小児治療指針 (水口雅, 市橋光, 崎山弘 総編集) p837-838, 第 16 版 (医学書院) 2015. 7

(11) 森脇真一, 荻田典生, 林 雅晴, 酒井良忠, 錦織千佳子 色素性乾皮症の診療ガイドライン 日本皮膚科学会雑誌 125:2013-22, 2015

(12) 森脇真一 小児の光線過敏症 こどもの皮膚を診る 小児内科 48: 594-597, 2016

(13) 森脇真一 光線過敏症 JMEDIJ 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) Moriwaki S Recent experience in the diagnosis of XP and CS in Japan International symposium on xeroderma pigmentosum and related diseases: Disorders of DNA damage response - Bench to Bedside - March 5, 2014 (Kobe)

(2) Osawa S, Nakamura A, Maemura K, Otsuki Y, Moriwaki S Post-irradiation DNA Damage Repair Function in Cells Derived from Patients with Xeroderma Pigmentosum and Cockayne syndrome. International symposium on xeroderma pigmentosum and related diseases: Disorders of DNA damage response - Bench to Bedside - March 5, 2014 (Kobe)

(3) Kraemer KH, DiGiovanna JJ, Khan SG, Tamura D, Bradford P, Totonchy M, Goldstein A, Masaki T, Kuschal C, Ueda T, Inui H, Imoto K, Takeuchi S, Moriwaki S DNA repair disorders xeroderma pigmentosum and trichothiodystrophy: bench to bedside and back. International symposium on xeroderma pigmentosum and related diseases: Disorders of DNA damage response - Bench to Bedside - March 5, 2014 (Kobe)

(4) Honda H, Nishiyama C, Inobe M, Wakasugi M, Moriwaki S, Matsunaga T Newly developed immunoassay for evaluating nucleotide excision repair ability using individual peripheral lymphocytes and its possible application to the diagnosis of xeroderma pigmentosum International symposium on xeroderma pigmentosum and related diseases: Disorders of DNA damage response - Bench to Bedside - March 6, 2014 (Kobe)

(5) Moriwaki S, Takahashi Y, Nakamura S, Nakazawa Y, Ogi T A Novel XPA gene mutation resulting in trace level of XPA expression in an elderly XP-A patient without neurological abnormalities The 44th ESDR 2014, Sept. 12, 2014 (Copenhagen, Denmark)

(6) Shimizuhiro C, Yokota H, Moriwaki S, Yoshida Y, Miyachi Y, Yamanaka S, Kabashima K Establishment of iPS cells from XPA patients as a new tool for its mechanistic analysis The 44th ESDR 2014, Sept. 12, 2014 (Copenhagen, Denmark)

(7) Moriwaki S, Kurokawa T, Kitamura S A child

case of cutaneous type of xeroderma pigmentosum group G with a novel mutation The 3rd Eastern Asia Dermatology Conference Sept. 24-26, 2014 (Jeju, Korea)

(8) Shimizuhiro C, Yokota H, Moriwaki S, Yoshida Y, Miyachi Y, Yamanaka S, Kabashima K Establishment and characterization of iPS cells derived from XPA patients The 39th annual meeting of JSID, Dec. 12, 2014 (Osaka)

(9) Moriwaki S Genotype phenotype correlation in Japanese xeroderma pigmentosum patients The 7th Asia Oceania Conference of Photobiology Nov. 16, 2015 (Taipei)

(10) Shimizuhiro C, Yokota H, Otsuka A, Nonomura Y, Moriwaki S, Yoshida Y, Miyachi Y, Yamanaka S, Kabashima K Treating and understanding the pathology of xeroderma pigmentosum using induced pluripotent stem cells (iPS) cells. Recent Advances in Intractable Skin Diseases JSID-Asia-Oceania Forum (JAOF) Dec. 13, 2015 (Okayama)

(11) 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)

(12) 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)

(13) 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)

(14) Otsuka T, Tanizaki H, Kurokawa T, Moriwaki S, Nakamura A Decreased repair 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).

(1) 二宮悠紀子、穀内康人、黒川晃夫、森脇真一、高橋麻衣子 遅発型コケイン症候群の1例 第

438回日本皮膚科学会京滋地方会 平成26年12月19日(京都)

(2) 森脇真一 新たな指定難病：色素性乾皮症、コケイン症候群～最近の話題 第4回光皮膚科学研究会 平成27年5月16日(新大阪)

(3) 中尾有衣子、吉川裕章、兪明寿、黒川晃夫、森脇真一 著明な発育障害、てんかんを合併したXP-Aの1例 第4回光皮膚科学研究会 平成27年5月16日(新大阪)

(4) 二宮悠紀子、穀内康人、黒川晃夫、森脇真一、中野創 X連鎖性優性プロトポルフィリン症：本邦最初の報告例 第4回光皮膚科学研究会 平成27年5月16日(新大阪)

(5) 山口さやか、園崎哲、高橋健造、森脇真一、上里博 色素性乾皮症D群の1家系3症例 第4回光皮膚科学研究会 平成27年5月16日(新大阪)

(6) 森脇真一 光線過敏症：オーバービュー 教育講演8 第114回日本皮膚科学会総会 平成27年5月29日(横浜)

(7) 森脇真一 日に当たれない小児難病：色素性乾皮症とコケイン症候群～小児慢性特定疾患治療研究事業への期待 イブニングセミナー10 第114回日本皮膚科学会総会 平成27年5月29日(横浜)

(8) 二宮悠紀子、穀内康人、黒川晃夫、森脇真一、中野創 X連鎖性優性プロトポルフィリン症：本邦最初の報告例 第108回近畿皮膚科集談会 平成27年7月12日(大阪)

(9) 森脇真一 コケイン症候群とトリコチオディストロフィー シンポジウム1「光と難病」 第37回日本光医学光生物学会(宮崎) 平成27年7月24日(宮崎)

(10) 青島正浩、伊藤泰介、戸倉新樹、彦谷明子、森脇真一 白内障を伴った色素性乾皮症D群の小児例 第37回日本光医学光生物学会(宮崎) 平成27年7月24日(宮崎)

(11) 森脇真一 色素性乾皮症の診療ガイドライン2015 シンポジウム4「皮膚科領域の小児慢性特定疾病」 第39回日本小児皮膚科学会 平成27年7月19日(鹿児島)

(12) 川本祥子、木戸滋子、田村和朗、巽純子、森脇真一 X連鎖性優性プロトポルフィリン症の遺伝カウンセリング 第60回日本人類遺伝学会 平成27年10月14日(東京)

(13) 森脇真一 色素性乾皮症 BRUSHUP 「光線過敏症」、第66回日本皮膚科学会中部支部学術大会 平成27年11月1日(神戸)

(14) 中尾有衣子、吉川裕章、兪明寿、黒川晃夫、荒木敦、吉岡晃、森脇真一 著明な発育・発達、てんかんを合併した色素性乾皮症A群の1例 第66回日本皮膚科学会中部支部学術大会 平成27

年 10 月 31 日 (神戸)

(15) 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)

(16) 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

(17) 寺田葵衣、谷崎英昭、黒川晃夫、青島正浩、戸倉新樹、森脇真一 扁平苔癬様角化症を合併した色素性乾皮症 A 群の小児例 第 38 回日本光医学光生物学会 平成 28 年 7 月 23 日 (京都)

(18) 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)

(19) 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)

(20) 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)

(21) 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

色素性乾皮症とコケイン症候群の歯科医療の調査研究

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

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

公益財団法人東京都医学総合研究所・脳発達・神経再生研究分野 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。平成26年度、全国の大学歯学部、日本小児総合医療施設協議会に所属する医療機関の歯科・口腔外科を対象とした全国調査を企画したが、共同研究機関での倫理審査委員会で承認が得られず、調査を実施できなかった。平成27年度、歯科医療機関を対象とした全国調査のpilot studyとして、家族会の協力を得てアンケート調査を行った。A群XP（XP-A）患者9例（4～29歳）では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が、歯科的問題の発生頻度は低かった。CS患者14例（1～25歳）では食事のむせはXP-A患者より少なく、年長でも経口摂取が試みられていた。約2/3で定期的歯科受診が行われ、う歯や歯列不正も高率にみられたが、唾液減少や口内炎の発生頻度は低かった。平成28年度、家族会アンケート調査結果を学会発表するとともに、口腔衛生的介入を行った27歳男性XP-A患者での経験も学会発表し、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、「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、倫理審査委員会の承認を受けた。

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（XP では特に A 群 : XP-A）が引き起こされる常染色体性劣性疾患で、研究責任者は都医学研プロジェクトと厚生労働省研究班で臨床研究を進めてきた。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-A 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、調査研究を行った。

B. 研究方法

【平成 26 年度】： 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科高齢者歯科学講座の関係者の指導を受けて、全国の大学歯学部（27 法人・29 校）の小児歯科学講座と障害者歯科学講座、日本小児総合医療施設協議会に所属する 31 小児医療機関の歯科または口腔外科の診療科長を対象とした全国調査を企画した。

【平成 27 年度】： 平成 26 年度に計画した医療

機関を対象とした全国調査は 2014 年 12 月 5 日、都医学研倫理委員会の承認を得たが、共同研究機関（東京医科歯科大学）での倫理審査が滞ってしまったため、pilot study として家族会の協力を得て、XP-A と CS 患者に関するアンケート調査を実施した。XP-A に関しては東日本を中心とした患者家族会「ひまわりの会」（2015 年 4 月）、CS に関しては「日本コケイン症候群ネットワーク」（2014 年 11～12 月）を対象に調査を実施した。研究の趣旨・利点・不利益、個人情報・匿名化、研究同意の撤回などを説明した後、神経障害、食事・栄養摂取、歯科・口腔問題に関する情報を収集し解析した。

【平成 28 年度】： 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、上記の通り、2014 年 12 月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（3）記載のごとく、今回の家族会の協力を得たアンケート調査に関しても、「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」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、その承認を受けた（番号 169）。

C. 研究結果

【平成 26 年度】： 全国の歯科医療機関を対象とした調査を計画した。最近 5 年間における XP ならびに CS 患者の歯科医療経験を尋ねる一次調査（葉書）を発送し、回答（返送葉書）の集計結果から、XP ならびに CS における歯科医療のニーズを推測する。診療経験がありでかつ二次調査への協力に同意した機関に、XP・CS 別の二次調査用紙を電子メール添付ファイルで送付、パスワード認証を施した電子メール添付ファイルを用いて回答を返信してもらい、回答ファイルを集計し、XP ならびに CS 患者の歯科医療の実態を後方視的に総括し、問題点を抽出する。2014 年 12 月 5 日都医学研倫理委員会の承認を得た（番号 14-38）。しかし、共同研究機関（東京医科歯科大学）での倫理審査委員会では、対象患者が少なく調査の意義にも疑義が出され、承認を得られなかった。そのため、本調査を実施することができなかった。

【平成 27 年度】 1) XP-A 患者 9 例（4～29 歳・平均 14.3 歳／男 5 名・女 4 名）、CS 患者 14 例（1～25 歳・同 11.6 歳／男 7 名・女 7 名／4 同胞例）の情報が集まった。2) XP-A 患者（表 1）では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（う歯 2 例、顎関節脱臼 1 例、歯列不正 1 例）。3) CS 患者（表 2）では幼少期より神経障害の合併がみられたが、食事中のむせは XP-A 患者より少なく、年長でも経口摂取が試みられていた。約 2/3 で定期的な歯科受診が行われ、う歯や歯列不正も高率にみられたが、唾液減少や口内炎の発生頻度は低かった。

【平成 28 年度】： （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。

D. 考察

家族会に対するアンケート調査では、XP-A では食事・栄養摂取の障害、CS では歯科・口腔問題がそれぞれ目立っていた。今回、時間的な問題から XP-A 患者の数が少なかったが、今後も「全国色素性乾皮症（XP）連絡会」の協力を得て、対象患者数を増やす予定である。これらの調査結果は、医療機関を対象とした全国調査の参考となるものと推定された。一方、定期的に歯科受診を受けている CS 患者の多くにおいて、かかりつけ歯科医が近医であり、全国調査対象を、当初計画した大学病院、ならびに小児医療センターから拡充する必要性が示唆された。

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

家族会を対象としたアンケート調査により、XP-A では食事・栄養摂取の障害、CS では歯科・口腔問題がそれぞれ目立っていた。さらに経口摂取不可に伴い生じた歯列不正の矯正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さ

れた。平成 29 年度以降、「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開始する。

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 ○Kubota M, Ohta S, Ando A, Koyama A, Terashima H, Kashii H, Hoshino H, Sugita K, Hayashi M. Nationwide survey of Cockayne syndrome in Japan: its incidence, clinical course and prognosis. *Pediatr Int* 2015; 57(3):339-347.
 - ③ ○福水道郎, 林雅晴, 宮島祐, 石崎朝世, 田中肇, 神山潤. Melatonin, ramelteon 小児使用例に関する全国調査. *脳と発達* 2015;47(1):23-27.
 - ④ ○Okoshi Y, Tanuma N, Miyata R, Hayashi M. Melatonin alterations and brain acetylcholine lesions in sleep disorders in Cockayne syndrome. *Brain Dev* 2014; 36(10):907-913.
 - ⑤ ○林雅晴. VII 先天性代謝異常. DNA 修復障害 色素性乾皮症. 別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ No.28 神経症候群 (第 2 版) III. 日本臨床社, 2014, pp664-667.
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
 - ③ 林雅晴. Vici 症候群, mucopolidosis type IV, 難治てんかんとオートファジー 第 57 回日本小児神経学会. 2015, 5.29, 大阪
 - ④ ○Hayashi M, Sakuma H. Increase of microglia in the autopsy brains in xeroderma pigmentosum group A and Cockayne syndrome. 第 56 回日本小児神経学会. 2014, 5.29, 浜松
(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

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

表1A. XP-A患者での食事・栄養摂取

	Eating habits		Choking during diet	GER
	Intake method	Diet		
4y/M	Oral uptake	Regular	(-)	(-)
5y/M	Oral uptake	Regular	(-)	(-)
10y/F	Oral uptake		1+	(-)
11y/M			(-)	(-)
14y/F	Oral uptake	Regular	1+	(-)
17y/M	Oral uptake	Mixer	1+	(-)
18y/F	Oral uptake	Minced	1+	(-)
21y/M	Tube feeding	Pasty	1+	(-)
29y/F	Tube feeding	Enteral nutrient	1+	(-)

表1B. XP-A患者での歯科・口腔問題

	Dental evaluation					
	Attending physician	Regular visit	Caries	Habitual luxation of jaw	Odonto-parallaxis	Others
4y/M	Local doctor	1+	(-)	(-)	(-)	
5y/M	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	Baby teeth
10y/F	Local doctor	1+	(-)	(-)	(-)	
11y/M	Local doctor	(-)	1+	(-)	(-)	
14y/F	Local doctor	1+	(-)	(-)	(-)	
17y/M	University	1+	(-)	(-)	(-)	
18y/F	Visit dentist	1+	(-)	(-)	(-)	
21y/M	Hospital	1+	1+	(-)	(-)	Closed difficulty
29y/F	Local doctor	(-)		1+	1+	

表2A. CS患者での食事・栄養摂取

	Eating habits		Choking during diet	Eating guidance
	Intake method	Diet		
1y/M A2	Oral uptake	Baby food	1+	(-)
4y/M B2	Oral uptake	Regular	(-)	(-)
5y/M	Oral uptake	Mixer, Pasty	1+	1+
8y/F A1	Oral uptake	Regular	(-)	(-)
9y/M	Oral uptake	Regular	(-)	(1+)
10y/F	Oral uptake		(-)	(-)
11y/M C2	Oral uptake	Regular	(-)	(-)
13y/M C1	Oral uptake	Regular	(-)	(-)
13y/F D2	Oral uptake	Regular	(-)	(1+)
14y/F B1	Oral uptake	Regular, Minced	(-)	(-)
15y/F	Oral uptake	Minced	1+	(1+)
16y/F D1	Oral uptake	Regular	1+	(-)
19y/F	Oral uptake	Regular	(-)	(-)
25y/M	Tube feeding	Mixer	1+	(-)

表2B. CS患者での歯科・口腔問題

	Dental evaluation						
	Attending physician	Regular visit	Caries	Odonto-parallaxis	Reduced salivation	Stomatitis	Others
(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	Rare	Advanced dental development	
(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	Rare		
Local doctor	1+	1+	1+	1+	Rare	Intraoral hypersensitivity	
Local doctor	1+	1+	1+	(-)	Occasional	Small mouth	
Local doctor	1+	(-)	1+	(-)	(-)	Submucosal cleft palate	
Local doctor		1+, cured	(-)	(-)	(-)	Congenital deficit of premolar	
Local doctor	(-)	1+	1+	(-)	(-)	Small mouth, Maxillary protrusion	
Local doctor	(-)	2+	1+	1+	(-)	Small mouth, Opening difficulty	
Local doctor	1+	2+, cured	(-)	1+	Rare	Opening difficulty	
Local doctor	1+	2+	(-)	(-)	Rare	Congenital deficit of permanent teeth	
Local doctor	University	1+	1+	(-)		Opening difficulty	
Local doctor	1+	2+, cured	1+	(-)	(-)	Small mouth, Postnatal deficit	
Local doctor	1+	(-)	1+	(-)	(-)	Small mouth	
Hospital		2+, cured	1+		Rare	Small mouth, Chewing difficulty	

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、重症度スコアを作成・改定し解析を行った。その結果、XP-A 患者においては幼少期から年齢とともにスコアが増悪した。ただし下位項目のうち、喉頭機能、寝返り動作、排泄機能、意欲に関しては小児期に保たれる傾向があった。同年齢では重症度スコアの高い患者ほど、頭部 MRI での脳萎縮が強く、かつ神経伝導速度が遅い傾向がみられ、さらに個々の患者において脳容積の経時的な減少と重症度スコアの悪化は関連していた。

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

客観的に評価可能な重症度スコア（Section 1：日常生活動作，Section 2：運動機能，Section 3：精神機能）を作成した。XP-A 患者のべ 17 例におけるスコアを経時的に評価した。皮膚科医と神経内科医での評価者間の差を検討し改定を行った。頭部 MRI や神経伝導検査の結果との比較検討を行った。

（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を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。ただし下位項目のうち、喉頭機能、寝返り動作、排泄機能、意欲に関しては小児期は保たれる傾向があった。同年齢では重症度スコアの高い患者ほど、頭部 MRI での脳萎縮が強く、かつ神経伝導速度が遅い傾向がみられた。さらに個々の患者において脳容積の経時的な減少と重症度スコアの悪化は関連していた。

D. 考察

XPA の日常生活動作の障害は、5 歳以降で経時的に進行していること、客観的な神経学的評価とも一致することが示された。脳容積の減少と重症度スコアの悪化はともに 5 歳以降で認めており、両者の関連性が示唆されるとともに、XPA の神経症状が 5 歳という早い段階で始まっていることが示された。一方でいくつかの機能は、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は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

本スコアは神経症状の進行を反映した評価尺度として有用性が認められた。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)

A 群色素性乾皮症における重症度の評価

上田健博、苅田典生、鷺田和夫、久我敦、関口兼司、古和久朋、錦織千佳子、戸田達史

2014年 第55回日本神経学会学術総会

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。我々は、神戸大学皮膚科におけるXP患者の登録システムを構築、運用し継時的な患者の状態の把握を行うとともに、日本におけるXP患者の現況を把握するために全国調査を行った。今後も神戸大学での患者詳細の積み重ねとともに、定期的に全国調査を行う必要がある。

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。

XPの全国調査により、年齢や性別、皮膚がんの有無などを患者の概要をとらえることは可能であったが、詳細な患者情報は無く、症状の推移や進行を把握することが困難であった。XPの病態解明や治療介入の適応などを判断するにあたっては、より詳細な患者情報が必要であり、今後出てくるであろう治療方法への反応や予後予測にもつながることが予想され、データベースの整備が必須となる。そこで、我々は平成26年度に作成した院内でのXP患者登録制度を用いて、神戸大学皮膚科における患者情報を集積し、今後蓄積していくように整備した。また、新たに全国調査を実施し、日本のXP患者の現況を把握し、以前の全国調査と比較、検討した。

B. 研究方法

神戸大学医学部附属病院皮膚科に受診歴のあるXP患者もしくは、XP疑いにて紹介された患者および他施設より診断を依頼された患者について、臨床情報、細胞を用いた基礎的なデータを入

力した。臨床情報としては年齢、性別、皮膚癌、神経症状、内臓悪性腫瘍および光線過敏症状の詳細やMEDなど、細胞を用いたデータとしてはDNA修復能や紫外線照射後の生存率、相補性試験、遺伝子型や蛋白の発現などが含まれる。

また、皮膚科研修指定病院など615施設に対して平成25年から27年までのXP患者の受診の有無を一次調査として行い、受診ありと回答した施設に患者情報の提供を依頼した。

（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、神戸大学医学部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

神戸大学皮膚科におけるデータベース登録患者数は191名で、うち未診断例が37名、諸検査の結果XPではないと診断した例が22名であった。また、同様に検査の結果ほかの疾患であったのが

6名(DNA修復障害を有するコケイン症候群1名、硫黄欠乏性毛髪発育異常症1名を含む)、遺伝子診断の結果保因者であったのが12名おり、残りの114名がXP患者であった。

XP患者のうち、48名がA群、3名がC群、10名がD群、2名がF群、バリエント型が51名であった。

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%)、次いでバリエント型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%)、バリエント型29名(76.3%)であった。

D. 考察

神戸大学皮膚科におけるXP患者データベースを構築、運用し当院での患者と全国調査を比較したところ、当院ではバリエント型とD群が多いことが分かった。バリエント型は他施設との共同研究のため、症例の蓄積を行っていたためと思われる。また、D群の遺伝子解析では日本人におけるXPD遺伝子変異は、R683QとS541Rの頻度が高いことが分かった。これらの変異は以前に我々が*in silico*で行ったATPとの結合実験で結合のが残存しており、日本人D群患者の症状が比較的軽症であることと合致する。

全国調査では、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ント型が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、バリエント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。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ため、皮膚科医が果たすべき役割は大きい。

E. 結論

XP患者登録システムと全国調査を行い、XP患者の現況を把握し、情報を蓄積することで病態の解明につながると思われる。また、今後の病状を予測したり、治療の効果を判定していく上でも患者登録、全国調査をそれぞれ活用する必要がある。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表
2. 学会発表

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

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

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
Nishigori C	Photocarcinogenesis and inflammation.	Hiraku Y, Kawanishi S, Ohshima H	Cancer and Inflammation Mechanisms: Chemical, Biological, and Clinical Aspects.	John Wiley & Sons, Inc	USA	2014	271-283
倉持 朗	神経線維腫症1型 (von Recklinghausen病)		別冊日本臨牀 新領域別症候群シリーズ No.29 神経症候群 (第2版)	日本臨牀社	大阪	2014	785-796
齋藤 清, 市川優寛, 佐久間潤	神経線維腫症2型		別冊日本臨牀 新領域別症候群シリーズ No.29 神経症候群 (第2版)	日本臨牀社	大阪	2014	797-800
水口 雅	結節性硬化症		別冊日本臨牀 新領域別症候群シリーズ No.29 神経症候群 (第2版)	日本臨牀社	大阪	2014	773-776
森脇真一	こどもの異常な日焼け診断の決め手: 色素性乾皮症を疑うべきかの解決法は?	加藤則人	苦手な外来皮膚疾患100の解決法~そのとき達人は	メディカルレビュー社		2014	104-105
林 雅晴	VII先天性代謝異常. DNA修復障害 色素性乾皮症.		別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズNo.28神経症候群 (第2版) III	日本臨牀社	東京	2014	664-667
錦織千佳子	色素性乾皮症	渡辺晋一、古川福実	皮膚疾患 最新の治療2015-2016	南江堂	東京	2015	102
錦織千佳子	光線過敏症	鈴木肇	南山堂医学大辞典第20版	南山堂	東京	2015	796
錦織千佳子	色素性乾皮症	鈴木肇	南山堂医学大辞典第20版	南山堂	東京	2015	986
錦織千佳子	光線過敏症	金澤一郎、永井良三	今日の診断指針 (第7版)	医学書院	東京	2015	1604-1605
倉持 朗	皮膚科領域の家族性腫瘍— Neurofibromatosis type 1, およびその他の神経皮膚症候群を中心に—		家族性腫瘍学 No.73 (増6)	日本臨牀社	東京	2015	510-533

倉持 朗	神経線維腫症1型 (Neurofibromatosis type1:NF1)/von Recklinghausen病の 臨床		平成27年度日本 皮膚科学会研修 講習会テキスト	日本皮膚科 学会	東京	2015	1-10
齋藤 清, 市川優寛, 佐久間潤	Neurofibromatosis type 2 (神経線維腫 症2型)		日本臨牀増刊号 家族性腫瘍学 家 族性腫瘍の最新 研究動向	日本臨牀社	大阪	2015	206-210
金田眞理	結節性硬化症	大塚藤雄、 土田哲也、 五十嵐敦 之、相馬 良直、林仲 和	小児を診る！皮 膚科医の心得	金原出版	東京	2015	162-5
金田眞理	先天性血管拡張性大 理石様皮斑	横関博雄、 片山一朗	幼少にによくみ られる皮膚疾患 アトラス	医薬ジャー ナル社	東京	2015	144-146
金田眞理	日常診察で役立つ結 節の見方、治し方	早川和人	デルマ (MB Derma)	日本病院出 版社	東京	2015	1343-0831 2015
森脇真一	小児の光線過敏症	水口雅、市 橋光、崎山 弘	今日の小児治療 指針	医学書院	東京	2015	837-838
森脇真一	可視光のアンチエイ ジング効果	前田憲寿	光老化科学の最 前線	シーエムシー 出版	東京	2015	45-50
森脇真一	トピック UDS、ポル フィリアなど	宮地良樹	定番・外来皮膚科 検査法のすべて	文光堂	東京	2015	59-60
森脇真一	光線過敏症	福井次矢、 高木誠、小 室一成	今日の治療指針 2015年版—私は こう治療してい る	医学書院	東京	2015	1153-4
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
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 ウ	大阪	2016	186-190
金田眞理	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	558-61
金田眞理	皮膚症状	責任編集： 樋野興夫 編集：日本 結節性硬化 症学会	結節性硬化症の 診断と治療最前 線	診断と治療 社	東京	2016	110-7
金田眞理	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	163-70
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	331-2
森脇真一	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	東京	2016	278-281
倉持 朗	von Recklinghausen 病	渡辺晋一、 古川福美編	皮膚疾患最新の 治療	南江堂	東京	2017	238-240
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	164-6
錦織千佳子	光発がん	日本光生物 学協会、光 と生命の事 典編集委員 会	光と生命の事典	朝倉書店	東京		印刷中

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
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
錦織千佳子	「色素性乾皮症の診療ガイドライン」の検証	渡辺晋一、古川福実	皮膚疾患最新の治療2017-2018	南江堂	東京		印刷中
Moriwak S	Prenatal diagnosis of xeroderma pigmentosum group A	Nishigori C, Sugasawa K	DNA repair disorders --clinical and molecular aspects	Springer			in press
森脇真一	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	東京		印刷中

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
Nakano E, <u>Ono R</u> , Masaki T, Takeuchi S, Takaoka Y, Maeda E, <u>Nishigori C</u>	Differences in clinical phenotype among patients with XP complementation group D: 3D structure and ATP-docking of XPD <i>in silico</i> .	J Invest Dermatol	134(6)	1775-1778	2014
Toga T, Kuraoka I, Watanabe S, Nakano E, Takeuchi S, <u>Nishigori C</u> , Sugasawa K, Iwai S	Fluorescence detection of cellular nucleotide excision repair of damaged DNA.	Sci Rep	4(4)	5578	2014
Yogianti F, Kunisada M, Nakano E, <u>Ono R</u> , Sakumi K, Oka S, Nakabeppu Y, <u>Nishigori C</u>	Inhibitory effects of dietary <i>Spirulina platensis</i> on UVB-induced skin inflammatory responses and carcinogenesis.	J Invest Dermatol	134(10)	2610-2619	2014
Makino-Okamura C, Niki Y, Takeuchi S, <u>Nishigori C</u> , Declercq L, Yarosh DB, Saito N	Heparin inhibits melanosome uptake and inflammatory response coupled with phagocytosis through blocking PI3k/Akt and MEK/ERK signaling pathways in human epidermal keratinocytes.	Pigment Cell Melanoma Res	27(6)	1063-1074	2014

錦織千佳子	色素性乾皮症 (XP) バリアント型	皮膚病診療	36(11)	998-1006	2014
倉持 朗	Neurofibromatosis type 1 (NF1) をめぐってー真のNF1-ologyの構築をめざしてー	日本皮膚科学会雑誌	124(13)	2833-2840	2014
倉持 朗	レックリングハウゼン病診療のための画像診断	日本レックリングハウゼン病学会雑誌	5(1)	36-49	2014
丸岡 亮、武内俊樹、清水厚志、鳥居千春、三須久美子、日笠幸一郎、松田文彦、太田有史、谷戸克己、倉持 朗、有馬好美、大塚藤男、吉田雄二、森山啓司、新村真人、佐谷秀行、小崎健次郎	次世代シーケンサーを用いた NF1 遺伝子診断法の確立	日レ病会誌	5(1)	19-22	2014
江原由布子、吉田雄一、山元修	神経線維腫症1型 (NF1) に生じたEpstein-Barr virus (EBV) 関連血球貪食性リンパ組織球症 (hemophagocytic lymphohistiocytosis: HLH) の1例	日レ病会誌	5(1)	27-30	2014
Maruoka R, Takenouchi T, Torii C, Shimizu A, Misu K, Higasa K, Matsuda F, Ota A, Tanito K, Kuramochi A, Arima Y, Otsuka F, Yoshida Y, Moriyama K, Niimura M, Saya H, Kosaki K	The use of next-generation sequencing in molecular diagnosis of neurofibromatosis type 1: A validation study	Genet Test Mol Biomarkers	18(11)	722-735	2014
松尾宗明	神経線維腫症：小児の治療指針	小児科診療	77	849-850	2014
中山樹一郎、今福信一、徳永哲夫	神経線維腫症1型の色素性病変に対するレーザートーニング照射とQスイッチルビーレーザー照射の併用効果に関する研究	神経皮膚症候群に関する調査研究 平成25年度分担研究報告書		67-69	2014
古賀文二、今福信一、中山樹一郎	神経線維腫症1型の身長、体重(BMI)、合併症に関する患者対照研究	日レ病会誌	5(1)	50-53	2014
佐藤千江美、古賀文二、今福信一、中山樹一郎	NF1神経線維腫より採取した線維芽細胞およびシユワン細胞に対するrapamycinおよびlovastatinの効果について	日レ病会誌	5(1)	55-58	2014

Koga M, Koga K, Nakayama J, <u>Imafuku S</u>	Anthropometric characteristics and comorbidities in Japanese patients with neurofibromatosis type 1: a single institutional case-control study	J Dermatol.	41(10)	885-889	2014
Ando H, Natsume A, Senga T, Watanabe R, Ito I, Ohno M, Iwami K, Ohka F, Motomura K, <u>Saito K</u> , Morgan R, Wakabayasi T	Peptide-based inhibition of the HOXA9/PBX interaction retards the growth of human meningioma	Cancer Chemotherapy Pharmacol	73(1)	53-60	2014
Watanabe T, Sato T, Kishida Y, Ito E, Ichikawa M, Sakuma J, Nagatani T, <u>Saito K</u>	Endoscopic resection of cystic pontine tumours: three case reports and a proposal for minimally invasive dual-endoscopic surgery	Acta Neurochir	156(6)	1145-1130	2014
Itoi S, Tanemura A, Kotobuki Y, <u>Wataya-Kaneda M</u> , Tsuruta D, Ishii M, Katayama I	Coexistence of Langerhans cells activation and immune cells infiltration in progressive nonsegmental vitiligo	J Dermatol Sci	73(1)	83-5	2014
Murakami Y, <u>Wataya-Kaneda M</u> *, Tanaka M, Takahashi A, Tsujimura A, Inoue K, Nonomura N, Katayama I	Two Japanese Cases of Birt-Hogg-Dubé Syndrome with Pulmonary Cysts, Fibrofolliculomas, and Renal Cell Carcinomas	Case Rep Dermatol	6(1)	20-8	2014
Teng JM, Cowen EW, <u>Wataya-Kaneda M</u> , Gosnell ES, Witman PM, Hebert AA, Mlynarczyk G, Soltani K, Darling TN	Dermatologic and Dental Aspects of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Statements	JAMA Dermatol	150(10)	1095-101	2014
Yang F, Tanaka M, <u>Wataya-Kaneda M</u> , * Yang L, Nakamura A, Matsumoto S, Attia M, Murota H, Katayama I	Topical application of rapamycin ointment ameliorates Dermatophagoides farina body extract-induced atopic dermatitis in NC/Nga mice	Exp Dermatol	23(8)	568- 72	2014
<u>Moriwaki S</u> , Saruwatari H, Kanzaki T, Kanekura T, Minoshima S	Trichothiodystrophy Group A : A first Japanese patient with a novel homozygous nonsense mutation in the <i>GTF2H5</i> gene.	J Dermatol	41(8)	705-708	2014
<u>森脇真一</u>	皮膚科領域の遺伝カウンセリング：その理論と実際	日本遺伝カウンセリング学会雑誌	35	67-72	2014

森脇真一	光線過敏症～確定診断へのアプローチ～	皮膚科の臨床	56	723-9	2014
Okoshi Y, Tanuma N, Miyata R, <u>Hayashi M</u>	Melatonin alterations and brain acetylcholine lesions in sleep disorders in Cockayne syndrome.	Brain Dev	36(10)	907-913	2014
<u>Nakano E</u> , Ono R, Masaki T, Takeuchi S, Takaoka Y, Maeda E, <u>Nishigori C</u>	Difference in Clinical Phenotype among Patients with XP Complementation Group D: 3D Structure and ATP-Docking of XPD <i>In Silico</i> .	J Invest Dermatol	134(6)	1775-8	2014
錦織千佳子	一日光角化症の診断・治療ーフィールド癌化を考慮した日光角化症の治療	皮膚病診療	37(別冊)	1-6	2015
錦織千佳子	色素性乾皮症	皮膚科の臨床	57(6)	892-900	2015
Kuwabara A, Tsugawa N, Tanaka K, Uejima Y, Ogawa J, Otao N, Yamada N, Masaki T, <u>Nishigori C</u> , <u>Moriwaki S</u> , Okano T	High prevalence of vitamin D deficiency in patients with xeroderma pigmentosum-A under strict sun protection.	Eur J Clin Nutr	69(6)	693-696	2015
Goto N, Bazar G, Kovacs Z, Kunisada M, Morita H, Kizaki S, Sugiyama H, Tsenkova R, <u>Nishigori C</u>	Detection of UV-induced cyclobutane pyrimidine dimers by near-infrared spectroscopy and aquaphotomics.	Sci Rep	5	11808	2015
錦織千佳子	Xeroderma pigmentosum NER欠損型とバリエーション群の原因遺伝子とそのクロストーク	日本臨床（家族性腫瘍学）	73(増6)	401-408	2015
<u>Nishigori C</u>	Current concept of Photocarcinogenesis.	Photomed Photobiol Sci	14(9)	1713-1721	2015
錦織千佳子	慢性光線性皮膚炎	皮膚病診療	37(9)	835-839	2015
福永淳、 <u>錦織千佳子</u>	光線過敏症	医学と薬学	72(10)	1685-1695	2015
錦織千佳子	色素性乾皮症，先天性ポルフィリン症	小児科臨床	78(11)特大号	1597-1602	2015
錦織千佳子	紫外線の皮膚への作用と防御、治療	太陽紫外線防御研究委員会学術報告	25	35-40	2015
倉持 朗	von Recklinghausen病のneurofibromaとmast cell	Visual Dermatology	14(1)	80-89	2015

倉持 朗	Clinical Findings ; 神経線維腫症 1 型(NF1)	臨床画像	31(10増)	45-54	2015
倉持 朗	母斑症 ; アップデート	日本小児皮膚科学会雑誌	34(2)	79-100	2015
倉持 朗	神経線維腫症 1 型/von Recklinghausen病	臨床神経科学	33(4)	449-454	2015
倉持 朗	神経線維腫症 1 型(NF1)をみていくということー診療科横断的なNF1の臨床ー	日本レックリングハウゼン病学会雑誌	6(1)	21-29	2015
倉持 朗	35歳男性、神経線維腫症1型に生じた爪甲下の有痛性小結節	日経メディカル	44 (9)	89-90	2015
Yan Y, Furumura M, Gouya T, Iwanaga A, Teye K, Numata S, Karashima T, Li X G, Hashimoto T.	Shikonin Promotes Skin Cell Proliferation and Inhibits Nuclear Factor- κ B Translocation via Proteasome Inhibition In Vitro.	Chin Med J (Engl).	128(16)	2228-33	2015
古村南夫	皮膚科領域における見た目のアンチエイジングーレーザー・光治療機器による最新の治療	久留米医学会雑誌	78(1, 2)	59-65	2015
吉田雄一	レックリングハウゼン病の最新の知見 (本邦及び海外における現状と課題)	日レ病会誌	6(1)	8-12	2015
吉田雄一	家族性腫瘍学-家族性腫瘍の最新研究動向ーNeurofibromatosis, type 1 (von Recklinghausen disease) (神経線維腫症1型)	日本臨床	73(6)	201-205	2015
吉田雄一	見てわかる小児の皮膚疾患. III 母斑・血管腫・遺伝性皮膚疾患. 扁平母斑, 神経線維腫症 1 型, Legius 症候群	小児科診療	78(11)	1542-1545	2015
吉田雄一	神経線維腫症 1 型 (診断・治療の現状と最近の知見)	日皮会誌	125(12)	2259-2266	2015
Suzuki S, Yoshida Y, Ehara Y, Yamamoto O	Neurofibromatosis type 1 (NF1) with transient paraplegia after a surgical procedure in the prone position	Eur J Dermatol	25(5)	500-501	2015

Funasaki H, Hayashi H, Sugiyama H, Marumo K	Arthroscopic reduction and internal fixation for fracture of the lateral process of the talus.	Arthroscopy Techniques	4(1)	81-86	2015
Yoshida M, Funasaki H, Kubota M, Marumo K	Therapeutic effects of high molecular weight hyaluronan injections for tendinopathy in a rat model.	J Orthop. Sci.	20(1)	186-195	2015
古賀文二、今福信一	神経線維腫症1型患者のエネルギー代謝に関する疫学的検討	日レ病会誌	6(1)	64-67	2015
齋藤 清, 市川優寛, 佐久間潤	神経線維腫症II型	Clinical Neuroscience	33	455-458	2015
水口 雅	結節性硬化症の中樞神経症状と治療	脳と発達	47(2)	106-111	2015
Ishii R, Wataya-Kaneda M, Canuet L, Nonomura N, Nakai Y, Takeda M.	Everolimus improves behavioral defects in a patient with autism associated with tuberous sclerosis: a case report.	Neuropsychiatric Electrophysiology.	1	6	2015
Wataya-Kaneda M	Mammalian target of rapamycin and tuberous sclerosis complex.	J Dermatol Sci	79(2)	93-100	2015
Wataya-Kaneda M, Tnaka M, Yang L, Yang F, Tsuruta D, Nakamura A, Matsumoto S, Hamasaki T, Tanemura A, Katayama I.	Clinical and Histologic Analysis of the Efficacy of Topical Rapamycin Therapy Against Hypomelanotic Macules in Tuberous Sclerosis Complex	JAMA Dermatol	151(7)	722-30	2015
Tanaka M, Yang L, Wataya-Kaneda M, Suzuki T, Okamura K, Hozumi Y, Yang F, Katayama I	Case of Hermansky-Pudlak syndrome I in a Japanese infant.	J Dermatol.	42(9)	906-7	2015
Okamura K, Abe Y, Fukai K, Tsuruta D, Suga Y, Nakamura M, Funasaka Y, Oka M, Suzuki N, Wataya-Kaneda M, Seishima M, Hozumi Y, Kawaguchi M, Suzuki T	Mutation analyses of patients with dyschromatosis symmetrica hereditaria: Ten novel mutations of the ADAR1 gene.	J Dermatol Sci.	79(1)	88-90	2015

Yang L, Yang F, <u>Wataya-Kaneda M</u> , Tanemura A, Tsuruta D, Katayama I	4-(4-hydroxyphenyl)-2-butanol (rhododendrol) activates the autophagy-lysosome pathway in melanocytes: insights into the mechanisms of rhododendrol-induced leukoderma.	J Dermatol Sci.	77(3)	182-5	2015
Tanemura A, Yang L, Yang F, Nagata Y, <u>Wataya-Kaneda M</u> , Fukai K, Tsuruta D, Ohe R, Yamakawa M, Suzuki T, Katayama I	An immune pathological and ultrastructural skin analysis for rhododendrol-induced leukoderma patients	J Dermatol Sci.	77(3)	185-8	2015
Koguchi-Yoshioka H, <u>Wataya-Kaneda M</u> , Nakano H, Tanemura A, Akasaka E, Sawamura D, Katayama I	Severe scoliosis associated with the WNT10A mutation.	J Dermatol.	42(3)	322-3	2015
Koguchi-Yoshioka H, <u>Wataya-Kaneda M</u> , Yutani M, Murota H, Nakano H, Sawamura D, Katayama I	Atopic diathesis in hypohidrotic/anhidrotic ectodermal dysplasia.	Acta Derm Venereol.	95(4)	476-9	2015
Koguchi-Yoshioka H, <u>Wataya-Kaneda M</u> , Yutani M, Nakano H, Sawamura D, Katayama I	Partial anhidrosis demonstrated by Q-SART in a patient with a novel mutation in the EDARADD gene.	J Eur Acad Dermatol Venereol.	29(7)	1443-4	2015
Tofuku Y, Nobeyama Y, Kamide R, <u>Moriwaki S</u> , Nakagawa H	Xeroderma pigmentosum complementation group F: report of a case and review of Japanese patients	J Dermatol	42(9)	897-899	2015
Kuwabara A, Tsugawa N, Uejima Y, Ogawa J, Otao N, Yamada N, Tanaka K, Masaki T, Nishigori C, <u>Moriwaki S</u> , Okano T	High prevalence of vitamin D deficiency in patients with xeroderma pigmentosum (XP)- A under strict sun-protection	Eur J Clin Nutr	69(9)	693-696	2015
森脇真一、荻田典生、林雅晴、酒井良忠、 <u>錦織千佳子</u>	色素性乾皮症の診療ガイドライン	日本皮膚科学会雑誌	125(11)	2013-22	2015
<u>森脇真一</u>	色素性乾皮症とその類縁疾患	日本臨床	73(増刊6)	257-262	2015
<u>森脇真一</u>	小児の光線過敏症	Monthly Book Derma	236	89-95	2015
Kubota M, Ohta S, Ando A, Koyama A, Terashima H, Kashii H, Hoshino H, Sugita K, <u>Hayashi M</u>	Nationwide survey of Cockayne syndrome in Japan: its incidence, clinical course and prognosis.	Pediatr Int.	57(3)	339-347	2015

福水道郎, 林雅晴, 宮島祐, 石崎朝世, 田中肇, 神山潤	Melatonin, ramelteon小児使用例に関する全国調査.	脳と発達	47(1)	23-27	2015
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
Nakano E, Masaki T, Kanda F, OnoR, 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
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
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, 斎藤妙子, 池淵研一	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 Tendons J	6(2)	205-215	2016
Koga M, Yoshida Y, Imafuku S	Nutritional, muscular, and metabolic characteristics in patients with neurofibromatosis type 1	J Dermatol	43(7)	799-803	2016

古賀文二、 <u>吉田雄一</u> 、 <u>今福信二</u>	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
Fujii M, Maesawa S, Ishiai S, Iwami K, Futamura M, <u>Saito K</u>	Neural basis of language: an overview of an evolving model	Neurol Med Chir (Tokyo)	56(7)	379-386	2016
<u>水口 雅</u>	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, <u>Wataya-Kaneda M</u>	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, <u>Wataya-Kaneda M</u> , Fujimura R, Mizui M, Isaka Y, Katayama I.	Critical renal adverse event induced by nivolumab therapy in a stage IV melanoma patient	J Dermatol		Epub ahead of print	2016
<u>Wataya-Kaneda M</u>	Genetic Disorders with Dyshidrosis: Ectodermal Dysplasia, Incontinentia Pigmenti, Fabry Disease, and Congenital Insensitivity to Pain with Anhidrosis	Curr Probl Dermatol	51	42-9	2016
<u>Moriwaki S</u>	Human DNA repair disorders in dermatology: 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 Japanese child of xeroderma pigmentosum/Cockayne syndrome complex with Infantile onset of nephrotic syndrome	Tohoku J Exp Med	239(3)	231-5	2016
<u>森脇真一</u>	小児の光線過敏症	小児内科	48	594-597	2016
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 Longevity	2016:5741517		2016

上田健博, 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
Suzuki H, Kikuchi K, Fukuhara N, <u>Nakano H</u> , Aiba S	Case of late-onset erythropoietic protoporphyria with	J Dermatol		Epub ahead of print	2016
Ninomiya Y, Kokunai Y, Tanizaki H, Akasaka E, <u>Nakano H</u> , <u>Moriwaki S</u>	X-linked dominant protoporphyria: The first reported Japanese case.	J Dermatol	43(3)	414-418	2016
Mizawa M, Makino T, <u>Nakano H</u> , Sawamura D, Shimizu T	Incomplete erythropoietic protoporphyria 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 β -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
中村文香、 <u>中野英司</u> 、 <u>辻本昌理子</u> 、 <u>錦織千佳子</u> 、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
<u>Wataya-Kaneda M</u> , 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 ABCG6 mutations in 76 Japanese patients with pseudoxanthoma elasticum.	J Dermatol		Epub ahead of print	2017

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>錦織千佳子</u>	色素性乾皮症	小児科臨床			印刷中
<u>Moriwak S</u> , Kanda F, <u>Hayashi M</u> , Yamashita D, Sakai Y, <u>Nishigori C</u> (Xeroderma pigmentosum clinical practice guidelines revision committee)	Xeroderma pigmentosum clinical practice guidelines.	J Dermatol			in press
<u>倉持 朗</u>	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(1)		印刷中
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
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			in press
<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

森脇真一	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
------	------------------------	--------	--	--	-----