

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な
診療体制の確立

平成29年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 錦織 千佳子

平成30（2018）年 5 月

目 次

I. 総括研究報告

神経皮膚症候群に関する診療科横断的な診療体制の確立 錦織 千佳子	1
-------------------------------------	---

II. 分担研究報告

1. NF1の末梢神経鞘腫瘍に対する最良の診断・治療指針作成の試み—結節状蔓状神経線維腫を中心に— 倉持 朗	11
2. 日本人レックリングハウゼン病患者のNF1遺伝子変異と臨床症状相関に関する研究 太田 有史	13
3. 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：ピコ秒レーザー治療 古村 南夫	15
4. 本邦における神経線維腫症1型-特定疾患（指定難病）認定患者-の特徴 吉田 雄一	20
5. 小児期神経線維腫症1型のWeb登録システムの開発に関する研究 松尾 宗明	22
6. 神経線維腫症I型（NF1）患者の骨代謝に関する研究-骨折リスクとの関連性- 舟崎 裕記	25
7. 神経線維腫症1型（NF1）患児にみられるhalo現象の臨床的特徴について～症例集積研究～ 今福 信一、古賀 文二	27
8. 神経線維腫症2型に対する診療体制の構築 齋藤 清	29
9. 結節性硬化症の診療に関する研究 水口 雅	32

10. 結節性硬化症の最近の特徴, 実態の解明及びそれに基づいた診療ガイドラインの作成に関する研究	
金田 眞理	35
11. 神経線維腫症 1 型の臨床調査個人票データを用いた2002年～2013年の新規登録患者に関する分析	
須賀 万智、山内 貴史	38
12. 色素性乾皮症A群：剖検から得られた新知見	
森脇 真一	47
13. 神経症状の合併症に関する医療実態調査ならびに予防的訓練法の創出	
林 雅晴	50
14. 色素性乾皮症における神経症状の解析と予後予測因子の探索に関する研究	
上田 健博	52
15. 色素性乾皮症の現況	
中野 英司	54
16. 遺伝性ポルフィリン症の遺伝子診断に関する研究	
中野 創	57
17. ポルフィア症患者の機能解析に関する研究	
竹谷 茂	59
Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表	61

神経皮膚症候群に関する診療科横断的な診療体制の確立

研究代表者 錦織 千佳子 神戸大学大学院医学研究科内科系講座皮膚科学分野教授

研究要旨

神経線維腫症 1 型 (NF1)、神経線維腫症 2 型 (NF2)、結節性硬化症 (TSC) および色素性乾皮症 (XP) はいずれの疾患も他臓器に病変がおよび、診療科横断的なアプローチが必要となる。次第に症状は進行するために、適切な診療ガイドライン策定への社会的要請は強い。本年度は NF1 については、NF1 の病態が詳細になっていない症状の解明や治療法の実態や、患者実態の調査として個人調査票の解析、班員全体で NF1 のレジストリの試作ページのトライアルと現ガイドラインの周知を行った。NF2 については、全国の脳神経外科基幹および連携施設 (約 850) に、NF2 治療経験数、治療内容、治療専門病院登録可否などについてアンケート調査を行い、福島県立医科大学倫理委員会の承認を得て、日本脳神経外科学会に研究申請を行った。患者会での説明を行い治療指針の普及に努めた。治療指針に記載した bevacizumab 治療による腫瘍成長抑制については、福島県立医科大学臨床研究センターの協力のもと医師主導治験のプロトコルを作成し、PMDA の事前面談を実施した。TSC については、患者の約 10% に発生する脳腫瘍、上衣下巨細胞性星細胞腫のガイドラインを Minds の推奨する方法に則り完成した。結節性硬化 (TSC) の病態解明に伴う患者層の拡大と臨床症状の多様性、治療法の革新に対応したガイドラインとするべく、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、本邦の実状に即した結節性硬化症の新規診断治療ガイドラインを作製した。XP については、患者への手引書作製、ガイドライン改定に備えた病態の実態調査を行った。ポルフィリン症としては、診療ガイドラインの策定を最重要課題として取り組むとともに、患者の診断と診療を通して実態を調査した。

A. 研究目的

神経皮膚症候群は神経と皮膚に病変を生ずる希少難治性疾患で、神経線維腫症 1 (NF1)、神経線維腫症 2 (NF2)、結節性硬化症 (TSC)、色素性乾皮症 (XP)、ポルフィリン症が含まれる。これらは多臓器にわたる症状が出現し、整容上、機能上、生命の危機の問題がある。現時点で根治療法はなく、患者・家族の治療に対する要望は強く、全国的な診療体制を確立させる必要がある。

これまでの研究班の成果として、NF1, NF2, TSC の診療指針の改定、XP の診療指針の策定を行ったので、新しい診療指針に沿って小児期から成人期への移行をふまえた最適な診療体制の確立を進める。ポルフィリン症については、診療指針の策定を優先的に進める。

NF1 の合併症状について大規模調査を行い、DNB 分類による重症度の把握に基づいた治療指針を確立する。小児患者を対象に全例登録を開始し、小児領域からの疾患の全体像を明らかにする。

NF2 は進行性の脳腫瘍を生じ生命予後が悪いので「時期を逸さない治療」による治療成績の向上には治療体制の構築が必要である。2017 年に全国

脳神経外科施設にアンケート調査し、実情を解析し、期間中に治療体制を構築する。

TSC : 全身の臓器に病変を生じ、脳・心臓病変は小児期に、皮膚・腎臓・肺の病変は思春期以降、成人期に好発するため、多診療科の関与が必須である。近年、mTOR 阻害薬が TS 治療に導入され、個別臓器の治療から全身治療への転換が生じたため、診療科間の連携がより重要である。本研究は日本の実情に即した連携体制の構築を実践的に研究する。

XP : 診療指針は策定されたが、XP が専門外の医療従事者や教育関係者、患者・家族への周知を目的に、2017 年度に XP についての具体的な診療・ケアの実態について、実用的冊子を作る。一方で、既に構築済みの臨床・分子疫学データを更新して、XP の実態を把握し、XP 診療指針の再評価、現状に則した改訂作業に資する。

ポルフィリン症の症状には多様性があるので、患者の病因分子の特定と酵素活性の変動および遺伝子変異と症状との関係を総合的に診断し、疾患の実態を解析、期間中に診療指針を策定することを第一の目的とした。

本研究班では診療科横断的に研究を推進し、適切な診断と最適な治療を地域差なく、全国の患者に提供できる診療体制を構築するための組織的研究を行うことを心がけて研究を進めた。

研究分担者

倉持 朗 (埼玉医科大学)
太田有史 (東京慈恵会医科大学)
古村南夫 (福岡歯科大学)
吉田雄一 (鳥取大学)
松尾宗明 (佐賀大学)
舟崎裕記 (東京慈恵会医科大学)
今福信一 (福岡大学)
齋藤 清 (福島県立医科大学)
水口 雅 (東京大学)
金田眞理 (大阪大学)
須賀万智 (東京慈恵会医科大学)
森脇真一 (大阪医科大学)
林 雅晴 (淑徳大学)
上田健博 (神戸大学)
中野英司 (国立がんセンター)
中野 創 (弘前大学)
竹谷 茂 (関西医科大学)

B. 研究方法と結果

NF1 全体として、平成 32 年 3 月までに、a. 診療科横断的な患者全体像の把握、b. 遺伝子型-症状相関の解析、c. 患者レジストリの構築、d. 神経線維腫症 1 型(NF1)患者に生じる末梢神経鞘腫瘍に対する最良の診断・治療指針の作成、e. NF1 の新診療ガイドラインの周知・啓発を進める予定 2 しており、その準備段階として、NF1 の病態が詳細になっていない症状の解明や治療法の実態(倉持、太田、古村、舟崎、今福)や、患者実態の調査として個人調査票の解析(吉田、須賀)、班員全体でNF1 のレジストリ(松尾)の試作ページのトライアルを行った。

倉持は 31 年間 NF1 診療を継続してきた中で、結節状蔓状神経線維腫に焦点を置き、とりわけ長期間(6年間~31年間)経過を追い、慎重なフォロー(その間に於ける手術を含む)をすることが出来た患者の臨床所見と幾つかの画像モダリティーの組合せから認識するに至った所見、さらに免疫組織化学を含む組織学的検討を主たる根拠として、診断・治療指針として貢献しうる知見が得られないかどうか、検討した。手術症例は、NF1 患者の 1 個人で繰り返しなされることも多く、経時的変化に対応する最良の方法(タイミングや手術方法)はどのようなものであるか、に関しても検討した。(今回の検討では、体腔内を充満したり、下肢の筋層内の殆どを占拠したりした超重症例の結節状蔓状神経線維腫の症例は、十分に検討

する事はできなかった。)

太田は自験施設を受診した 20 歳以上のレックリングハウゼン病患者 216 名中 185 人の病因と考えられる NF1 遺伝子変異を明らかにし、その結果と臨床症状の相関について検討した 216 名中 185 人(85.6%)の病因と考えられる NF1 遺伝子変異が判明した。特に、NF1 遺伝子全体を含む染色体 17q11 領域の大きな欠失を示した症例には、特徴的な臨床症状を持つ二つのグループが含まれていることを昨年度の報告書に記載したが、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 や hormonal environment の関与さらにモザイク症例では、正常に機能する細胞の割合が重要であると考えられる。

古村はピコ秒レーザーによる治療の有用性と現時点での問題点について、福岡県内で連携してレーザー治療を行っている医療施設の担当医師から治療に関する情報と意見を渉猟した。

過去数年間にカフェオレ斑(CALM)を含む扁平母斑の治療効果についての研究発表を行った施設で、レーザー治療ユニットの指導医レベルの担当医から治療の効果や問題点についてのデータを収集した。施設と使用機器：医療法人境医院(福岡県うきは市、境哲平医師)、アレキサンドライトレーザーPicoSure®(Cynosure 社、米国)、医療法人ひまわり会天神皮ふ科(福岡市中央区、榮仁子医師)、Nd:YAG レーザー、PicoWay®(Syneron-Candela 社、イスラエル)

ピコ秒レーザー機器の照射条件の適正化としては、CALM 治療では、特に表皮基底層のメラニンがターゲットとなるため、安全性を担保したフルエンスの設定と効果確認のために、担当医師の前腕部の多発性の淡い色素斑(老人性色素斑)を CALM 代替の表在性色素斑として選択した。

NF1 の CALM については、ピコ秒レーザーの成人治療例数例について、治療後の色素斑の経過や Q スイッチレーザーとの相違について担当医師とともに臨床写真を確認した。

昨年度の文献検索によるエビデンス収集では、性別と年齢別(乳児期、幼少期、思春期、成人)は治療効果との間に相関を認めなかったが、大きさに関しては小型の地図状の皮疹の一部に効果がみられるとする報告があった。皮膚科医のエキスパートオピニオンのまとめでも、部位、年齢と相関して、顔面や頸部の乳幼児症例で高い治療効果が得られるものが一部にみられ、地図状のものに淡色化が認められる傾向がみられた。一方、大型の CALM に対する効果は全く認められなかった。

また、日本形成外科学会形成外科診療ガイドライン(レーザー治療)と昨年までに報告した本研

究の結果とを比較し、Q スイッチレーザーの問題点や、ピコ秒レーザーで改善が期待される点を抽出した。

吉田は 2001～2014 年までに厚生労働省に登録された NF1 の特定疾患個人調査票のデータをもとに解析を行った。2001～2014 年までに 3,530 名の登録があった。患者データは匿名化されており、計 3,530 名の登録があり、解析可能であった患者は 3,505 名（男性 1,595 名、女性 1,910 名；男女比は 1:1.2）、平均年齢は 38.3 歳（0-93 歳）であった。家族歴は 42.3%に認められた。認定基準である stage 3 以上の患者は 2,883 名であり、最も症状の重い stage 5 は 1,911 名であった。

各症状別にみると D4: 975 名、N2: 727 名、B2: 639 名（のべ数）であり、我々の皮膚科領域から報告と比較して、中枢神経症状、骨病変の合併頻度の割合が高かった。

松尾は UMIN のインターネット医学研究データセンター（INDICE）を利用して、新診断基準と参考所見をもとにした NF1 の Web 登録システムを作成した。登録対象は新診断基準を満たす 15 歳以下の NF1 患者または 1 項目のみを満たす疑い患者で、本人あるいは代諾者より文書で同意が得られた者を登録の対象とする。調査項目は、登録患者数、年齢分布、確定診断年齢、症状の年齢別発現率、患者の知的レベル、ADHD、自閉スペクトラム症、頭痛、偏頭痛の有無、合併症の出現時期、発現率、年齢別の疑い症例の割合である。

舟崎は神経線維腫症 I 型（NF1）患者 35 例を対象に骨密度、骨代謝マーカー、骨質マーカーと骨折既往との関連性について調査した。対象は男性 14 例、女性 21 例の計 35 例であった。調査時年齢は 21～83 歳、平均 47 歳であった。骨に関する既往歴は 21 例にあったが、脊柱変形が 19 例、下腿偽関節が 2 例であった。また、5 例に対しては調査時に骨粗鬆症に対する治療（投薬）が行われていた。患者の同意を得て採血を行い、次の各項目を測定した。5. 骨折の既往を診療録をもとに調査した。明らかな外傷によるものを外傷性、ないものを病的骨折とした。骨折の既往群とない群で BMD、各マーカーとの相関を検討した。その結果、四肢長管骨の骨折の既往は、外傷性 1 例、病的 4 例の計 5 例に認められた。この 5 例の骨密度は、骨粗鬆症であったものは 1 例、骨減少症が 3 例であった。一方、骨質劣化マーカーであるペントシジンの異常高値を示したものが 5 例中 4 例あった。本疾患における骨質劣化は骨密度低下と独立して存在し、骨折、とくに病的骨折に大きく影響を与える可能性が示唆された。

神経線維腫症 1 型（NF1）では、新生児～2 歳頃までに腰背部を含む全身にカフェオレ斑（CAM）がみられるが、その他の臨床的特徴が乳幼児期に出

現することは少なく診断が難しい場合がある。そのためこの時期にみられる皮膚所見の特徴を明らかにすることは、臨床上、重要である。蒙古斑（MS）と呼ばれる dermal melanocytosis は、アジア人の腰背部に先天性にみられ、加齢とともに消退する特徴を持つ。そのためアジア人の NF1 乳幼児の腰背部は、CAM と MS が重なり合う際に CAM の周囲に halo 現象と呼ばれる特徴的な無色素領域が観察されることが知られているが、詳細については、ほとんど明らかにされていない。今福は今回、対象は、2005 年 4 月～2016 年 4 月までに福岡大皮膚科、鳥取大学皮膚科を受診した NF1 の乳幼児で、受診時にカフェオレ斑（5mm 以上）が全身に CAM と MS が重なり合う所見をもつ 24 例の NF1 乳幼児を対象に患者集積研究を行った。結果、halo 現象がみられた症例は 24 例中 21 例（87.5%）であった。重なり合うすべての CAM が halo を示したのは 10 例（41.6%）、halo ありとなしの CAM が混在していたのが 11 例（45.8%）であった。3 例（12.5%）では CAM の周囲に明らかな halo 形成はなかった。また混在例を観察すると、halo 現象を示した CAM の方が、示さなかった CAM よりも 11 例中 9 例で全体の色調が明るく、CAM の辺縁に虫食い状の変化が見られた。今回の研究結果より、halo 現象は NF1 患児において高頻度に観察されるが、必ずしも生じるものではないことがわかった。

神経線維腫症 2 型（NF2）については、来年度末までに、a. 全国で行われている治療の実情を把握、b. 治療指針を患者および全国の脳神経外科医師に普及することを目指しており、今年度はその準備段階としての活動を行った（齋藤）。NF2 の治療は難しく、NF2 患者が専門医を受診できる体制を全国で確立する必要があったため、全国の脳神経外科基幹および連携施設（約 850）に、NF2 治療経験数、治療内容、治療専門病院登録可否などについてアンケート調査を行い、福島県立医科大学における倫理委員会の承認を得て、日本脳神経外科学会に研究申請を行った。また、昨年度に引き続き患者会での説明を行い治療指針の普及に努めた。治療指針に記載した bevacizumab 治療による腫瘍成長抑制については、福島県立医科大学臨床研究センターの協力のもと医師主導治験のプロトコルを作成し、PMDA の事前面談を実施した。来年度の実施を目指している。また、NF2 患者の失われた聴覚を再建することも重要な課題である。今年度は人工内耳による聴覚再建と聴性脳幹インプラントによる聴覚再建（倫理委員会の承認済みで、本年度に未承認新規高度医療機器使用と高難度新規医療技術実施の許可を得た）の NF2 例を経験した。人工内耳による聴覚再建は 30 歳代男性。聴力は右消失、左高度難聴。両側聴神経鞘腫を認めるが、腫瘍摘出よりも聴覚の再建を

希望された。左に人工内耳を挿入し、有効聴力が回復した。聴性脳幹インプラントによる聴覚再建は40歳代女性。右聴神経鞘腫摘出後に右聴力消失。左は有効聴力があり経過観察していたが、左聴神経鞘腫が増大して聴力も低下した。左聴神経鞘腫を全摘出し蝸牛神経の温存を目指したが温存できず。本人および家族と十分に相談して承諾を得て、自由診療による聴性脳幹インプラント挿入術を行った。術後6週間目から音入れ訓練を続けている。現在、読唇術を併用すれば会話が可能まで聴覚は再建された。

結節性硬化（TSC）については、今年度の目標を日本における結節性硬化症の総合的ガイドライン「結節性硬化症の診断基準および治療ガイドライン」改訂版の内容を普及させることとしていたため、その活動を中心に行い、合わせて、来年度の目標である臓器別ガイドライン策定の準備を行った（水口、金田）

水口は日本結節性硬化症学会、日本小児神経学会を代表してSEGAガイドラインワーキンググループ（日本脳腫瘍学会ガイドライン統括委員会の下部組織）に参加し、SEGAの内科治療（薬物療法、化学療法）に関するエビデンスの収集と評価、推奨文の作成を行い、結節性硬化症（TSC）に併発する上衣下巨細胞性星細胞腫（SEGA）の診療ガイドラインを策定した。薬物療法に関する章では、mTOR阻害薬を用いた化学療法についてエビデンスの総体を評価し、推奨を作成した。その結果、mTOR阻害薬については益が害を上回り、推奨に値するオプションのひとつと考えられた。

「非急性症候性または無症候性（増大あり）のSEGAに対して、外科的切除の対象とならない場合にmTOR阻害薬投与は有用か？」とした。

結節性硬化（TSC）は、原因遺伝子同定や病態の解明にともない、mTORC1をターゲットとする新規の治療薬の使用が可能となるなど、急速な進歩を遂げている疾患の1つである。こうした病態解明に伴う診断技術の進歩の結果、軽症の患者が診断されるようになり、臨床症状の割合にも変化が認められてきている。さらに、病態に基づいた新規治療薬の登場で、治療方針にも大きな変化が生じると同時に、横断的診療と治療など、診断治療体制にも変化が生じてきている。これらの変化に対応すべく、国際的にも診断基準や治療ガイドラインの改訂がはかられた。本邦においてもこれらの改訂が必須となった。そこで、難治性疾患等政策研究事業の班と、日本皮膚科学会及び結節性硬化症学会が主になって、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、本邦の実状に即した結節性硬化症の新規診断治療ガイドラインを作製した（金田）。

須賀は厚生労働省健康局難病対策課からNF1患

者の臨床調査個人票の匿名化電子データの提供を受けた。重複事例などを除外したうえで、2002年度から2013年度における新規登録患者3,243例を分析対象とした。新規登録患者3,243例のうち、1,770例（54.6%）が女性であった。都道府県により、年度別・重症度別の登録状況には大きな相違が見られた。発病時年齢については不明の事例も多かったものの0歳～80歳以上に亘っており、年度を問わず0～4歳が最も多かった。登録時年齢についても0歳～80歳以上に亘っていたが、いずれの年度も35歳以上が約半数を占めていた。発病から登録までの期間も0年～80年以上と幅が見られたが、不明の事例を除くと多くの年度で約半数が25年以上となっていた。登録時の重症度分類については、事例全体の約半数がステージ5であり、次いでステージ4が多かった。発病から登録までの期間別の症状の有無を見ると、期間が長い事例では機能障害・悪性末梢神経鞘腫瘍の併発ありの割合が高いが、期間が短い事例では高度・進行性の神経症状ありの割合が高い傾向が視えた。

色素性乾皮症（Xeroderma Pigmentosum：XP）については、今年度目標がa.診療ガイドラインを周知することであり、その活動を行いながら、次年度以降の患者への手引書作製、ガイドライン改定に備えた病態の実態調査を行った。（森脇、林、上田、中野）

森脇は今回、本邦色素性乾皮症A群（XP-A）の本邦典型例である34歳女性患者（急性腎不全で死亡）の病理解剖を実施し、XP-A患者の全身臓器における肉眼的・組織学的所見を詳細に検討した結果、大脳・小脳・脳幹：高度なびまん性萎縮、性腺発育不全、肺低形成、脂肪肝、心臓：著変なし、膝：膝実質の好中球浸潤を伴う高度な壊死・線維化、ラ氏島細胞の著明な変性・脱落、膝周囲脂肪織の高度な壊死・融解、腎：尿細管上皮細胞の軽度変性のみであった。

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・口腔衛生分野、整形外科・リハビリテーション分野、全身麻酔での合併症に関する診療ガイドラインの作成を目指して調査研究を進めており、今年度はXP診療における整形外科的治療やリハビリテーションなどの現状を確認するため、小児整形外科を対象に「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」としてアンケート調査を行った。さらに大分大学と東京医科歯科大学歯学部摂食嚥下チームとの共同研究によって日常的に利用可能な嚥下訓練アプリの開発にも着手した。

色素性乾皮症（XP）においては神経症状に対しては有効な治療法や予防法が存在せず、患者の予後に大きく関わっている。上田は本研究ではXPにおける神経症状がどのように進行し、それに関

連してどのような因子が機能予後や生命予後へ関わっているのか検討した。頭部 MRI における灰白質容積の算出では 5 歳以降に急激な低下(萎縮)がみられ、その低下の速度(傾き)は症例によらず一定であった。また重症度スコアの解析や末梢神経の評価においても 5 歳以降で年齢と相関した増悪がみられた。性差に関しては 10 歳から 20 歳までの年齢層において、男性が女性よりも早期から重症となる可能性が示唆された。

XP は比較的まれな常染色体劣性遺伝性疾患であり、中野英は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。今回、前年度に行った平成 25 年から 27 年の三年間の XP の全国調査について解析した。また、同時に XP 重症度スコア Ver4 の収集も行い、スコアの妥当性を検証し、その傾向を評価した。皮膚がんの発症については診断時期で差を認める傾向があったが、重症度は診断時期での差は無く、男女差があることが分かった。

ポルフィリア症については、診療ガイドラインの策定がまだ行われていなかったため、その策定を最重要課題として取り組むとともに、ガイドライン改定や患者様の手引き作製の準備に備えて、患者の診断と診療を通して実態を調査した(中野創、竹谷)。中野は種として遺伝子解析と診療を、竹谷は主として酵素活性の測定と患者全体を通しての解析を実施した。

中野創は平成 29 年度内に臨床的に遺伝性皮膚ポルフィリン症が疑われた 15 家系、28 名について遺伝子診断を行った。このうち 4 家系はすでに家系内で原因遺伝子に変異が同定済みであり、未検索の個体に対して変異検索が行われた。症例によってはエクソンのコピー数を決定するために、MLPA 法を用いた。スプライシング異常が予想された症例では、末梢血白血球から RNA を抽出し、メッセンジャー RNA の一次構造を決定した。家系内発症のなかった 6 家系を合わせて 10 家系で原因遺伝子に変異を認め、うち 9 家系が骨髄性プロトポルフィリン症、1 家系が先天性骨髄性ポルフィリン症と確定診断された。

竹谷は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。

C. 考察

NF1 遺伝子変異と臨床症状相関については、明らかな関連がないとされるが、4 つの例外が存在

することは、結果の項で述べたが、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、太田ら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。

皮膚のレーザー治療の作用機序は選択的光熱融解理論に基づいているが、この理論からメラノソームは 50 ナノ秒程度の熱緩和時間となり、これより短パルスならば熱傷害を最小限でメラニンのみ破壊できるため、ナノ秒 Q スイッチレーザーが CALM などのメラニン色素除去に用いられる。ナノ秒レーザーの光熱作用 (photothermal effect; レーザー光の加熱で生じる効果) に加えて、ピコ秒レーザーでは、光音響作用 (photoacoustic effect) も起こる。これは、レーザーが熱に変換されるまでの膨張による振動(波動)によるもので、ピコ秒単位で大きなエネルギーを照射すると、メラニン色素などのクロモフォア粒子内に波動が閉じ込められ(応力封じ込め) 高圧となり粒子が破砕される

ピコ秒レーザーは光音響作用が加わりナノ秒レーザーより細かく破砕でき、特異的波長でなくても、低いフルエンスでも効率よく破砕できるとされる。また、ナノ秒レーザーでは組織の熱傷害やクロモフォアの熱変性が食欲の妨げとなるが、ピコ秒レーザーでは傷害や変性なく細かく破砕され、食欲処理も速いので少ない回数で短期間に色素沈着も少なく除去できるとされている。

以上のような理論的背景からピコ秒レーザーは CALM に対する効果が期待できるが、一方で、これまでの理論で説明できない未知の現象が生じている可能性や、光音響作用による副作用にも注意が必要と考えられる。

構造が複雑で高価格なピコ秒レーザー機器はメンテナンス費用も高いため、コスト面を含めた臨床的有用性についてはまだ検討の余地があると考えられる。(古村)

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。我々の皮膚科領域からの報告では、日常生活が困難とされる stage 5 の患者の割合は 3 割程度であり、その要因としてびまん性神経線維腫が 6 割を占めていたが、今回の全国規模の調査により、重

篤な中枢神経症状あるいは骨病変を合併し、医療費の助成を受けている患者も相当数存在することが分かった。今後はさらに解析をすすめ、中枢神経症状における脳腫瘍などの合併頻度や外科的治療を必要とする骨病変の詳細についてさらに解析をすすめ、治療が必要な NF1 の合併症を明らかにする予定である。(吉田)

松尾は今後、ホームページを通して一般臨床医に対して新診断基準とガイドラインの紹介、周知を図ると同時に患者レジストリの構築のための診療医師登録を行っていく。できるだけ多くの診療医登録を行うことが、患者レジストリ数を増やすうえでの鍵になる。

多くの文献の示すところによれば、NF1 では BMD 低下例、骨折既往例が多いが、骨折と BMD との相関はなかったとされている。これを説明する要因として骨質の関与が考えられる。すなわち、骨脆弱化には、骨密度のみならず、骨質が重要な因子となっていることから、今回は、骨折に関連する因子として BMD、骨代謝マーカーのみならず骨質マーカーも加えて研究を行った。その結果、骨折既往は 5 例に認め、そのうち病的骨折が 4 例であった。5 例のうち、骨粗鬆症であったものは 1 例であったが、骨質低下は 4 例に認めた。この 5 例は他の 30 例に比べて高年齢、低 BMD、高 Pent 値であったが、有意差は認めなかった。今回の結果から、本症に伴う病的骨折には骨質劣化が大きく関与している可能性が示唆されたが、一方で、今回の研究の限界として、骨折の既往を診療録から検索しているため、非外傷性の椎体の圧迫骨折が含まれていないことが挙げられる。椎体の圧迫骨折は骨粗鬆症に多く合併する骨折であるが、非外傷性の場合には経時的な単純 X 線像による評価が必要である。今後も本症における骨密度、骨質低下の頻度、さらに外傷性と非外傷性それぞれの骨折とこれらの相関について前向き研究が必要であると考えられる。(舟崎)

NF1 患者において MS 中の CAM の周囲に halo と呼ばれる無色素領域が生じる現象は、以前より成書にも記載があり、有名な現象である。しかしながらこの現象が NF1 に疾患特異性があるのか、どの程度の頻度で形成されるのかなど、詳細については不明で、現在まで疫学的な研究報告はない。本研究は、渉猟する限り初めての halo 現象を示した CAM についての疫学研究である。

Halo を形成する病態については、Halo を示す境界部では真皮 Melanocyte の dopa reaction が低下していたり、CAM の範囲では真皮 Melanocyte の数が減少していることが報告されている。これらの報告より CAM と MS が競合して、melanocyte を阻害している可能性が示唆されている。しかしながら炎症細胞などの存在はほとんどなく、い

ゆる Sutton 母斑のような免疫学的機序ではない可能性が高いと考えられている。本研究結果からは、halo を呈した CAM に対して MS 側より何らかの機序が働いて薄くなっているかは統計学的に有意差はなかったが、輝度に差がある症例も多く両者の間に何らかの機序が働き MS 全体に影響を及ぼしていると推測する。今後さらに多数例の集積され検討されることが望まれる。(今福)

治療指針を改定したが、治療が遅れるために適切な時期に十分な治療を受けることができない患者も多く、NF2 予後は今でも不良である。患者からも、受診すべき病院が分からないとの声が多い。全国治療体制が構築されれば、患者不安を軽減し、治療集約と成績向上および QOL 改善に資するとともに、新しい治療開発の基盤となることが期待できる。

bevacizumab 点滴治療 (5mg/kg を 2 週間間隔で 4 回) により、約半数の患者で腫瘍が 20%以上縮小し、有効聴力が残っている場合には聴力も改善することが報告されている。我々の臨床研究でも腫瘍縮小効果が確認された。数年来患者会から強く要望されていたが、福島県立医科大学における医師主導治験を実施するための臨床研究センターサポート体制が整ったため、準備を開始した。多くの NF2 患者は、腫瘍の増大または腫瘍に対する治療のために両側の聴力が消失する。聴力消失が患者の QOL 悪化に最も関連していることがわかっており、聴覚再建は重要な課題である。人工内耳による聴覚再建は、蝸牛神経が残っている (プロモントリーテストが陽性) 場合には有効な方法であり、保険診療が可能である。ただし、腫瘍が増大して蝸牛神経機能が失われれば効果は失われる。我々の経験した患者も有効聴力が回復したが聴神経鞘腫は摘出しておらず、何れ人工内耳で回復した聴覚は失われると考えている。

一方、聴性脳幹インプラントによる聴覚再建は、聴神経鞘腫を摘出して蝸牛神経機能が消失した後でも、脳幹の蝸牛神経核が温存されていれば実施することができる。自由診療で 400 万円程度が必要であるが、福島県立医科大学では倫理委員会の承認を得ていたため、今回の NF2 患者に対する未承認新規高度医療機器および高難度新規医療技術評価委員会の承認を得て実施した。読唇術を併用して会話が可能となり、患者の満足度も高い。これについても、できれば保険収載を目指したいと考える。(齋藤)

水口は今回の結果から、現段階で mTOR 阻害薬による薬物療法については、益が害を上回り、推奨に値する治療オプションのひとつであると判断した。しかし長期的な益と害に関する知見がまだ不足しており、今後の蓄積が必要である。

RCT がひとつのみで、観察期間も短いことから、

アウトカム全般に関する全体的なエビデンスは弱いと評価した。しかしながら、有効性（腫瘍縮小効果）は明らかである。

害と益のバランスに関しては、副作用の発現率は高いが、概ねコントロール可能であり、副作用のために服薬を中止した症例はなかったことから判断した。

推奨の強さに考慮すべき要因のうち、患者の価値観や好みについて、この治療に対する患者（家族）の期待は大きいものと推定した。負担の現実さについて、最良の治療選択肢を決めるには、意思決定過程において合併症リスク、有害事象、費用、治療期間、TSC 関連併存疾患への影響度について考慮する必要があると考えられた。正味の利益がコストや資源に十分に見合ったものかどうかについて、薬品の単価は高額で、服薬期間も長期にわたることが予想された。効果による医療費減免効果は不明であった。

須賀は本研究では、NF1 の臨床調査個人票データを用い、新規登録患者の基本属性、家族歴、発病時期、重症度などの記述疫学的分析を行った。

NF1 の新規登録患者数は、最も多かったのは2011年度で390例、最も少なかったのは2002年度で112例であった。NF1に限らず、近年都道府県の登録率が上昇しているとの指摘もある一方で¹⁾、表1・表2からうかがえるように、都道府県により登録の状況には顕著な差が見られた。例えば、重症度分類がステージ1およびステージ2の事例は登録されていないと思われる都道府県がある一方で、ステージに拘わらず登録されていると思われる都道府県も見られた。このような登録状況の地域差は、本研究の結果を解釈するうえでの重要な留意点である。2015年1月から難病法が施行されたが、法の施行に伴う登録状況の変動を注視する必要がある。

国外の先行研究と同様に、わが国においてもNF1の患者では女性が男性よりも多い傾向がうかがわれた。発病時年齢については不詳の事例も多かったが、年度を問わず0~4歳が最も多かった。カフエ・オ・レ斑などの皮膚病変はほぼ全ての登録患者で報告されていることによると考えられる。一方、登録時年齢については、登録時に35歳以上であった事例が約半数を占めており、青年期以降にNF1の症状が進行してきたことで受診・登録につながったと考えられる。また、家族歴については、約半数の患者でNF1の家族歴が確認され、海外における疫学研究の結果と類似していた。

皮膚病変については、色素斑や少数の神経線維腫のみのステージ1の段階で登録された事例も多かった一方で、全体の約25%の事例にはびまん性神経線維腫や悪性末梢神経鞘腫瘍が報告されていた。同様に、神経症状や骨病変についても、約

半数の事例でこれらが認められなかった一方で、約20%の事例には高度もしくは進行性の神経症状や骨病変が報告されていた。さらには、発病から登録までの期間別の症状の有無を見ると、期間が長い事例では機能障害・悪性末梢神経鞘腫瘍の併発ありの割合が高い傾向が見受けられた。登録時点でのNF1の重症度には大きな差異が認められるとともに、発病から登録までの期間が長い患者では高度の皮膚病変が確認されたことで登録につながった事例が多いことがうかがえた。

本研究では、わが国において2002年以降に新規登録されたNF1患者全例の臨床調査個人票データを用いてのNF1の記述疫学的分析を行った。臨床調査個人票データを活用してのNF1の実態解明の端緒となる知見が得られた一方で、患者登録状況の地域差など、解決すべき課題も見受けられた。今後、新規登録された患者の症状や重症度、生活状況などの経年的変化を明らかにするためには、更新登録情報を含めての解析が必要である。この点については、新規登録患者が医療費助成の更新申請をした際の臨床調査個人票情報とマージさせることで、フォローアップ情報の分析が可能となると考えられた。

XP-A患者の死亡原因は誤嚥性肺炎や感染症が多いとされているが、今回の剖検例からXP-Aにおける急性膵炎の存在が示唆された。膵臓はもとも小胞体ストレスが過剰であり、酸化ストレス・低酸素ストレスに弱い臓器とされる。従って、XP患者における膵機能や糖尿病リスクの評価は今後の新たな臨床的検討課題である。（森脇）

XP患者では、神経症状に伴い内反足などの足関節の変形も出現するため、内反足手術などが試行されてきたが、実態調査はまったく行われてこなかった。次年度に開始する予定の二次調査によって、それらの現状を明らかにすることが期待される。

一方、2016年度の本研究班において、歯列矯正アプローチによって嚥下障害が改善し誤嚥性肺炎の罹患頻度が減少したXP-A患者を報告した。口腔容積の狭小化が嚥下障害につながるため、口腔周囲筋筋力と口腔容積の低下を遅らせるためのアプローチが必要である。次年度以降もXP-A患者に特化した嚥下訓練アプリの開発を進める。（林）

重症型XP-Aでは5歳ころから脳萎縮や末梢神経障害が進行していた。少数の自験例では、10歳以降の進行していく段階において、男児の方により重症な例が多かった。症例数が少ないため今回の検討で性別が重症度を規定していると断定はできないが、少なくとも症例ごとの個人差は認められた。重症度や神経症状の進行を規定する要因を今後も検討していくことが重要と考えられた。

(上田)

全国調査の結果、年齢や相補性群の分布はこれまでと同様の結果であり、10代に神経症状を伴うA群患者のピークがあり、60代に皮膚がんを伴うバリエーション型のピークを認めていた。

皮膚がんの発症について1988年の全国調査と比較してみると、A群では34%の患者に皮膚がんを認めていたが、今回は25%となっており頻度は減少している。しかしながら、バリエーション型では46%から80%に増加していた。これは診断精度の進歩や受診契機の問題であろうと推測される。それは、皮膚がんの初発年齢がA群においてもバリエーション型においても1988年と比較して高齢での発症になっていることから裏付けされる。また、A群においては診断時期による皮膚がん発症の違いも示唆された。診断時期が12か月以内で皮膚がんを発症した患者は3名のみであった。12か月超の患者群とは平均年齢に差があるため、単純に比較はできないが、早期診断によって日光曝露を予防し、皮膚がんの減少につながったと考えられる。

重症度分類については以前に年齢と重症度の相関を示し、その妥当性を報告していた。今回改定を行い、年齢と重症度の相関を再度検証した。今回も前回同様に、年齢との相関を認めており、重症度分類として妥当であることが示唆された。また、皮膚がんと同様に診断時期による重症度の変化を検証するために、診断が12か月超であったか、12か月以内かで分類して比較したが、重症度スコアには有意差は認めなかった。男女で分類すると、日常生活動作の中では更衣、入浴、聴覚が、身体機能では関節拘縮、起立、歩行、高次機能では知的障害、意欲ともに有意差を認めた。また、身体機能、高次機能の合計スコア、また全体の合計スコアにおいても有意差を認めた。これが、単純に発症における男女差の一般的な差であるのか、疾患特異的な差であるのかは、今後のさらなるデータ集積、解析が必要である。(中野英)

EPPで同定された新規のミスセンス変異は健康人のデータベースには収載されておらず、また、インターネット上の*in silico*解析PolyPhen-2を用いた機能予測ではdisease causingの判定であり、病的変異と考えた。すでに変異が同定済みのEPP家系4家系では未発症者のFECH遺伝子の遺伝子型を決定できたため、将来発症する可能性があるかどうかについて、正確な遺伝カウンセリングを可能にする遺伝学的情報を提供できた。FECH遺伝子に病的変異が同定されなかった5家系のうち1症例は臨床経過等から骨髄異形性症候群に伴う後天性骨髄性プロトポルフィリン症と考えられた。残りの4家系では鑑別診断のためにALAS2遺伝子の変異も調べられたが、病的変異は

同定されなかった。今回の遺伝子変異検索によってCEPと確定診断された症例は、当初は肝性骨髄性ポルフィリン症と臨床診断されていた。これまでの検索例でも遺伝子診断をもって確定診断がなされた症例が少なくなく、遺伝子変異検索により確定診断が得られると、病型に見合った診療計画が立てられ、遺伝カウンセリングに有用な情報を提供できるため、病型診断には遺伝子診断が必須と考えられ、遺伝性ポルフィリン症診療ガイドラインにも遺伝子診断が必須である点が記載されるべきであると考えた。

(中野創)

竹谷はポルフィリン症における重症度を就職する因子としてポルフィリンの排出トランスポータ機能を有する遺伝子群について検討したが、ABCB6遺伝子の変異型と野生型のポルフィリンの細胞外への排泄の違いについては有意差が認められなかった。さらに、日本人での両輸送体の変異型の出現率(AF)は、非常に低い(0.0004%)。従って、EPPの重症患者が患者の10-20%であることから変異型に原因があるとは考え難い。一方、ABCG2のQ141K変異型の日本人出現率は40%と高い。従ってEPP症患者での重症度に関係する可能性があったのでEPP患者のABCG2遺伝子バリエーションの出現を調べたが、いずれも野生型であり、ABCG2の関係は得られず。更なる分子解析が必要である。

D. 結論

NF1遺伝子変異が判明した症例のgenotype-phenotype correlationに関する検討をおこなった。明かな関係性はNF1遺伝子全欠失を示した場合以外、みいだすことは出来なかった。臨床症状の多様性は、Modifier geneあるいはhormonal environmentの関与さらにモザイク症例では、正常に機能する細胞の割合に関する検討が重要であると考えられる。(太田)

ピコ秒レーザーによるCALMの治療の現状について、最近の文献やレーザー治療を行っている臨床現場からの意見や症例の治療経過をもとに検討し、その有用性や問題点について考察した結果、幼少期の多発性CALMに対するQスイッチレーザーをピコ秒レーザーに代替してより良い結果を得られるか否かは、さらに現在の問題点を明らかにしてから、今後検討症例を蓄積していく必要がある。NF1のCALMに対するピコ秒レーザー治療の効果確認のためには、今後の症例集積と長期経過観察が必要と考えられた。(古村)

NF1の臨床個人調査票の解析により、医療費助成の必要な重篤な合併症をもつ患者の割合が明らかになった。NF1患者のQOLに影響を及ぼす要因についてさらに詳細な解析を行う必要がある。

(吉田)

小児期神経線維腫症 1 型の Web 登録システムとガイドライン紹介のためのホームページを作成した。患者レジストリを構築することにより、プロスペクティブな小児期の NF1 全体像の把握を行っていききたい。(松尾)

本症患者の四肢の骨折既往の頻度は多くはなかったが、神経線維腫近傍の病的骨折の発症には骨質劣化の関与が強く示唆された。(舟崎)

本研究を通して、CAM の周囲に生じる halo について、NF1 患者で高頻度に見られるが、halo を呈さない CAM もあり、それは重なる CAM が少数に多いこと、halo を呈する CAM の多くは、周囲の halo を呈さない CAM と比べて色調が薄い例が多いことがわかった。(今福)

治療指針を改定したが、治療が遅れ不十分な治療に終わる患者が多く、NF2 予後は今でも不良である。患者からも、受診すべき病院が分からないとの声が多いので全国治療体制が構築し、患者不安を軽減し、治療集約と成績向上及び QOL 改善に資するとともに、新しい治療開発の基盤とすることが望まれる。(齋藤)

CQ「非急性症候性または無症候性(増大あり)の SEGA に対して、外科的切除の対象とならない場合に mTOR 阻害薬投与は有用か?」に関する推奨案は以下のとおりとした。

非急性症候性または無症候性(増大あり)の SEGA に対して、外科的切除の対象とならない場合に mTOR 阻害薬の投与を提案する。(水口)

本邦の TSC の特徴や問題点を加味して。本邦に特異的な、診断治療ガイドラインの作製を行った。(金田)

本研究では臨床調査個人票を用い、わが国の NF1 新規登録患者の記述疫学的分析を行った。本研究において、2002 年度以降のわが国の NF1 患者の登録状況の現状と課題を把握することができた。今後、症状や重症度、生活状況などの経年的変化を明らかにするため、更新登録情報も含めての解析が必要である。(須賀)

本邦 XP-A 患者の死亡原因は誤嚥性肺炎や感染症が多いとされているが、近年の基礎研究から、XP 患者細胞は正常細胞に比べて酸化ストレスに弱いことが報告されており、膵臓は小胞体ストレスが過剰で、酸化ストレス・低酸素ストレスに弱い臓器とされるため、XP 患者における膵機能や糖尿病リスクの評価は、XP 患者の診療を行う上で今後の新たな臨床的検討課題であることが判明した。(森脇)

今後も、アンケート調査によって XP 診療での整形外科・リハビリテーション医療の現状を明らかにするとともに、自宅で実施可能な嚥下訓練アプリの開発を進めることが必要である。(林)

A 群重症型 XP では 5 歳以降ですでに神経症状がみられ、一定の経過で進行し、20 歳以降で男女問わず予後不良となるが、その進行の過程においては性差がみられ男性がより早期から重症となる可能性が示唆された。(上田)

平成 25 年から 27 年の三年間における XP の全国調査の詳細な解析から、相補性群、年齢の分布などはこれまでと同様であり、約半数が A 群であることが明らかとなった。A 群患者における皮膚がんの発症頻度は減少し、初発年齢も上昇する傾向がみられ、診断時期による影響も考えられた。重症度分類は年齢とスコアの相関がみられ、妥当性があると考えられた。重症度スコアと診断時期には関連が認められなかったが、男女差がある可能性が示唆された。(中野英)

遺伝性ポルフィリン症の確定診断には遺伝子診断が必要であり、治療方針の決定や遺伝カウンセリングに有用である。(中野創)

ポルフィリン輸送体 ABCG2 と ABCB6 の変異が EPP 症の重症に関係する可能性は低い。(竹谷)

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Nishigori C, Nakano E : Epidemiological study of xeroderma pigmentosum in Japan-gentotype phenotype relationship. DNA Repair Disorders, Edited by Nishigori C, Sugawara K, Springer, in press
2. Masaki T, Nakano E, Okamura K, Sugawara K, Lee MH, Suzuki T, Nishigori C : A case of xeroderma pigmentosum complementation group C with diverse clinical features. Br J Dermatol, Epub ahead of print, 2018
3. Tamesada Y, Nakano E, Tsujimoto M, Masaki T, Yoshida K, Niizeki H, Nishigori C : Japanese case of xeroderma pigmentosum complementation group C with a novel mutation. J Dermatol, Epub ahead of print, 2018
4. 辻本昌理子、錦織千佳子 : 色素性乾皮症. Derma 257 : 12-19, 2017
5. 中野英司、錦織千佳子 : 色素性乾皮症. 皮膚科の臨床 59(6) : 794-800, 2017
6. 錦織千佳子 : 色素性乾皮症. 小児科臨床 70(6) : 809-817, 2017
7. 辻本昌理子、錦織千佳子 : 色素性乾皮症. Visual Dermatology 16(7) : 698-701, 2017
8. 松井啓治、中町祐司、野口依子、岡崎葉子、正木太朗、中野英司、三枝淳、錦織千佳子 :

神戸大学医学部附属病院における色素性乾皮症 (XP) の遺伝学的検査について. 臨床病理 66(2) : 137-143, 2018

2. 学会発表

1. Nakano E, Tsujimoto M, Takeuchi S, Ono R, Masaki T, Sugasawa K, Nishigori C : Truncated XPA protein could not interact with TFIIH but presented mild clinical manifestations. 2017 SID Annual Meeting. 2017.4
2. 錦織千佳子 : 光発がんのメカニズムとその予防対策. 第 116 回日本皮膚科学会総会. 2017.6
3. 国定充、保坂千恵子、竹森千尋、中野英司、榎本秀樹、錦織千佳子 : CXCL1 抗体は *Xpa* 欠損マウスにおける UVB 誘導の皮膚の炎症反応および皮膚腫瘍発生を抑制する. 第 39 回日本光医学・光生物学会. 2017.7
4. Nishigori C : Overview of photosensitive diseases. 8th Asia and Oceania Conference on Photobiology. 2017.11
5. 松井啓治、野口依子、松本久幸、岡崎葉子、中町祐司、正木太朗、中野英司、三枝 淳、錦織千佳子 : 神戸大学医学部附属病院における色素性乾皮症状 (XP) の遺伝学的検査について. 日本人類遺伝学会第 62 回大会. 2017.11
6. Kunisada M, Hosaka C, Takemori C, Nakano E, Nishigori C : CXCL1 inhibition regulates UVB-induced skin inflammation and tumorigenesis in *Xpa*-deficient mice. 日本研究皮膚科学会第 42 回年次学術大会・総会. 2017.12
7. Takeuchi S, Matsuda T, Ono R, Tsujimoto M, Nishigori C : Replication-related genes are upregulated in XP-A cells after UV-C irradiation. 日本研究皮膚科学会第 42 回年次学術大会・総会. 2017.12
8. Nishigori C, Nakano E, Kunisada M, Ueda T, Tsujimoto M, Fujita T, Ono R : The present status of Xeroderma pigmentosum in Japan-evaluation of symptoms by severity scale score. 国際シンポジウム『早老症と関連疾患 2018』. 2018.2
9. 山内貴史、須賀万智、柳澤裕之、錦織千佳子 : 2002 年度～2013 年度における神経線維腫症 I 型の臨床調査個人票新規登録患者データの分析. 第 88 回日本衛生学会学術総会. 2018.3

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

NF1の末梢神経鞘腫瘍に対する最良の診断・治療指針作成の試み —結節状蔓状神経線維腫を中心に—

研究分担者 倉持 朗 埼玉医科大学皮膚科 教授

研究要旨

NF1診療において、皮膚科領域では末梢神経鞘腫瘍への対応をどうするかが最大の課題となる。今回、結節状蔓状神経線維腫に焦点を置き、とりわけ長期間（6年～31年間）経過を追うことのできた患者の臨床所見と画像モダリティの組合せによる解析・組織学的検討、を主たる根拠とし、診断・治療指針として貢献しうる知見が得られないかどうか、検討した。結節状蔓状神経線維腫に於ける治療・対応の難しさは、異時性・他中心性の発生と、悪性化のリスクという、この腫瘍の有する性格に基づくと考えられる。早期結節状蔓状悪性末梢神経鞘腫瘍の検討を行い、悪性病変でも早期に診断することができれば、完治を望めることが明確となった。従ってNF1診療では、悪性変化の初期像を検出・描出しうる妥当な画像診断の組合せを見出すことが要求される。しかしPET/CTと拡散強調画像の組合せは初期像の検出に優れているとはいえなかった。放射線照射は結節状蔓状神経線維腫の悪性転化の原因になると考えられ、安全性の上からも、エラストグラフィを含む超音波診断とMRIの組合せが、有用性が高く、また妥当な組合せなのではないか、と検討を進めている。また3～4歳時から、しばしば結節状蔓状神経線維腫が、瀰漫性神経線維腫の内部で、集簇したスジコ様の塊状物の臨床像を呈して、異時性・多中心性に生じるグループが有ることもわかった。このような結節状蔓状神経線維腫発生例の患児に対しては、それぞれ発生したなるべく早期に、次々と切除する方法がよいのではないかと考えている。

A. 研究目的

NF1診療に於いて、皮膚科領域では、末梢神経鞘腫瘍への対応をどうするかが、最大の課題といつてよい。主たる4つのphenotype（皮膚神経線維腫・結節状蔓状神経線維腫・瀰漫性神経線維腫・悪性末梢神経鞘腫瘍）のいずれもが、NF1のQ.O.L.と予後を左右する。今年度は特にNF1に生じる結節状蔓状神経線維腫に焦点を置き、臨床像を仔細に検討し、その問題点を正確に整理し、現実に応用できる形で、この腫瘍の経時的な変化に対する対応も含め、どのような対応が最良であるか、検討を行った。

B. 研究方法

倉持が31年間（現在も続けている）NF1診療を継続してきた中で、結節状蔓状神経線維腫に焦点を置き、とりわけ長期間（6年間～31年間）経過を追ひ、慎重なフォロー（その間に於ける手術を含む）をすることが出来た患者の臨床所見と幾つかの画像モダリティの組合せから認識するに至った所見、さらに免疫組織化学を含む組織学的検討を主たる根拠として、診断・治療指針として貢献しうる知見が得られないかどうか、検討したものである。手術症例は、NF1患者の1個人で繰り返

しなされることも多く、経時的変化に対応する最良の方法（タイミングや手術方法）はどのようなものであるか、に関しても検討した。（今回の検討では、体腔内を充満したり、下肢の筋層内の殆どを占拠したりした超重症例の結節状蔓状神経線維腫の症例は、十分に検討する事はできなかった。）

（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。本研究班の報告に当たっては、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、完全に本人と同一で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

NF1に生じる各phenotypeの末梢神経鞘腫瘍に対する対応・治療は、各々の腫瘍の有する固有の生物学に則ってなされなければならないと考えられ、この原則は結節状蔓状神経線維腫においても

そうであると言える。結節状蔓状神経線維腫は、末梢神経の神経周膜の中に発生した神経線維腫であり、しばしば瀰漫性神経線維腫内にも発生する良性腫瘍である。結節状蔓状神経線維腫に対する治療・対応の難しさは、異時性・多中心性の発生と、malignant transformationのリスクという、この腫瘍の有する性格に基づくと考えられる。

早期結節状蔓状悪性末梢神経鞘腫瘍(early nodular plexiform malignant peripheral nerve sheath tumor)の検討を行い、悪性病変でも早期に診断することが出来れば、完治を望めることが明確となった。

したがって、NF1診療に於いては、悪性変化の初期像を検出・描出する適切な画像診断の組合せも、見出すことが要求される。しかしPET/CTと拡散強調画像の組合せは初期像の描出に優れているとはいえなかった。エラストグラフィを含む超音波診断とMRIの組合せの有用性を、安全性の上からも(一放射線照射は、結節状蔓状神経線維腫のmalignant transformationの原因と考えられる)、妥当なものと考え検討している。

また、3~4歳時から、しばしば結節状蔓状神経線維腫が、瀰漫性神経線維腫の内部で、集簇したスジコ様の塊状物の臨床像を呈して、異時性・多中心性に生じるグループが有ることもわかった。このような結節状蔓状神経線維腫発生例の患児に対しては、それぞれ発生したなるべく早期に、次々と切除する方法がよいのではないかと考えている。

今回の、「結節状蔓状神経線維腫に対する臨床像の検討・優れた画像モダリティの組合せの探求・最良の対応・治療法の作成の試み」は、向後いずれも更なる検討と考察を必要とするものである。ただし未だ進行中のものとはいえ、NF1診療においては最も重要な主題であることは間違いないと考えられ、実際のNF1診療で適用されると共に、更に様々な角度から(一現実に、患者に投与する分子標的薬やEMT阻害薬なども含む)多くの知見が向後加わり、一層NF1診療に貢献するものとなっていくことを望んでいる。

D. 研究発表

1. 論文発表(該当するテーマに言及した以前の論文を含む)

○倉持 朗. 神経線維腫症1型(レックリングハウゼン病)小児科 58, 1177-1194, 2017

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

○倉持 朗. 神経線維腫症1型の神経原性腫瘍に対する対応 日本皮膚科学会雑誌 120,2741-2768,2010

○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 日本皮膚科学会雑誌 124, 2833-2840,2014

○倉持 朗. 神経線維腫症1型の結節状蔓状神経

線維腫に対する問題点 日本レックリングハウゼン病学会雑誌 3,46-55,2012

○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の診療ー. 日本レックリングハウゼン病学会雑誌 6,21-29,2015

2. 学会発表

○倉持 朗. 多発性腫瘍・脈管形成異常から想起すべき母斑症・症候群. 第81回日本皮膚科学会東京支部学術大会、東京、2018

○倉持 朗. NF1-ologyの実践;Yesterday. 第116回日本皮膚科学会総会、仙台、2018

○倉持 朗. 皮膚科医が神経線維腫症1型患者にできることー臨床の中からー. 日本皮膚科学会東北六県合同地方会特別講演. 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. 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. 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. 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、2015

○倉持 朗. 神経線維腫症1型(von Recklinghausen病)の臨床. 日本皮膚科学会信州地方会特別講演、松本、2015

E. 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

日本人レックリングハウゼン病患者の NF1遺伝子変異と臨床症状に関する研究

研究分担者 太田有史 東京慈恵会医科大学皮膚科学講座准教授

研究要旨

我々の施設を受診したレックリングハウゼン病患者で協力をいただいた216名中185人（85.6%）の病因と考えられるNF1遺伝子変異が判明した。特に、NF1遺伝子全体を含む染色体17q11領域の大きな欠失を示した症例には、特徴的な臨床症状を持つ二つのグループが含まれていることを昨年度の報告書に記載した。NF1遺伝子全欠失を示した症例以外で変異のかたちからその臨床を予見することはできなかった。臨床症状の多様性は、modifier geneやhormonal environmentの関与さらにモザイク症例では、正常に機能する細胞の割合が重要であると考えられる。

谷戸克己¹、中川秀己¹、新村真人¹、丸岡 亮²、
小崎健次郎²、佐谷秀行³

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

A. 研究目的

日本人レックリングハウゼン病患者のNF1遺伝子変異と臨床症状に関する研究について検討した。

B. 研究方法

丸岡らは、日本人レックリングハウゼン病患者を対象とした次世代シーケンサーと解析パネルを用いたNF1遺伝子変異検索を行い大きな欠失を含めると90%以上の高い効率で変異を同定できたことを報告した。(Maruoka R, et al. (2014) Genet Test Mol Biomarkers. Nov;18(11):722-35.) 我々の施設を受診した20歳以上のレックリングハウゼン病患者で協力をいただいた216名中185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言い、患者の個人情報をも匿名化したのち検査を施行している。

C. 研究結果

1. NF1遺伝子変異解析
慈恵医大を受診した臨床的にレックリングハ

ウゼン病と診断され、NF1遺伝子変異解析に協力していただいた216人中185人（85.6%）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：69人（37%）、nonsense変異：62人（34%）、splicing変異：20人（11%）、大きな欠失：23人（12%）（内、全遺伝子欠失：13人（7%）、数エクソン欠失：10人（5%））、missense変異：11人（6%）であった。

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

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

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)と臨床症状に相関があるか検討したが明らかな関連性は見出せなかった。なお、高身長であるグループには全遺伝子欠失をきたした症例が24%占めており有意に高率であった。

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

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 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、4 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。4 つ目は、spinal neurofibromatosis の患者には、missense 変異が多い。

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。大きな欠失は、その break point の位置の違いから 4 種類 (type1, type2, type3, atypical) に分類されるが、大きな欠失を示すモザイク症例が占める割合は、type1 は 2-4% に過ぎないが、type2 では 63%、atypical では 59% を占めると言われている。8 人のモザイク type2 の患者は、ひとりも type1 の症状を示さなかった (Kehrer-Sawatzki et al. 2012)。一方、モザイクではない type2 の患者は、type1 とほぼ同様な症状を示した (Vogt et al. 2011)。Type1 と type2 の欠失の範囲・位置はほぼ同じであることを考えると、欠失の程度で症状の違いを生じるのではなく正常に機能している細胞がどの程度存在するかで症状の違いが生じてくるのかもしれない。しかし、モザイク患者でも MPNST やその発生母地と言われる plexiform neurofibroma を生じるリスクは少なからずあり得る。

上記の例外を除いて NF1 遺伝子変異と臨床症状

相関については、明らかな関連がないことは、我々の検索でも明かであった。すなわち NF1 遺伝子変異の allelic heterogeneity はきわめて限定したものと考えられる。一方、レックリングハウゼン病の診断基準を満たしながら実際は、SPRED 1 遺伝子変異によって生じる Legius 症候群の発見は、locus heterogeneity が存在していることを明らかにした。では、レックリングハウゼン病の臨床症状の多様性は、いかなる因子に規定されているのだろうか? Modifier gene の関与あるいは hormonal environment の影響は当然考えられる因子であるが、いまだ推測の域を出ない。

E. 結論

NF1 遺伝子変異が判明した症例の genotype-phenotype correlation に関する検討をおこなった。明かな関係性は NF1 遺伝子全欠失を示した場合以外、みいだすことは出来なかった。臨床症状の多様性は、Modifier gene あるいは hormonal environment の関与さらにモザイク症例では、正常に機能する細胞の割合に関する検討が重要であると考えられる。

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
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：
ピコ秒レーザー治療

研究分担者 古村 南夫 福岡歯科大学総合医学講座皮膚科学分野 教授

研究要旨

様々なレーザー機器が神経線維腫症 1 型 (NF1) のカフェオレ斑治療に用いられるが、これは、技術進歩にもかかわらず効果不定で再発しやすいカフェオレ斑のレーザー治療で有用性が乏しい現状の反映でもある。これまでに、治療アルゴリズムのための臨床的知見として、ナノ秒 Q スイッチレーザーによるカフェオレ斑（扁平母斑含む）への治療のエビデンスや国内のエキスパートオピニオンを集めた。しかし効果は部分的であり、有用性も低かった。今回検討したのは、照射時間幅が 1 ナノ秒未満に短縮されたピコ秒レーザーである。主な適応である刺青除去ではナノ秒 Q スイッチレーザーを上回る有用性が認められている。カフェオレ斑に対する効果を確認するために、対象患者・治療部位の選択や、治療満足度にかかわる面について調べた。その結果、ピコ秒レーザーのカフェオレ斑治療効果はナノ秒 Q スイッチレーザーに劣らず、施術後の色素沈着、永続的色素増強等の副作用が少ない可能性があり、小斑型多発例、顔面のカフェオレ斑などへの適用が考えられた。また、治療後は色素斑の辺縁がナノ秒レーザー治療後に比べて不明瞭になり、目立たなくなる傾向があり、見た目の改善効果によって患者満足度が高くなる傾向がみられた。しかし、ピコ秒レーザーの現行機器は設定範囲が狭く、皮膚の弱い小児への適用はまだ検討を要する段階であること。設定によっては治療後一過性の浮腫性紅斑が生じるなど、標準化されたプロトコールがない点が問題と考えられた。皮膚科でレーザー治療を希望するカフェオレ斑患者の多くが、新生児や乳幼児であるため、ピコ秒レーザー治療には改善すべき点もあり、照射後の再発の確認など長期の経過観察を含めた今後の検討が必要である。

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 typel, NF1) の主症候で合併頻度は 95% と高く、最早期から診断根拠となる。そのため、皮疹を主訴に皮膚科を受診し、出生時から CALM が疑われた新生児や乳幼児がその多くを占める。

CALM が褐色調の濃い色素斑となる東洋人は、数の多寡にかかわらず治療を希望する傾向がある。そのため NF1 の CALM あるいは、扁平母斑のいずれも、子供のレーザー治療を強く希望する保護者が多い。

Q スイッチレーザーの色素斑除去作用は、メラニンへの吸光度の高い波長の選択と、メラニン顆粒のみを特異的に破壊できるナノ秒

単位のパルス幅による高いピークパワーのレーザーによるもので、選択的光熱融解理論(後述)に基づいており、安全で有用性の高い治療が種々の色素性病変に対して実現されたが、CALMでは問題点も多い。

90%以上の有効率である老人性色素斑と比べ、NF1のCALMを含む扁平母斑全体では、著効率は10~20%で、再発例、不十分な淡色化例を含めても、有効率は50%前後にとどまる^{1) - 3)}。

治療後の色調不整や脱色素斑が問題となりにくい皮膚色の人種では有用性も高いと評価される⁴⁾が、日本人では色素増強、辺縁増強、治療後の脱色素、色調不整などが目立ち、しかもレーザーのテスト照射でもしばしば誘発されるので、幼小児のレーザー治療でトラブルの原因となることも少なくない。

ガイドラインの治療アルゴリズムとして、NF1のCALMや色素斑に対するQスイッチレーザーの有用性を探ってきたが、効果は部分的であり推奨できるあるいは患者満足度に有意に寄与できるプロトコルや機器はなかった。

今回は、ピコ秒レーザーに関連した情報を収集した。4-5年前から照射時間幅が1ナノ秒未満に短縮されたピコ秒レーザーが一般的な美容皮膚科などのクリニックの治療で使用されるようになり、その主な適応である刺青除去はナノ秒Qスイッチレーザーを上回る有用性が認められている。

本報告では、ピコ秒レーザーをCALM治療に応用するための、対象患者と治療部位の選択や、治療満足度の高い結果を得られる可能性の有無を検討した。

B. 研究方法

ピコ秒レーザーによる治療の有用性と現時点での問題点について、福岡県内で連携してレーザー治療を行っている医療施設の担当医師から治療に関する情報と意見を渉猟した。

過去数年間にCALMを含む扁平母斑の治療効果についての研究発表を行った施設で、レーザー治療ユニットの指導医レベルの担当医から治療の効果や問題点についてのデータを収集した。患者の個人情報は今回収しなかった。

施設と使用機器： 医療法人境医院(福岡県うきは市、境哲平医師)、アレキサンドライトレーザーPicoSure®(Cynosure社、米国)、医療法人ひまわり会天神皮ふ科(福岡市中央区、榮仁子医師)、Nd:YAGレーザー、PicoWay®(Syneron-Candela社、イスラエル)

Tattoo治療機器として開発されたピコ秒レーザー機器の照射条件の適正化：使用した機器はいずれも、真皮内の色素沈着(刺青)の除去に有用で皮膚の色素病変治療でもFDA510(k)クリアランス承認を得ている。CALM治療では、特に表皮基底層のメラニンがターゲットとなるため、安全性を担保したフルエンスの設定と効果確認のために、担当医師の前腕部の多発性の淡い色素斑(老人性色素斑)をCALM代替の表在性色素斑として選択した。

照射後の前腕皮膚から皮膚生検後、HE染色の病理組織標本作製し、ピコ秒レーザー照射後の組織変化を確認した。その結果から、表皮のメラニン色素破壊が効率的にかつ、周囲の組織破壊は最小限に行えるように、照射径、フルエンスを最適値に設定した。

NF1のCALMについては、ピコ秒レーザーの成人治療例数例について、治療後の色素斑の経過やQスイッチレーザーとの相違について担当医師とともに臨床写真を供覧してもらい確認した。

ピコ秒レーザーについて、具体的な治療前後の経過などを詳記した成書は少ない。その治療効果の特徴が実際のNF1のCALMにとってどのように有用性の向上に寄与できるかの可能性について近刊書の記載を検討した。

また、日本形成外科学会形成外科診療ガイドライン(レーザー治療)と昨年までに報告した本研究の結果とを比較し、Qスイッチレーザーの問題点や、ピコ秒レーザーで改善が期待される点を抽出した。

C. 研究結果

1) 日本形成外科学会形成外科診療ガイドライン(レーザー治療)におけるクリニカルクエスションと本研究結果の比較検討：

本研究班でも参考にした久留米大学でのCALMを含む扁平母斑のレーザー治療研究を行った久留米大学形成外科王丸陽光講師が作

成の実務担当者として加わり、形成外科学会からレーザー治療のガイドラインが昨年度に公開された。

まず、ガイドラインのCQ8：扁平母斑にQスイッチルビーレーザー照射は有効か？（根拠および解説1）について示す。

Qスイッチルビーレーザー単独照射の有効率は10.8～54%と報告。成人で1/5以下、幼児で1/3以下（2割程度）。

再発率が高く6～12ヵ月で再発を認めるが日焼け予防ができない症例に多い。明らかな再発は42.3～50%に認められ、有効例の平均治療回数は、2.3～4.5回と報告される。有効例は、乳幼児に多く、顔面あるいは頸部、辺縁が不整な病変に多い。

これは、昨年度の本研究のエキスパートオピニオンの報告の、CALMの形状は辺縁が不整なものほどレーザー治療効果があり、部位は顔面・頸部のものに対してより有効である傾向が一部でみられるとした結果と概ね一致する。

さらに、昨年度の文献検索によるエビデンス収集では、性別と年齢別（乳児期、幼少期、思春期、成人）は治療効果との間に相関を認めなかったが、大きさに関しては小型の地図状の皮疹の一部に効果がみられるとする報告があった。皮膚科医のエキスパートオピニオンのまとめでも、部位、年齢と相関して、顔面や頸部の乳幼児症例で高い治療効果が得られるものが一部にみられ、地図状のものに淡色化が認められる傾向がみられた。これは、本年発表された米国の臨床研究でも有意差をもって確認されている⁴⁾。一方、大型のCALMに対する効果は全く認められなかった。

この点についてガイドラインでは、有効例は、照射面積の小さい皮疹がみられる乳幼児に多く、顔面あるいは頸部、辺縁が不整な病変に多いと記載されており、有用性がみられる場合の特徴は概ね一致している。

2)ピコ秒レーザーで期待されるCALMに対する効果と安全性を含めた高い有用性をもたらす条件の抽出：

QスイッチレーザーによるCALM治療のガイドラインやエキスパートオピニオンから、①レーザー照射後の色素斑の再発率が低く、再

発時に照射してもさらに治療効果が得られること、②治療後の一過性の色素増強の問題。特に、顔面にある多発性雀卵斑様色素斑や大型の色素斑を治療する場合に、色調不整の誘発を含め一過性、持続性ともに色素増強作用が少ないこと、③辺縁不整なCALMに対して、Qスイッチよりも有効率の高い治療ができること、④乳幼児症例の治療の安全性が担保されていること、などが具体的な条件として考えられた。

3)ピコ秒レーザーの症例検討

ピコ秒レーザーでは一般的に照射後の色素斑の悪化・再発が少ないため、目立つ部分でも複数の色素斑に一度に照射することも可能で、条件によっては照射後の保護の必要がない治療が実現できるとされている。

NF1に合併するCALMに対してもこのような治療効果が得られるかを確認するために、当初の計画では、NF1患者で乳幼児期の多発性CALMを対象とし、辺縁不整と辺縁が平滑なCALMの比較、異なるフルエンス、治療間隔で効果比較などを行うことを計画した。まず、希望者を募るために、数例の患者の保護者に治療についての説明を行ったが、プロスペクティブな治療は開始できなかった。

そこで、レトロスペクティブな解析として、顔面の部分型NF1と思われる2例を含む3例のCALMと下腿のCALMに対してピコ秒レーザーを照射し、3～7か月間経過を観察した例の臨床記録を参照した。

顔面の色素斑のピコ秒レーザー治療では淡色化が認められ、辺縁不整なものに対する効果が認められた。しかし、照射2～3週間後の比較的早期に現れる点状再発は顔面では一般的に稀であり、面状の再発については、通常照射後1年以上が経過して出現するため、現時点では経過を判定できず、治療効果の最終判定（再発するか否か？）の為にはさらに長期の経過観察が必要と考えられた。

更に追加で再照射することで、今後徐々に淡色化できるかどうか、Qスイッチと同様の治療計画が立てられるか否かについても現時点では不明と考えられた。

一方、ピコ秒レーザーの特徴として、色素斑の辺縁を目立たなくする作用が高い可能性

(刺青治療でも類似した現象あり)が、成書で指摘されている。今回の顔面の特に地図状のCALMについては、辺縁から淡色化がすみ目立たなくなっているように見える。今後、Qスイッチレーザーとの比較も必要であると考えられた。

D. 考察

皮膚のレーザー治療では、クロモフォア(メラニンなど)の波長に対する特異的な吸収特性を利用し、照射時間(パルス幅)とエネルギーも適切に設定すれば、周囲組織の障害は最小限でクロモフォアを含む細胞や組織を直接選択的に破壊できる(選択的光熱融解理論(selective photothermolysis))。

この理論からメラノソームは50ナノ秒程度の熱緩和時間となり、これより短パルスならば熱傷害を最小限でメラニンのみ破壊できるため、ナノ秒QスイッチレーザーがCALMなどのメラニン色素除去に用いられる。

レーザーのパルス幅がQスイッチレーザーより短いピコ秒レーザー機器は4~5年前に実用化された。ピコはナノ(10億分の1)の千分の1(1兆分の1)で、実際には数百ピコ秒照射のため、サブナノ(1ナノより少し短い)秒レーザーと呼ばれることもある。

ナノ秒レーザーの光熱作用(photothermal effect; レーザー光の加熱で生じる効果)に加えて、ピコ秒レーザーでは、光音響作用(photoacoustic effect)も起こる。これは、レーザーが熱に変換されるまでの膨張による振動(波動)によるもので、ピコ秒単位で大きなエネルギーを照射すると、メラニン色素などのクロモフォア粒子内に波動が閉じ込められ(応力封じ込め)高圧となり粒子が破碎される

ピコ秒レーザーは光音響作用が加わりナノ秒レーザーより細かく破碎でき、特異的波長でなくても、低いフルエンスでも効率よく破壊できるとされる。また、ナノ秒レーザーでは組織の熱傷害やクロモフォアの熱変性が貪食の妨げとなるが、ピコ秒レーザーでは傷害や変性なく細かく破碎され、貪食処理も速いので少ない回数で短期間に色素沈着も少なく除去できるという説が主流である。

以上のような理論的背景から、結語でまとめるような臨床所見とともに、CALMに対する効果や新しい効果も期待できる。しかし、ピコ秒レーザーでは、これまでの理論で説明できない未知の現象が生じている可能性や、光音響作用による副作用にも注意すべきとされる。

構造が複雑で高価なピコ秒レーザー機器はメンテナンスやサービスにかかる費用も高いため、コスト面を含めた臨床的有用性についてはまだ検討の余地があると考えられる。

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、ピコ秒レーザー治療と低出力QスイッチNd:YAGレーザーの頻回照射(レーザートニング)がある。

ピコ秒レーザーは至適設定領域が狭いため治療の標準化は難しい状況であるが、国内の数施設で治療症例が蓄積していくものと予想される。

E. 結論

ピコ秒レーザーによるCALMの治療の現状について、最近の文献やレーザー治療を行っている臨床現場からの意見や症例の治療経過をもとに検討し、その有用性や問題点について考察した。

従来のナノ秒Qスイッチレーザーでは満足度の高い治療効果を得られなかった症例(面状再発、境界明瞭化)に対する有用性の有無の確認は、症例を重ねて今後の検討が必要と考えられた。

顔面などの露出部に存在して目立つような多発性の点状色素斑(雀卵斑様色素斑)や、顔面にみられる地図状あるいは境界明瞭な比較的大型の色素斑に対する患者満足度向上につながる治療も期待できる。

幼少期の多発性CALMに対するQスイッチレーザーをピコ秒レーザーに代替してより良い結果を得られるか否かは、さらに現在の問題点を明らかにしてから、今後検討症例を蓄積していく必要がある。

上記のいずれの場合でも、従来Qスイッチレーザー治療では問題が生じており、ピコ秒レーザーが解決の糸口となるかもしれない。

NF1のCALMに対するピコ秒レーザー治療の

効果確認のためには、今後の症例集積と長期経過観察が必要と考えられた。

(参考文献)

- 1) 石井 亜希子、吉田 亜希、岸 晶子、林 伸和：扁平母斑の治療効果に影響する臨床的特徴の検討. *Aesthetic Dermatol*, 2017, in press.
- 2) 王丸陽光, 王丸光一, 清川兼輔：扁平母斑のレーザー治療 *PEPARS*, 111:41-48, 2016.
- 3) 大城貴史, 大城俊夫, 佐々木克己, 他：皮膚のレーザー治療のコツ扁平母斑, *PEPARS*, 7:23-28, 2006.
- 4) Belkin DA, Neckman JP, Jeon H, Friedman P, Geronemus RG : Response to Laser Treatment of Café au Lait Macules Based on Morphologic Features. *JAMA Dermatol*, 153(11):1158-1161, 2017.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表（平成 29 年度）

1. 論文発表

- 1) 古村南夫：しみ，それともあざ？，*日臨皮会誌* 35(1)：16-19, 2018
- 2) 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，倉持 朗，太田有史，古村南夫，今福信一，松尾宗明，筑田博隆，舟崎裕記，齋藤清，佐谷秀行，錦織千佳子：神経線維腫症 1 型（レックリングハウゼン病）診療ガイドライン 2018，*日皮会誌* 128(1)：17-34, 2018

2. 学会発表

- 1) 古村南夫：しみ，それともあざ？，シンポジウム 12【しみ？肝斑？あざ？それとも混在？—どう診断してどう治療しますか？—】，第 33 回日本臨床皮膚科医会総会・臨床学術大会、神戸市，2017 年 4 月 23 日

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

本邦における神経線維腫症1型-特定疾患（指定難病）認定患者-の特徴

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。我々は、これまでに鳥取大学病院を受診したNF1に合併する皮膚病変（D）、中枢神経症状（N）、骨病変（B）の頻度と重症度についてDNB分類に基づいた解析を行った。その結果、最重症のstage 5の患者は約3割であり、その要因として6割の患者がびまん性神経線維腫を合併していることを明らかにした。しかしながら、単一施設からの報告であり、患者数（n=124）は比較的少なかった。そこで今回、医療費助成が行われた治療の必要性の高いNF1の合併症を明らかにするために、厚生労働省に登録されたNF1の臨床個人調査票のデータを用いて全国規模の調査を行うこととした。

2001～2014年までに3,530名の登録があった。解析可能であった患者は3,505名（男性1,595名、女性1,910名；男女比は1:1.2）、平均年齢は38.3歳（0-93歳）であった。家族歴は42.3%に認められた。認定基準であるstage 3以上の患者は2,883名であり、最も症状の重いstage 5は1,911名であった。

各症状別にみるとD4: 975名、N2: 727名、B2: 639名（のべ数）であり、我々の皮膚科領域から報告と比較して、中枢神経症状、骨病変の合併頻度の割合が高かった。

今後はD4、N2、B2症状についてどのような症状が患者の日常生活に影響を与えているかについて、さらに解析をすすめる予定である。

今福信一（福岡大学医学部皮膚科）

A. 研究目的

神経線維腫症1型（NF1）はカフェ・オ・レ斑、神経線維腫という特徴的な皮膚病変を主徴とし、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疾患である。

本邦では1998年からNF1は特定疾患となり、重症の患者は医療費の助成が受けられるようになった。2015年からは指定難病に移行し、現在DNB分類でstage 3以上と認定された患者は難病医療費助成の対象となっている。認定基準に用いられるDNB分類（表1, 2）は皮膚病変（D1-4）、中枢神経症状（N0-2）、骨病変（B0-2）からなるが、本邦での頻度は不明であったため、我々は以前に鳥取大学病院皮膚科を受診した患者124名を対象に解析を行った。その結果、stage 1から5の患者の割合は、それぞれ44.3%、18.6%、2.4%、0.8%、33.9%であった。最重症のstage 5の患者は約3割であったが、その要因として6割の患者に日常生活に支障をおよぼすびまん性神経線維腫を合併していることが分かった。しかしながら、この報告は皮膚科領域からの報告であり、重篤な中枢神経症状や骨病変を合併している患者の割合は少なかった。そこで今回、治療の必要性の高い

NF1の合併症を明らかにするために、厚生労働省に登録されたNF1の臨床個人調査票のデータを用いて全国規模の調査を行うこととした。

B. 研究方法

2001～2014年までに厚生労働省に登録されたNF1の特定疾患個人調査票のデータをもとに解析を行った。患者データは匿名化されており、計3,530名の登録があり、3,505名が解析可能であった（表3）。

（倫理面への配慮）

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

C. 研究結果

都道府県別にみると東京や大阪などの都市部からの登録患者が多かったが、全国から登録が行われていた（表4）。男性1,595名、女性1,910名で男女比は1:1.2、平均年齢は38.3歳（0-93歳）であった。家族歴は42.3%に認められた。患者の内訳はstage 1（174名）、stage 2（448名）、

stage 3 (309名), stage 4 (663名), stage 5 (1,911名)であり, 認定基準である stage 3以上の患者は2,883名であった(表5)。

各症状別にみると重症度の高いD4: 975名, N2: 727名, B2: 639名(のべ数)であり, 我々の皮膚科領域から報告と比較して, 中枢神経症状, 骨病変の合併頻度の割合が高かった。

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。我々の皮膚科領域からの報告では, 日常生活が困難とされる stage 5の患者の割合は3割程度であり, その要因としてびまん性神経線維腫が6割を占めていたが, 今回の全国規模の調査により, 重篤な中枢神経症状あるいは骨病変を合併し, 医療費の助成を受けている患者も相当数存在することが分かった。今後はさらに解析をすすめ, 中枢神経症状における脳腫瘍などの合併頻度や外科的治療を必要とする骨病変の詳細についてさらに解析をすすめ, 治療が必要なNF1の合併症を明らかにする予定である。

E. 結論

NF1の臨床個人調査票の解析により, 医療費助成の必要な重篤な合併症をもつ患者の割合が明らかになった。NF1患者のQOLに影響を及ぼす要因についてさらに詳細な解析を行う必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Koga M, Yoshida Y, Imafuku S.: Prevalence of obesity in Japanese individuals with neurofibromatosis 1. Fukuoka. Acta. Med. 108(4): 139-144, 2017
2. Ehara Y, Yamamoto O, Kosaki K, Yoshida Y.: Clinical severity in Japanese patients with neurofibromatosis 1 based on DNB classification. J Dermatol 44(11): 1262-1267, 2017
3. Ehara Y, Yamamoto O, Kosaki K, Yoshida Y.: Natural course and characteristics of cutaneous neurofibromas in neurofibromatosis 1. J Dermatol 45(1): 53-57, 2018
4. Koga M, Yoshida Y, Imafuku S.: Clinical characteristics of the halo phenomenon in infants with neurofibromatosis 1: A case series. Acta. Derm. Venereol. 98(1): 153-154, 2018

5. 吉田雄一, 倉持 朗, 太田有史, 他. 神経線維腫症1型(レックリングハウゼン病)診療ガイドライン2018. 日皮会誌 128(1): 17-34, 2018

6. Yoshida Y, Ehara Y, Kosaki K, Yamamoto O.: Large number of cutaneous neurofibromas beyond age-appropriate incidence in a patient with a large deletion of *NF1*. J Dermatol 45(3): 363-364, 2018

2. 学会発表

1. 江原由布子, 吉田雄一, 山元 修.
過去9年間に当科で経験した神経線維腫症1型の患者の特徴.
第80回日本皮膚科学会東京支部学術大会
2月11日 2017年 横浜
2. 吉田雄一, 江原由布子, 山元 修.
神経線維腫症1型(NF1)における全身の皮膚神経線維腫の推計法.
第466回日本皮膚科学会大阪地方会
3月11日 2018年 大阪

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

小児期神経線維腫症1型のWeb登録システムの開発に関する研究

研究分担者 松尾 宗明 佐賀大学医学部小児科教授

研究要旨

UMINのインターネット医学研究データセンター（INDICE）を利用して、新診断基準と参考所見をもとにしたNF1のWeb登録システムを作成した。登録対象は新診断基準を満たす15歳以下のNF1患者または1項目のみを満たす疑い患者で、本人あるいは代諾者より文書で同意が得られた者を登録の対象とする。調査項目は、登録患者数、年齢分布、確定診断年齢、症状の年齢別発現率、患者の知的レベル、ADHD、自閉スペクトラム症、頭痛、偏頭痛の有無、合併症の出現時期、発現率、年齢別の疑い症例の割合である。

別に新ガイドラインと患者登録方法を紹介するホームページを作成した。今後新ガイドラインの周知とレジストリの構築を行っていく。

A. 研究目的

神経線維腫症 1 型(NF1)の臨床症状の重症度にはかなりの幅があり、皮膚所見のみの症例から重度の合併症を有する症例までさまざまである。また、小児早期の段階では従来の診断基準を満たさない症例も一定数存在することが知られている。NF1 はわが国では、一定の重症度を満たす患者のみが、登録対象となっているため NF1 患者全体における合併症の実態については不明である。我が国での NF1 患者の合併症の頻度や好発年齢を明らかにすることは、今後の診療ガイドラインの作成の資料としても重要である。

今回我々は、小児 NF1 患者の診断および合併症の実態を明らかにする目的で、新たな診断基準である NF1 診断基準 2017 による Web 登録システムを用いた調査研究を行うこととした。

B. 研究方法

UMIN のインターネット医学研究データセンター（INDICE）を利用して、新診断基準と参考所見をもとにした NF1 の Web 登録システムを作成した。登録対象は新診断基準を満たす 15 歳以下の NF1 患者または 1 項目のみを満たす疑い患者で、本人あるいは代諾者より文書で同意が得られた者を登録の対象とする。調査項目は、登録患者数、年齢分布、確定診断年齢、症状の年齢別発現率、患者の知的レベル、ADHD、自閉スペクトラム症、頭痛、偏頭痛の有無、合併症の出現時期、発現率、年齢別の疑い症例の割合である。

（倫理面への配慮）

研究計画については、佐賀大学臨床研究倫理委員会の承認を受けた。登録に関しては、患者また

は代諾者の文書による同意を得て行い、個人を特定できるような情報に関しては登録しない。

C. 研究結果

INDICE で NF1 患者登録のためのホームページを作成した。

1. 患者登録ホームページ画面

メニュー	
症例登録	新規症例登録は、このメニューより行います
登録症例一覧	(1) 現在までに登録された症例一覧 (2) 登録症例の参照・更新・経過記録 (3) 登録データのダウンロード
同意書	患者説明同意書のダウンロード
お問い合わせ	動作環境・問い合わせ先

※ご入力が完了しましたら最下部の「次へ進む」から、内容をご確認の上「登録する」を押下してください。

患者情報	
症例登録番号	登録ID
施設名 佐賀大学	症例登録日 西暦2017/12/03
生年月日	性別
同意文書取得日	家業内に同居
ハッシュ値	ハッシュ値計算ツール
転院症例	
臨床所見	

2	神経線維腫 (皮膚の神経線維腫、神経の神経線維腫)	<input type="radio"/> 2個以上 <input type="radio"/> 1個 <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 不明
3	びまん性神経線維腫	<input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 不明
4	腋窩あるいは鼠径部の雀斑様色素斑 (freckling)	<input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし
5	MR I 検査	<input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし 「あり」の場合、以下を入力して下さい↓
	視神経腫 (optic glioma)	<input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 不明 <input type="button" value="clear"/>
	Unidentified bright object (UBO)	<input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 不明 <input type="button" value="clear"/>
	脳脊髄腫 (視神経線維以外)	<input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 不明 <input type="button" value="clear"/>
6	虹彩小結節 (Lisch nodule)	<input type="radio"/> 2個以上 <input type="radio"/> 1個 <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 不明
7	特徴的な骨病変の存在	<input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 不明 「あり」の場合⇒ (詳細) <input type="text"/>
8	大型の褐色斑	<input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="button" value="clear"/>

9	有毛性褐色斑	<input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="button" value="clear"/>											
10	若年性黄色肉芽腫	<input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 不明 <input type="button" value="clear"/>											
11	斑血母斑	<input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 不明 <input type="button" value="clear"/>											
12	消化管間質腫瘍 (Gastrointestinal stromal tumor, GIST)	<input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="button" value="clear"/>											
13	視神経腫	<input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="button" value="clear"/> 「あり」の場合⇒ (発症年齢) <input type="text"/> 歳											
14	悪性末梢神経鞘腫瘍	<input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 不明 「あり」の場合⇒ (発症年齢) <input type="text"/> 歳											
15	発症指数、知能指数	<input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 不明 <input type="button" value="clear"/> ※検査を行った際は、以下を入力をお願いします											
		<table border="1"> <thead> <tr> <th>対象</th> <th>検査方法</th> <th>結果</th> <th>時期</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td><input type="text"/> [その他]の場合⇒ <input type="text"/></td> <td><input type="text"/></td> <td><input type="text"/></td> </tr> <tr> <td>2</td> <td><input type="text"/> [その他]の場合⇒ <input type="text"/></td> <td><input type="text"/></td> <td><input type="text"/></td> </tr> </tbody> </table>	対象	検査方法	結果	時期	1	<input type="text"/> [その他]の場合⇒ <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	2	<input type="text"/> [その他]の場合⇒ <input type="text"/>	<input type="text"/>
対象	検査方法	結果	時期										
1	<input type="text"/> [その他]の場合⇒ <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>										
2	<input type="text"/> [その他]の場合⇒ <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>										

16	限局性学習症 (DSM-5)	<input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 不明 <input type="button" value="clear"/> 「あり」の場合⇒ (詳細) <input type="text"/>
17	注意欠如多動症 (DSM-5)	ADHD-RSスコア 不注意 <input type="text"/> 点 多動/衝動 <input type="text"/> 点 現在 <input type="text"/> 点 学校 <input type="text"/> 点
18	自閉スペクトラム症 (DSM-5)	PARSスコア 幼完期ピーク <input type="text"/> 点 現在 <input type="text"/> 点 SRS-2スコア <input type="text"/> 点
19	頭痛	<input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 不明 <input type="button" value="clear"/> 「あり」の場合、以下を入力して下さい↓ 持続時間 <input type="radio"/> 2時間以上 <input type="radio"/> 2時間未満 <input type="button" value="clear"/> 症状 <input type="checkbox"/> 片側性 <input type="checkbox"/> 拍動性 <input type="checkbox"/> 中等度以上の痛み <input type="checkbox"/> 日常的動作での増悪 <input type="checkbox"/> 不明 <input type="checkbox"/> 悪心または嘔吐 発作中症状 <input type="checkbox"/> 音過敏または光過敏 <input type="checkbox"/> 不明 結果 <input type="button" value="自動表示"/>

20	てんかん	<input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="button" value="clear"/> 「あり」の場合⇒ (発作型) <input type="text"/>
21	脳血管障害	<input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="button" value="clear"/> 「あり」の場合⇒ (脳もやもや病) <input type="text"/>
22	高血圧	<input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="button" value="clear"/>
23	その他の合併症	<input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="button" value="clear"/> 「あり」の場合⇒ (症状) <input type="text"/>
24	NF1遺伝子異常	<input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 不明 <input type="button" value="clear"/> 「あり」の場合⇒ (遺伝子型) <input type="text"/>
25	診断	<input type="button" value="自動表示"/> (確定年齢) <input type="button" value="自動表示"/> 歳
入力状況		
26	現況を選択してください	<input type="radio"/> 仮入力 <input type="radio"/> 入力完了

2. 診療ガイドライン、患者登録システム紹介ホームページ画面 トップページ

ガイドライン紹介ページ

症状	合併率	出現時期	経過
カフェ・オレシム	95%	出生時	患者群
皮膚の神経線維腫	95%	患者群	患者群
神経の神経線維腫	20%	患者群	患者群
視神経神経線維腫	10%	患者群	患者群

The page also includes a 'ホーム' (Home) button and a '最新情報センター' (Latest Information Center) link."/>

患者登録紹介ページ

D. 考察

今後、ホームページを通して一般臨床医に対して新診断基準とガイドラインの紹介、周知を図ると同時に患者レジストリの構築のための診療医師登録を行っていく。できるだけ多くの診療医登

録を行うことが、患者レジストリ数を増やすうえでの鍵になる。

E. 結論

小児期神経線維腫症 1 型の Web 登録システムとガイドライン紹介のためのホームページを作成した。患者レジストリを構築することにより、プロスペクティブな小児期の NF1 全体像の把握を行っていきたい。

G. 研究発表

1. 論文発表

Hirabaru, K., Matsuo M. Neurological co-morbidity in children with neurofibromatosis type 1. *Pediatr Int.* 2017. doi: 10.1111/ped.13388

2. 学会発表

松尾宗明、平原恵子 神経線維腫症 1 型の中枢神経合併症 共同研究支援委員会主催セミナー 第 59 回日本小児神経学会総会 大阪。2017.6.15. 脳と発達 49; S207, 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

神経線維腫症I型（NF1）患者の骨代謝に関する研究-骨折リスクとの関連性-

研究分担者 舟崎 裕記 東京慈恵会医科大学整形外科 准教授

研究要旨

神経線維腫症I型（NF1）患者35例を対象に骨密度、骨代謝マーカー、骨質マーカーと骨折既往との関連性について調査した。その結果、四肢長管骨の骨折の既往は、外傷性1例、病的4例の計5例に認められた。この5例の骨密度は、骨粗鬆症であったものは1例、骨減少症が3例であった。一方、骨質劣化マーカーであるペントシジンの異常高値を示したものが5例中4例あった。本疾患における骨質劣化は骨密度低下と独立して存在し、骨折、とくに病的骨折に大きく影響を与える可能性が示唆された。

A. 研究目的

近年、NF1患者では骨密度（BMD）の低下例が多く^{1,3)}、骨折リスクが増大するといった報告が散見される^{3,6)}。しかし、これらの報告ではBMDと骨折リスクとの明らかな相関は見いだせていない。骨質は骨強度の約30%を占める重要な因子となっており、骨密度低下と骨質劣化の組み合わせにより、骨折リスクも大きく異なることが明らかとなっている^{7,8)}。そこで、本症患者における骨折要因には骨密度（BMD）低下のみならず骨質劣化も関与するという仮説を立て、NF1患者に対して四肢長管骨の骨折既往を調査し、BMD、骨代謝マーカー、骨質マーカーとの関連性について検討した。

B. 研究方法

対象は男性14例、女性21例の計35例であった。調査時年齢は21～83歳、平均47歳であった。骨に関する既往歴は21例にあったが、脊柱変形が19例、下腿偽関節が2例であった。また、5例に対しては調査時に骨粗鬆症に対する治療（投薬）が行われていた。患者の同意を得て採血を行い、次の各項目を測定した。1. 血液生化学（RBC, Hb, WBC, Ht, PLT, ALT, AST, ALP, TP, Alb, Cr, Ca, IP）2. 骨代謝マーカー（BAP, OC:骨形成マーカー、TRAP5b:骨吸収マーカー）3. 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）4. 骨密度（BMD）:DEXA法により腰椎（L2-4）を対象とした。5. 骨折の既往を診療録をもとに調査した。明らかな外傷によるものを外傷性、ないものを病的骨折とした。骨折の既往群とない群でBMD、各マーカーとの相関を検討した。なお、本研究はヘルシンキ宣言に則り、十分な倫理的配慮のもと施行した。

C. 研究結果

全症例では、血液生化学的所見で異常はなかった。骨代謝マーカーは、BAPの異常高値、低値をそれぞれ1例、TRAP5bの異常高値を4例に認めた。BMDは0.492～1.223、平均0.997であった。また、Pentの異常高値を示したものは13例あった。

骨折の既往歴があるものは5例であった。このうち、外傷性の肩関節脱臼骨折が1例、その他の4例はいずれも神経線維腫による骨の脆弱部位に発生した病的骨折であり、部位は肋骨、肩甲骨、下腿骨、大腿骨であった。この5例のBMDは0.844～1.027であり、T scoreは-2.5以下の骨粗鬆症であったものが1例、-2.5～-1.0の骨減少症が3例であった。一方、5例中4例では骨質劣化マーカーであるPentが異常高値を示していた。骨折群5例と他の非骨折群30例との比較では、平均年齢は骨折群56歳、非骨折群45歳、BMDはそれぞれ0.933、1.025、Pentはそれぞれ0.0567、0.0430であり、骨折群の方が非骨折群に比べて年齢は高く、BMDは低値で、Pentが高値であったが、統計学的有意差はなかった。

D. 考察

Tuckerらは、72例（平均年齢42歳）を対象としてBMDや各骨代謝マーカーについて調査したところ、骨粗鬆症は19%、骨減少症も含めると50%に存在し、また、24例、41例の骨折の既往があったと報告した。さらに骨代謝マーカーの異常も観察されるものが多かったが、骨折とBMD、骨代謝マーカーとの相関はなかったとした⁹⁾。また、Heervaらは、フィンランドにおける460例のNF1患者を対象として骨折の既往を年代別に調査したところ、40歳までは有意差はなかったが、それ以後の年齢ではNF1患者の方がコントロール群に比べて骨折の既往は5.2倍であったと報告した

5) このように NF1 では BMD 低下例、骨折既往例が多いが、骨折と BMD との相関はなかったとされている。これを説明する要因として骨質の関与が考えられる。すなわち、骨脆弱化には、骨密度のみならず、骨質が重要な因子となっており、骨密度が正常であっても骨質の劣化があれば、骨折リスクは 1.5 倍となり、骨密度が低いものでは、骨質劣化がない場合のそれは 3.6 倍に対し、骨質劣化があれば 7.2 倍まで増大することが明らかとなっている^{7,8)}。そこで、今回は、骨折に関連する因子として BMD、骨代謝マーカーのみならず骨質マーカーも加えて研究を行った。その結果、骨折既往は 5 例に認め、そのうち病的骨折が 4 例であった。5 例のうち、骨粗鬆症であったものは 1 例であったが、骨質低下は 4 例に認めた。この 5 例は他の 30 例に比べて高年齢、低 BMD、高 Pent 値であったが、有意差は認めなかった。以上の結果から、本症に伴う病的骨折には骨質劣化が大きく関与している可能性が示唆された。

今回の研究の限界として、骨折の既往を診療録から検索しているため、非外傷性の椎体の圧迫骨折が含まれていないことが挙げられる。椎体の圧迫骨折は骨粗鬆症に多く合併する骨折であるが、非外傷性の場合には経時的な単純 X 線像による評価が必要である。今後も本症における骨密度、骨質低下の頻度、さらに外傷性と非外傷性それぞれの骨折とこれらの相関について前向き研究が必要である。

E. 結論

本症患者の四肢の骨折既往の頻度は多くはなかったが、神経線維腫近傍の病的骨折の発症には骨質劣化の関与が強く示唆された。

F. 文献

- 1) Lammert M, et al.: Decreased bone mineral density in patients with neurofibromatosis 1. *Osteoporos Int.* 2005;16:1161-1166.
- 2) Stevenson DA, et al.: Bone mineral density in children and adolescents with neurofibromatosis type 1. *J.Pediatr.* 2007;150:83-88.
- 3) Poyrazoglu HG et al.: Bone mineral density and bone metabolic markers' status in children with neurofibromatosis type 1. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2017; 30: 175-180.
- 4) Pierri NB, et al.: Generalized metabolic bone disease in neurofibromatosis type I. *Molecular Genetics and Metabolism* 2008; 94:105-111.
- 5) Heervä E, et al.: A controlled register-based study of 460 neurofibromatosis 1 patients: increased fracture risk in children and adults over 41 years of age. *J Bone Miner Res.* 2012; 27: 2333-2337.
- 6) Tucker T et al.: Bone health and fracture rate in individuals with neurofibromatosis 1 (NF1). *J Med Genet* 2009, 46:259-265.

7) Saito M, et al.: Collagen cross-links as a determinant of bone quality: a possible explanation for bone fragility in aging, osteoporosis, and diabetes mellitus. *Osteoporosis Int.* 2010;21:195-214.

8) Shiraki M, et al.: The synergistic effect of bone mineral density and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphism (C677T) on fractures. *J Bone Miner Metab.* 2008; 26:595- 602.

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

神経線維腫症1型（NF1）患児にみられるhalo現象の臨床的特徴について ～症例集積研究～

研究分担者 今福信一 福岡大学医学部皮膚科
研究協力者 古賀文二 福岡大学医学部皮膚科

研究要旨

神経線維腫症1型（NF1）では、新生児～2歳頃までに腰背部を含む全身にカフェオレ斑（CAM）がみられるが、その他の臨床的特徴が乳幼児期に出現することは少なく診断が難しい場合がある。そのためこの時期にみられる皮膚所見の特徴を明らかにすることは、臨床上、重要である。蒙古斑（MS）と呼ばれる dermal melanocytosis は、アジア人の腰背部に先天性にみられ、加齢とともに消退する特徴を持つ。そのためアジア人の NF1 乳幼児の腰背部は、CAM と MS が重なり合う際に CAM の周囲に halo 現象と呼ばれる特徴的な無色素領域が観察されることが知られているが、詳細については、ほとんど明らかにされていない。今回、我々は CAM と MS が重なり合う所見をもつ 24 例の NF1 乳幼児を対象に患者集積研究を行った。結果、halo 現象がみられた症例は 24 例中 21 例（87.5%）であった。重なり合うすべての CAM が halo を示したのは 10 例（41.6%）、halo ありとなしの CAM が混在していたのが 11 例（45.8%）であった。3 例（12.5%）では CAM の周囲に明らかな halo 形成はなかった。また混在例を観察すると、halo 現象を示した CAM の方が、示さなかった CAM よりも 11 例中 9 例で全体の色調が明るく、CAM の辺縁に虫食い状の変化が見られた。今回の研究結果より、halo 現象は NF1 患児において高頻度に観察されるが、必ずしも生じるものではないことがわかった。

A. 研究目的

NF1 は新生児期～幼児期には色素斑の合併がみられるが、それ以外の臨床的特徴が少なく診断が難しい場合がある。そのためより多くの臨床的特徴を正確に認識することは重要である。NF1 においてカフェオレ斑（CAM）が、生後まもなくよりみられることはよく知られており、それらは腰部を含めた躯幹四肢に多発する。また蒙古斑（MS）と呼ばれる congenital dermal melanocytosis は、NF1 患者に限らず主にアジア人の腰背部に先天性にみられ（11.4%～65.9%）加齢とともにほとんどが消退する特徴を持つ。そのためアジア人の乳幼児 NF1 患者には、腰部に CAM と蒙古斑が重なり合う状態でみられることもあり、その際に CAM の周囲に halo と呼ばれる特徴的な無色素領域がしばしば観察されることがよく知られている。しかしながら、現在までこの所見がアジア人の NF1 患者に、どの程度の診断的意義があるかは不明である。今回の研究では NF1 患児の多数例を集積し検討する。

B. 研究方法

本研究は、後ろ向き患者集積研究（case series）である。対象は、2005年4月～2016年4月まで

に福岡大皮膚科、鳥取大学皮膚科を受診した NF1 の乳幼児で、受診時にカフェオレ斑（5mm 以上）が全身に 6 個以上あり、かつその中の最低 1 つが腰背部に MS と CAM が重なって混在していた症例を抽出した。NF1 の確定診断には、遺伝子検査で変異が確認された、もしくは研究を開始する 2017 年 3 月までに National Institutes of Health の criteria を満たしていることと定義した。撮影した臨床写真を用いて halo の有無や個数などを目視で解析した。またカルテより性別、写真撮影した時期（月齢）を抽出した。また halo を示す CAM の特徴を検討するため、同一症例の中で halo がみられた CAM とみられなかった CAM が混在する症例を抽出し以下の検討を行った。1 枚の写真の中で、それぞれの CAM の輝度を算出し、すべての MS と重なり合う CAM を数値化した。輝度の算出には photoshop を用いた。数値が高ければ高いほど輝度が高い、すなわち正常皮膚色に近いことを示し、数値が低ければ低いほど輝度が低い、すなわち濃い色素斑であることを示す。同一症例で多数見られた場合は、平均値を算出し、その後 halo を示した CAM と halo を示さなかった CAM の 2 群で統計学的に検討を行った。（Student's t test）。 $p < 0.05$ を有意とした。

(倫理面への配慮)

本研究を遂行するにあたって福岡大学、鳥取大学のそれぞれの倫理審査委員会の承認を得た。

C. 研究結果

NF1 と診断され、かつ CAM と MS が混在する色素斑が見られたのは全部で 24 例 (男児 9 例、女児 15 例) であった。また遺伝子検査で NF1 の遺伝子変異がみられた例は 5 例中 4 例であった。月齢は 0 ヶ月から 91 ヶ月で、写真撮影時の平均月齢は、19 ヶ月 (中央値 7 ヶ月) であった。24 例中、halo がみられた症例は 21 例 (87.5%) であった。その中で重なるすべての CAM が halo を示したのは 10 例 (41.6%) であった。同一個体内に halo ありとなしの混在がみられる例が 11 例 (45.8%) であった。24 例中 3 例 (12.5%) では CAM の周囲に明らかな halo 形成は確認できなかった。これら halo なしの症例は、すべて重なる CAM の数が 1 個であった。また混在例 11 例について以下の追加検討を行った。同一個体内で halo がみられた CAMs の平均輝度と halo がみられなかった CAMs の平均輝度を算出した結果、11 例中 9 例で halo がみられた群のほうが高かった。しかしながら統計学的には $p=0.44$ と有意差はみられなかった。

D. 考察

NF1 患者において MS 中の CAM の周囲に halo と呼ばれる無色素領域が生じる現象は、以前より成書にも記載があり、有名な現象である。しかしながらこの現象が NF1 に疾患特異性があるのか、どの程度の頻度で形成されるのかなど、詳細については不明で、現在まで疫学的な研究報告はない。本研究は、渉猟する限り初めての halo 現象を示した CAM についての疫学研究である。

結果、2 施設で 24 例が抽出できた。大多数の 21 例 (87.5%) で halo が観察された。halo がみられた症例群の中でも、重なり合う部分のすべてに halo が形成された例は 10 例 (41.6%) のみで、同一個体内に halo ありとなしの CAM が混在する例が 11 例 (45.8%) でみられた。この混在例の存在から、NF1 患者に発生する CAM の中には halo を呈さない CAM が存在しうることが分かった。そのため、NF1 患者であっても偶発的に halo を示さない症例があることも推測される。実際に、臨床的に NF1 の確実例であるにも関わらず、今回の研究の中で halo 形成がなかった症例が 3 例 (12.5%) であった。そして、これらの症例に共通することは、重なり合う CAM の個数がわずかに 1 個であった。そのため、この halo 形成がなかった症例は、偶発的に形成されなかった可能性が高い。逆に重なり合う CAM が 2 箇所以上あれば、すべて halo を形成していることから、重なり合う CAM が少数の場合には、halo がみられない症例でも NF1 を否定

することはできないと考えられた。

Halo を形成する病態については、Halo を示す境界部では真皮 Melanocyte の dopa reaction が低下していたり、CAM の範囲では真皮 Melanocyte の数が減少していることが報告されている。これらの報告より CAM と MS が競合して、melanocyte を阻害している可能性が示唆されている。しかしながら炎症細胞などの存在はほとんどなく、いわゆる Sutton 母斑のような免疫学的機序ではない可能性が高いと考えられている。本研究結果からは、halo を呈した CAM に対して MS 側より何らかの機序が働いて薄くなっているかは統計学的に有意差はなかったが、輝度に差がある症例も多く両者の間に何らかの機序が働き MS 全体に影響を及ぼしていると推測する。今後さらに多数例が集積され検討されることを期待したい。

E. 結論

本研究を通して 2 つのことが分かった。1 つは、CAM の周囲に生じる halo は、NF1 患者で高頻度に見られるが、halo を呈さない CAM もあること。重なる CAM が少数であれば halo を示さない NF1 症例が存在すること。もう 1 つは、halo を呈する CAM の多くは、周囲の halo を呈さない CAM と比べて色調が薄い例が多いこと。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

Koga M, Yoshida Y, Imafuku S. : Clinical Characteristics of the Halo Phenomenon in Infants with Neurofibromatosis 1: A Case Series. Acta Derm Venereol. 98(1): 153-154, 2018

2. 発表

古賀文二、吉田雄一、今福信一：神経線維腫症 1 型 (NF1) 患児にみられる halo 現象の臨床的特徴について ~症例集積研究~. 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 班会議 (11 月 24 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 型に対する治療体制の構築

分担研究者 齋藤 清 福島県立医科大学脳神経外科主任教授

研究要旨

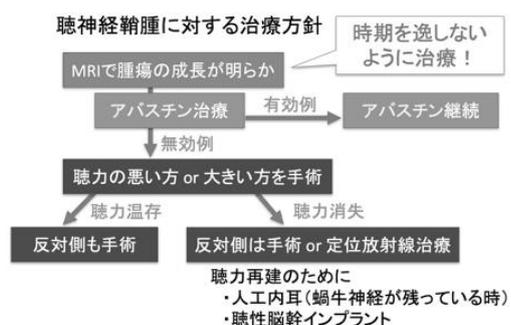
神経線維腫症 2 型 (NF2) の治療は難しく、NF2 患者が専門医を受診できる体制を全国で確立する必要がある。そこで全国の脳神経外科基幹および連携施設 (約 850) に、NF2 治療経験数、治療内容、治療専門病院登録可否などについてアンケート調査を行う。福島県立医科大学における倫理委員会の承認を得て、日本脳神経外科学会に研究申請を行った。この承認が得られれば送付先リストを入手してアンケートを送付する。また、昨年度に引き続き患者会での説明を行い治療指針の普及に努めた。治療指針に記載した bevacizumab 治療による腫瘍成長抑制については、福島県立医科大学臨床研究センターの協力のもと医師主導治験のプロトコルを作成し、PMDA の事前面談を実施した。来年度の実施を目指している。また、NF2 患者の失われた聴覚を再建することも重要な課題である。今年度は人工内耳による聴覚再建と聴性脳幹インプラントによる聴覚再建 (倫理委員会の承認済みで、本年度に未承認新規高度医療機器使用と高難度新規医療技術実施の許可を得た) の NF2 例を経験した。人工内耳による聴覚再建は 30 歳代男性。聴力は右消失、左高度難聴。両側聴神経鞘腫を認めるが、腫瘍摘出よりも聴覚の再建を希望された。左に人工内耳を挿入し、有効聴力が回復した。聴性脳幹インプラントによる聴覚再建は 40 歳代女性。右聴神経鞘腫摘出後に右聴力消失。左は有効聴力があり経過観察していたが、左聴神経鞘腫が増大して聴力も低下した。左聴神経鞘腫を全摘出し蝸牛神経の温存を目指したが温存できず。本人および家族と十分に相談して承諾を得て、自由診療による聴性脳幹インプラント挿入術を行った。術後 6 週間目から音入れ訓練を続けている。現在、読唇術を併用すれば会話が可能まで聴覚は再建された。

藤井正純 福島県立医科大学脳神経外科准教授
佐久間潤 福島県立医科大学脳神経外科教授

A. 研究目的

昨年度までに患者会および関連学会専門医と協議して「時期を逸しないように治療する」よう治療指針を改定した。神経線維腫症 2 型 (NF2) の治療は難しく、NF2 患者が専門医を受診できる体制を全国で確立する必要がある。そこで全国脳神経外科施設にアンケート調査を行い、治療の実情を中核病院の専門医による検討会で解析して、全国の治療体制を構築する。この結果を公開することにより、NF2 患者が全国どこでも専門病院を受診できるようにしたい。

治療方針の提案



また、昨年度に引き続き患者会での説明を行い

治療指針の普及に努める。治療指針に記載している bevacizumab (アバスタチン) 治療および聴覚の再建について、bevacizumab 治療の医師主導治験については準備を進め、聴覚の再建については適応症例があれば実施する。

B. 研究方法

全国の脳神経外科基幹および連携施設 (約 850) に、NF2 治療経験数、治療内容、治療専門病院登録可否などについてアンケート調査を行う。福島県立医科大学の倫理委員会の承認を得て日本脳神経外科学会に研究申請を行い、その承認の後に基幹および連携施設のリストを入手して、アンケートを送付する。

bevacizumab 治療の医師主導治験については、学内の臨床研究支援を得てプロトコルを作成し、PMDA の事前面談を行い、実施に向けて準備を進める。

聴覚再建のうち聴性脳幹インプラントについては、すでに倫理委員会の承認は得ている。新たに未承認新規高度医療機器使用申請と高難度新規医療技術実施申請を行い、承認の後に適応症例に実施する。

(倫理面への配慮)

・神経線維腫症 2 型治療についてのアンケート調査: 一般倫理委員会許可 (整理番号: 一般 29320)

・聴性脳幹インプラントによる神経線維腫症 2 型患者の聴覚再建：臨床研究審査委員会許可（整理番号：1321）

聴性脳幹インプラントに係る未承認新規高度医療機器使用申請：適当と受理

聴性脳幹インプラントによる神経線維腫症 2 型患者の聴力再建に係る高難度新規医療技術実施申請：適当と受理

C. 研究結果

C-1. NF2 治療についてのアンケート調査

結果を検討するために中核施設は選定済みである。また福島県立医科大学における倫理委員会の承認を得た。倫理委員会の規定変更などで時間を要したため、現在日本脳神経外科学会の研究申請中である。承認が得られ送付先リストを入手すれば、直ちにアンケート送付を行う予定である。

C-2. bevacizumab 治療の医師主導治験

福島県立医科大学臨床研究センターの協力のもとプロトコルを作成し、2017 年 12 月 19 日に PMDA 薬事戦略相談個別面談、さらに 2018 年 2 月 26 日に RS 相談事前面談を実施した。指摘を受け、対面助言への準備を行っている。

C-3. NF2 患者の聴覚再建

a. 人工内耳による聴覚再建

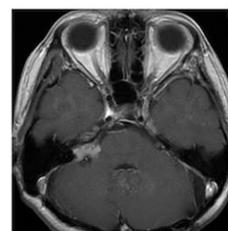
30 歳代男性。聴力は右消失、左高度難聴。両側聴神経鞘腫を認めるが、腫瘍摘出よりも聴覚の再建を希望された。左に人工内耳を挿入し、有効聴力が回復した。

b. 聴性脳幹インプラントによる聴覚再建

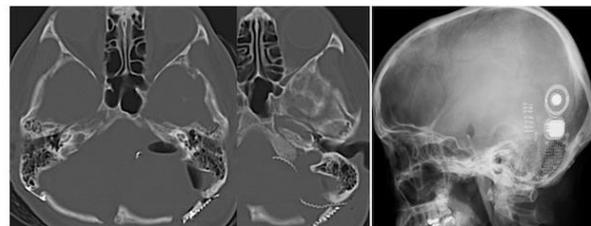
40 歳代女性。右聴神経鞘腫摘出後に右聴力消失。左は有効聴力があり経過観察していたが、左聴神経鞘腫が増大して聴力も低下した。左聴神経鞘腫を全摘出し蝸牛神経の温存を目指したが温存できず。本人および家族と十分に相談し治療の承諾を得て、自由診療による聴性脳幹インプラント挿入術を行った。術後 6 週間目から音入れ訓練を続けている。現在、読唇術を併用すれば会話が可能まで聴覚は再建された。



左聴神経鞘腫摘出前



左聴神経鞘腫摘出後



聴性脳幹インプラント挿入後

D. 考察

治療指針を改定したが、治療が遅れるために適切な時期に十分な治療を受けることができない患者も多く、NF2 予後は今でも不良である。患者からも、受診すべき病院が分からないとの声が多い。全国治療体制が構築されれば、患者不安を軽減し、治療集約と成績向上および QOL 改善に資するとともに、新しい治療開発の基盤となることが期待できる。

bevacizumab 点滴治療（5mg/kg を 2 週間間隔で 4 回）により、約半数の患者で腫瘍が 20% 以上縮小し、有効聴力が残っている場合には聴力も改善することが報告されている。我々の臨床研究でも腫瘍縮小効果が確認された。数年来患者会から強く要望されていたが、福島県立医科大学における医師主導治験を実施するための臨床研究センターサポート体制が整ったため、準備を開始した。来年度には実施することを目指している。

多くの NF2 患者は、腫瘍の増大または腫瘍に対する治療のために両側の聴力が消失する。聴力消失が患者の QOL 悪化に最も関連していることがわかっており、聴覚再建は重要な課題である。人工内耳による聴覚再建は、蝸牛神経が残っている（プロモントリーテストが陽性）場合には有効な方法であり、保険診療が可能である。ただし、腫瘍が増大して蝸牛神経機能が失われれば効果は失われる。我々の経験した患者も有効聴力が回復したが聴神経鞘腫は摘出しておらず、何れ人工内耳で回復した聴覚は失われると考えている。

一方、聴性脳幹インプラントによる聴覚再建は、聴神経鞘腫を摘出して蝸牛神経機能が消失した後でも、脳幹の蝸牛神経核が温存されていれば実施することができる。自由診療で 400 万円程度が必要であるが、福島県立医科大学では倫理委員会の承認を得ていたため、今回の NF2 患者に対する未承認新規高度医療機器および高難度新規医療

技術評価委員会の承認を得て実施した。読唇術を併用して会話が可能となり、患者の満足度も高い。これについても、できれば保険収載を目指したいと考えている。

E. 結論

治療指針を改定したが、治療が遅れ不十分な治療に終わる患者が多く、NF2 予後は今でも不良である。患者からも、受診すべき病院が分からないとの声が多い。全国治療体制が構築されれば、患者不安を軽減し、治療集約と成績向上及び QOL 改善に資するとともに、新しい治療開発の基盤となることが期待できる。

F. 研究発表

1. 論文発表

Iwatate K, Yokoo T, Iwatate E, Ichikawa M, Sato T, Fujii M, Sakuma J, Saito K: Population characteristics and progressive disability in neurofibromatosis type 2. *World Neurosurg* 106:653-660, 2017.

Bakhit MS, Fujii M, Jinguji S, Sato T, Sakuma J, Saito K: Jugular foramen collision tumor (schwannoma and plasma cell pseudotumor), a probable IgG4-related disease. *World Neurosurg* 102: 694.e9-694.e13, 2017

岩楯兼尚, 山田昌幸, 織田恵子, 岸田悠吾, 古川佑哉, Mudathir Bakhit, 神宮字伸哉, 市川優寛, 佐藤 拓, 藤井正純, 佐久間潤, 齋藤 清: 福島県立医科大学における NF1 治療に対する取り組み. *日本レクリングハウゼン病学会雑誌* 8:25-27, 2017

2. 学会発表

Iwatate K, Yokoo T, Iwatate E, Ichikawa M, Hiruta R, Sato T, Fujii M, Sakuma J, Saito K: Population characteristics and progressive disability in neurofibromatosis type2 in Japan. *North American Skull Base Society 27th Annual Meeting, New Orleans, USA, 3/3-5, 2017*

藤井正純, 齋藤 清: 神経線維腫症 2 型に対する治療指針改定と最適な治療. 2017 年度神経線維腫症 2 型医療講演会&患者交流会, 東京, 11/18, 2017

齋藤 清, 藤井正純, 岩楯兼尚ら: 神経線維腫症 2 型に対する治療: 最適な治療は何か? 第 26 回日本聴神経腫瘍研究会, 東京, 5/27, 2017

齋藤 清, 岩味健一郎, 山田昌幸ら: 頭蓋内から頸部に及ぶ NF1 に伴う巨大神経線維腫摘出後に C1C2 回施脱臼を合併した小児例. 第 33 回白馬脳神経外科セミナー, 苗場, 2/9-11, 2017

岩楯兼尚, 藤井正純, 齋藤 清ら: 頸静脈孔神経鞘腫に対する Endoscope-assisted retrosigmoid approach の有用性. 第 31 回日本微小脳神経外科解剖研究会, 東京, 4/22, 2017

蛭田 亮, 藤井正純, 齋藤 清ら: 著明な腫瘍内リンパ球浸潤を伴い、IgG4 関連疾患の併存が疑われた頸静脈孔神経鞘腫の 1 例. 第 35 回日本脳腫瘍病理学会, 宇都宮, 5/19-20, 2017

蛭田 亮, 佐久間潤, 藤井正純, 齋藤 清ら: 聴性脳幹インプラント (ABI) の施行経験. 第 81 回福島脳神経外科談話会, 福島, 10/21, 2017

G. 知的財産権の出願・登録状況 特になし。

結節性硬化症の診療に関する研究

研究分担者 水口 雅 東京大学 大学院医学系研究科 発達医科学

研究要旨

結節性硬化症 (TSC) に併発する上衣下巨細胞性星細胞腫 (SEGA) の診療ガイドラインを策定した。このうち薬物療法に関する章では、mTOR 阻害薬を用いた化学療法についてエビデンスの総体を評価し、推奨を作成した。その結果、mTOR 阻害薬については益が害を上回り、推奨に値するオプションのひとつと考えられた。

A. 研究目的

結節性硬化症 (TSC) では腫瘍抑制遺伝子 *TSC1*、*TSC2* のいずれかに生じた変異のため、*TSC1/TSC2* 複合体の下流で mTOR 経路の活性が亢進する。特に体細胞変異で *TSC1/TSC2* 機能が null となった細胞は two-hit 仮説に沿った腫瘍（過誤腫）発生に至りやすい。今世紀に入り、TSC に併発した腫瘍に対する mTOR 阻害薬を用いた薬物療法の有効性が見出された。これまでに皮膚、脳、心臓、肺、腎臓の腫瘍に対して応用され、うち脳・腎腫瘍に対しては everolimus、肺腫瘍に対しては sirolimus が既に保険適用された。殊に腎・肺腫瘍に対しては従来、治癒をもたらさうる治療が無かったため、mTOR 阻害薬は治療の主役の座に躍り出た。TSC に併発する脳腫瘍は上衣下巨細胞性星細胞腫 (SEGA) である。SEGA に対しては、従来から治癒をもたらさうる治療として手術（外科的切除）が存在した。このため mTOR 阻害薬の適応は、手術の対象とならない場合に考慮される。

本研究では SEGA ガイドラインにおいて mTOR 阻害薬の有用性について検討した。

B. 研究方法

日本結節性硬化症学会、日本小児神経学会を代表して SEGA ガイドラインワーキンググループ（日本脳腫瘍学会ガイドライン統括委員会の下部組織）に参加し、SEGA の内科治療（薬物療法、化学療法）に関するエビデンスの収集と評価、推奨文の作成を行った。

クリニカルクエスションは「非急性症候性または無症候性（増大あり）の SEGA に対して、外科的切除の対象とならない場合に mTOR 阻害薬投与は有用か？」とした。

（倫理面への配慮）

ワーキンググループの委員全員が日本脳腫瘍学

会ガイドライン統括委員会に対して利益相反の有無を申告した上で、ガイドラインの策定作業を進めた。

C. 研究結果

TSC に伴う SEGA を治療するための mTOR 阻害薬としては、シロリムスが 2006 年から、エベロリムスが 2010 年から報告され始めた。関連する論文は数十に及ぶものの、その中で多数の症例を集積しエビデンスの基盤となりうる研究は 5 論文（うち randomized control study (RCT) 1 論文、症例集積 4 論文）と僅少であった。

mTOR 阻害薬の益（効果）に関わるアウトカムとして、無増悪生存期間 (PFS) 延長や生活の質 (QOL) 向上に関する有用な情報はこれらの研究には乏しく、腫瘍サイズ減少が事実上唯一の指標であった。mTOR 阻害薬の投与を 6 か月～3 年にわたって続けた後に 32～56% の患者で 50% 以上の腫瘍体積縮小が観察されたことから、エビデンスとしてはまだ弱いながらも、mTOR 阻害薬の腫瘍縮小効果は確実と考えられた。大多数の患者の臨床経過として、投与開始後 3 か月後には腫瘍が縮小し、投与を続ける限り 3 年程度はその効果が持続する。しかし腫瘍が消失することはない。また投薬を中止するとその後腫瘍が再び増大することが報告されていた。なお、3 年を超える長期間にわたって薬物療法を継続する必要があるのか、継続した際に効果は持続するののかについては、いまだ知見がなかった。また治療開始の基準、手術療法との優劣、術前化学療法（ネオアジュバント化学療法）に関する研究もなかった。mTOR 阻害薬内服は全身療法であるため、SEGA 以外の TSC 症状（顔面血管線維腫、腎血管筋脂肪腫、てんかん、自閉症ほか）に対する副次的効果も期待されるが、これについての記載もきわめて乏しかった。

mTOR 阻害薬の害(有害事象)に関しては口内炎、感染症など多彩な副作用が記載されていたが、グレード 3~4 の重大な副作用の頻度は高くなく、概ね忍容可能と判断されていた。口内炎ないし口腔内潰瘍は大多数の患者(およそ 80%)に見られる副作用である。投与開始直後の数か月に多く、それを過ぎると減る傾向があるとされる。感染症も高頻度に見られ、胃腸炎、肺炎、上気道炎、中耳炎、結膜炎などが記載されていた。その多くは軽症で、mTOR 阻害薬との因果関係も明瞭でない。しかし少数ながら重篤な肺炎、敗血症や肝炎の報告も散見される。月経異常(無月経など)、皮疹(痤瘡ないし痤瘡様発疹)、血液検査異常(コレステロール、トリグリセリドの高値)はそれぞれ 10%以上に見られた。また mTOR 阻害薬投与に際しては、低頻度だが重篤となりやすい間質性肺疾患への注意が求められる。なお、小児の成長発達、将来の生殖能力などを含めた長期的な問題については、いまだ知見がきわめて乏しい。

D. 考察

以上の結果より、現段階で mTOR 阻害薬による薬物療法については、益が害を上回り、推奨に値する治療オプションのひとつであると判断した。しかし長期的な益と害に関する知見がまだ不足しており、今後の蓄積が必要である。

RCT がひとつのみで、観察期間も短いことから、アウトカム全般に関する全体的なエビデンスは弱いと評価した。しかしながら、有効性(腫瘍縮小効果)は明らかである。

害と益のバランスに関しては、副作用の発現率は高いが、概ねコントロール可能であり、副作用のために服薬を中止した症例はなかったことから判断した。

推奨の強さに考慮すべき要因のうち、患者の価値観や好みについて、この治療に対する患者(家族)の期待は大きいものと推定した。負担の確かさ(あるいは創意)について、最良の治療選択肢を決めるには、意思決定過程において合併症リスク、有害事象、費用、治療期間、TSC 関連併存疾患への影響度について考慮する必要があると考えられた。正味の利益がコストや資源に十分に見合ったものかどうかについて、薬品の単価は高額で、服薬期間も長期にわたることが予想された。効果による医療費減免効果は不明であった。

E. 結論

CQ「非急性症候性または無症候性(増大あり)の SEGA に対して、外科的切除の対象とならない場合に mTOR 阻害薬投与は有用か?」に関する推奨案は以下のとおりとした。

非急性症候性または無症候性(増大あり)の SEGA

に対して、外科的切除の対象とならない場合に mTOR 阻害薬の投与を提案する。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし。

2. 学会発表

1) Mizuguchi M, Ikeda H, Kagitani-Shimono K, Yoshinaga H, Suzuki Y, Aoki M, Shinpo C, Yonemura M, Kubota M. Efficacy and safety of everolimus in Japanese patients with refractory seizures associated with TSC. 第 59 回日本小児神経学会学術集会, 大阪, 2017 年 6 月 16 日

2) 上田有里子, 下田木の実, 佐藤敦志, 葛西真梨子, 太田さやか, 竹中暁, 岡明, 水口雅, 國井尚人. 難治性てんかんに対して乳児期に巨大皮質結節の切除が奏功した結節性硬化症の女児. 第 59 回日本小児神経学会学術集会, 大阪, 2017 年 6 月 16 日

3) 水口雅. mTOR 阻害薬を用いた ASD の薬物治療. 第 58 回日本児童精神医学会総会, 奈良, 2017 年 10 月 5 日

4) 下田木の実, 佐藤 敦志, 國井尚人, 柿本優, 竹中暁, 太田さやか, 岡明, 水口雅. 難治性てんかんに対して外科的治療を行った結節性硬化症の 4 例. 第 51 回日本てんかん学会学術集会, 京都, 2017 年 11 月 2 日

5) 柿本優, 佐藤敦志, 國井尚人, 川合謙介, 早川格, 葛西真梨子, 竹中暁, 太田さやか, 下田木の実, 岡明, 水口雅. 小児難治性てんかんにおける迷走神経刺激療法当院での治療成績. 第 51 回日本てんかん学会学術集会, 京都, 2017 年 11 月 3 日

6) 市川智継, 隈部俊宏, 安藤雄一, 井原哲, 國廣誉世, 斉藤竜太, 佐藤敦志, 久保田雅也, 坂本博昭, 水口雅, 師田信人. ガイドライン概要と作成までの経過. 第 5 回日本結節性硬化症学会学術集会, 府中, 2017 年 11 月 11 日

7) 井原哲, 師田信人, 隈部俊宏, 斉藤竜太, 國廣誉世, 坂本博昭, 佐藤敦志, 安藤雄一, 久保田雅也, 水口雅, 市川智継. “MINDS 方式による結節性硬化症 SEGA ガイドライン”における「画像診断」について. 第 5 回日本結節性硬化症学会学術集会, 府中, 2017 年 11 月 11 日

8) 隈部俊宏, 斉藤竜太, 井原哲, 國廣誉世, 佐藤敦志, 安藤雄一, 久保田雅也, 坂本博昭, 水口雅, 師田信人, 市川智継. “MINDS 方式による結節性硬化症 SEGA ガイドライン”における「外科治療」について. 第 5 回日本結節性硬化症学会学術集会, 府中, 2017 年 11 月 11 日

9) 水口雅. 内科治療. 第 5 回日本結節性硬化症学会学術集会, 府中, 2017 年 11 月 11 日

10) 佐藤敦志, 池田和隆, 水口雅. TSC における
自閉症症状に対する mTOR 阻害剤の自覚的改善効果. 第 5 回日本結節性硬化症学会学術集会, 府中,
2017 年 11 月 11 日

G. 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

該当なし。

結節性硬化症の最近の特徴，実態の解明及びそれに基づいた診療ガイドラインの作成に関する研究

研究分担者 金田眞理 大阪大学大学院医学研究科皮膚科

研究要旨

結節性硬化（TSC）は、原因遺伝子同定や病態の解明にともない、mTORC1をターゲットとする新規の治療薬の使用が可能となるなど、急速な進歩を遂げている疾患の1つである。こうした病態解明に伴う診断技術の進歩の結果、軽症の患者が診断されるようになり、臨床症状の割合にも変化が認められてきている。さらに、病態に基づいた新規治療薬の登場で、治療方針にも大きな変化が生じると同時に、横断的診療と治療など、診断治療体制にも変化が生じてきている。これらの変化に対応すべく、国際的にも診断基準や治療ガイドラインの改訂がはかられた。本邦においてもこれらの改訂が必須となった。そこで、難治性疾患等政策研究事業の班と、日本皮膚科学会及び結節性硬化症学会が主になって、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、本邦の実状に即した結節性硬化症の新規診断治療ガイドラインを作製した。

A. 研究目的

結節性硬化症（TSC）は、1835年に初めて報告された古くから知られた疾患であるが、1993年16番の染色体上にTSC2遺伝子¹が、1997年に9番の染色体上にTSC1の遺伝子²が同定されるまで、殆ど進歩が認められなかった。更に2000年に入ってからTSC1、TSC2の遺伝子産物であるHamartin, TuberinがPI3K-Akt-mTOR (mammalian target of rapamycin)の系に関与する³⁻⁷ことがわかり、本症の解明がさらに進んだ。それに伴い、古典的な三主徴であった、知能低下、てんかん発作及び顔面の血管線維腫は必ずしも多くなく、本症は全身の過誤腫を特徴とし、全身の臓器に多様な症状が認められる疾患であると認識されるようになった。その結果、てんかんや発達遅滞を伴わないTSCの症例の診断が増加した。更に本症の重篤な症状として最近では腎の血管線維腫や肺のLAMなどが注目されるようになった。こうした変化に適応すべく世界的には2012年に第2回のTSC Clinical Consensus Conferenceが開催され、新規ガイドライン及び診療指針がまとめられた。その結果、本邦においても「結節性硬化症の診断基準および治療ガイドライン」の改訂が必須となった。しかしながら、国際的な“新規ガイドライン”^{8,9}には、本邦の現状に適合しないものも多々あり、そのまま利用することはできない。そこで、国際的な“新規ガイドライン”を基に、本邦に適合した結節性硬化症の新規診断治療ガイドラインの作製をめざした。

B. 研究方法

まず、本邦における各分野（小児神経、泌尿器、

呼吸器、皮膚科、基礎）の専門家からなる、結節性硬化症の診断基準および治療ガイドライン改訂委員会を招集した。その上で、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クリニカルクエスチョンとしてあげ結論を導き出す事を考えた。最近結節性硬化症の病態の中核であるmTORC1の阻害剤が本症の治療薬として承認された。それに伴って治療ガイドラインの重要性が増し、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た。これらガイドラインや治療指針は前述のNCCNのClinical Guidelineにそって作成されている。そこで、NCCNのClinical Guidelineにそって作成され、エビデンスに基づいた論文を参考にしてクリニカルクエスチョンとしてあげて、結論を導きだしている。そこで、本邦の各科におけるガイドラインはエビデンスに基づいた論文と考えて引用し、いずれのガイドラインや治療指針にもない新規の事項に関してのみクリニカルクエスチョンの作成を考えた。その上で、国際的な“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、結節性硬化症全体としての総合的なガイドラインとして、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。

（倫理面への配慮）

TSC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 TAND とよばれる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確認できた。¹⁰ さらに、皮膚病変の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。ガイドラインにおいては、健常家族に対する遺伝子検査のあり方が国際的な“新規ガイドライン”とは異なり、必ずしも積極的に勧めるべきでは無いとの意見も出たが、結論が出ずに、遺伝子検査は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。最近注目を浴びている mTORC1 阻害剤の外用薬に関しても早ければ 2018 年 6 月頃から使用が可能にナルであろうと触れている。¹¹

D. 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、診断治療ガイドラインの作製を行った。

E. 健康危険情報

F. 参考文献

1. The European chromosome 16 Tuberous Sclerosis Consortium: Identification and characterization of tuberous sclerosis gene on chromosome 16. *Cell* 75:1305-1315, 1993
2. Van Slegtenhorst M, Hoogt R, Hermans C, et al: Identification of The Tuberous Sclerosis Gene *TSC1* on Chromosome 9q34. *Science* 277:805-809, 1997
3. 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
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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..

8. Krueger DA, Northrup H.: Tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendation of the 2012 international tuberous sclerosis complex consensus conference. *Pediatric Neurology* 2013;48:255-265.
9. 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
10. 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.
11. 結節性硬化症の診断基準及び治療ガイドライン—改訂版— 日本皮膚科学会雑誌 Vol. 128, No. 1, 2018

G. 研究発表

1. 論文発表

1. **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 Jan 1;153(1):39-482.
2. Iwanaga A, Okubo Y, Yozaki M, Koike Y, Kuwatsuka Y, Tomimura S, Yamamoto Y, Tamura H, Ikeda S, Maemura K, Tsuiki E, Kitaoka T, Endo Y, Mishima H, Yoshiura KI, Ogi T, Tanizaki H, **Wataya-Kaneda M**, Hattori T, Utani A. ***Analysis of clinical symptoms and ABCC6 mutations in 76 Japanese patients with pseudoxanthoma elasticum.*** *J Dermatol*. 2017 Jun;44(6):644-650.
3. **Mari Wataya-Kaneda***, Motohide Uemura, Kazutoshi Fujita, Haruhiko Hirata, Keigo Osuga, Kuriko Kagitani-Shimono, Norio Nonomura, on behalf of the Tuberous Sclerosis Complex Board members in Osaka University Hospital. ***Tuberous sclerosis complex: recent advances in manifestations and therapy*** *International journal of urology* 2017 Sep;24(9):681-691.
4. Fukumoto, Takeshi; Iwanaga, Akira; Fukunaga, Atsushi; **Wataya-Kaneda, Mari**, Koike Y, Nishigori, Chikako; Utani, Atsushi ***First***

genetic analysis of atypical phenotype of pseudoxanthoma elasticum with ocular manifestations in the absence of characteristic skin lesions. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology(JEADV) 2017 Oct 12. doi: 10.1111/jdv.

2017 ESDR Salzburg Austria

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得

5. Yukako MURAKAMI, **Mari WATAYA-KANEDA***, Yoshiko IWATANI, Takuo KUBOTA, Hajime NAKANO, Ichiro KATAYAMA
A novel mutation of OCRL1 in Lowe syndrome with multiple epidermal cysts May 18. doi: 10.1111/1346-8138.13881.

6. Yang F, Yang L, **Wataya-Kaneda M***, Yoshimura T, Tanemura A, Katayama I.
Uncoupling of ER/mitochondrial oxidative stress in mTORC1 hyperactivation-associated skin hypopigmentation
J Invest Dermatol 2017 Oct 25. pii: S0022-202X(17) 33070-1. doi: 10.1016/j.jid.2017.10.00

7. Fei Yang, Lingli Yang, **Mari Wataya-Kaneda**, Junya Hasegawa, Tamotsu Yoshimori, Atsushi Tanemura, Daisuke Tsuruta, and Ichiro Katayama
Dysregulation of autophagy in melanocytes contributes to hypopigmented macules in tuberous sclerosis complex. J Dermatol Sci 2018 Feb;89(2): 155-164 2017 Nov 11. pii: S0923-1811

8. Murakami, Yukakoa, **Wataya-Kaneda, Mari***, Kitayama, Kazukoa, Arase, Norikoa, Murota, Hiroyukia, Hirayasu, Kouyukic, Arase, Hisashib, Katayama, Ichiro
Heightened BRAF and BRAF pseudogene expression levels in two Japanese patients with Erdheim-Chester disease Journal of Cutaneous Immunology and Allergy DOI: 10.1002/cia2.12010

学会発表

1. **Mari Wataya-Kaneda**, Lingli Yang, Fei Yang, Atsushi Tamnemura, and Ichiro Katayama
Impaired autophagy in melanocytes contributes to hypopigmented macules in tuberous sclerosis complex 2017 International Research Conference on TSC and LAM WashingtonDC USA 2017.6.

2. **Wataya-Kaneda M**, Pan Y, Katayama
Sirolimus interferes with the calcium influx to reduce the neuropathic pain in Fabry disease I 2017 ESDR Salzburg Austria

3. Tomo Kamitani, Hiroyuki Murota, **Mari Wataya-Kaneda** et al. Exploring the niche of dermal neurofibroma in von recklinghausen's disease: evidence for the involvement of polydom

神経線維腫症 1 型の臨床調査個人票データを用いた
2002年～2013年の新規登録患者に関する分析

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）
研究協力者 山内 貴史（東京慈恵会医科大学 環境保健医学講座 助教）

研究要旨

【目的】神経線維腫症 1 型（NF1）の新規登録患者の臨床調査個人票データを用い、患者の基本属性、家族歴、発病時期、重症度、経過、治療、生活状況などの記述疫学的分析を行った。

【方法】厚生労働省健康局難病対策課からNF1患者の臨床調査個人票の匿名化電子データの提供を受けた。重複事例などを除外したうえで、2002年度から2013年度における新規登録患者 3,243例を分析対象とした。

【結果】新規登録患者3,243例のうち、1,770例（54.6%）が女性であった。都道府県により、年度別・重症度別の登録状況には大きな相違が見られた。発病時年齢については不明の事例も多かったものの0歳～80歳以上に亘っており、年度を問わず0～4歳が最も多かった。登録時年齢についても0歳～80歳以上に亘っていたが、いずれの年度も35歳以上が約半数を占めていた。発病から登録までの期間も0年～80年以上と幅が見られたが、不明の事例を除くと多くの年度で約半数が25年以上となっていた。登録時の重症度分類については、事例全体の約半数がステージ5であり、次いでステージ4が多かった。発病から登録までの期間別の症状の有無を見ると、期間が長い事例では機能障害・悪性末梢神経鞘腫瘍の併発ありの割合が高いが、期間が短い事例では高度・進行性の神経症状ありの割合が高い傾向が覗えた。

【結論】本研究では臨床調査個人票を用い、2002年以降のわが国のNF1患者の登録状況の現状と課題を把握した。今後、登録患者の症状や重症度、生活状況などの経年的変化を明らかにするため、患者の更新登録情報も含めての解析が必要である。

A. 研究目的

神経線維腫症 1 型（neurofibromatosis type 1; NF1）は、カフェ・オ・レ斑と神経線維腫を主徴とし、骨や神経系などに多彩な症候を呈す疾患であり、指定難病のひとつである。「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」研究班（研究代表者 錦織千佳子）において、国内外のNF1の疫学調査と患者登録システムの現状をレビューした結果、わが国ではNF1の基本的な疫学情報でさえ十分に得られない状況にあり、代表的な患者像を把握することが難しいこと、そのため、臨床調査個人票の利用可能性を検討することが当面の課題であることが示された。以上を踏まえ、本研究では、NF1の臨床調査個人票データを用い、新規登録患者の基本属性、家族歴、発病時期、重症度、経過、治療、生活状況などの記述疫学的分析を行うことを目的とした。

B. 研究方法

厚生労働省健康局難病対策課から、2000～2014年度のNF1新規登録患者の臨床調査個人票の匿名化電子データの提供を受け分析を実施した。データの提供を受けた3,534例のうち、重複事例、および登録状況が他の年度と顕著に異なっていた2000年度、2001年度および2014年度の登録事例、計291例を分析から除外し、最終的に3,243例を分析対象とした。

（倫理面への配慮）

本研究で用いた臨床調査個人票データは「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠して連結不可能匿名化され、対応表を持たない。このため、同倫理指針の適用対象外であり、倫理審査委員会での審査は原則不要である。本研究では、同倫理指針の「第17匿名加工情報の取扱い」を遵守し、データを適切に管理した。

C. 研究結果

新規登録患者3,243例のうち、1,770例（54.6%）

が女性であった(図1)。ただし、都道府県により、年度別・重症度別の登録状況には大きな相違が見られた(表1、表2)。

発病時年齢については不明の事例も多かったものの0歳~80歳以上に亘っており、年度を問わず0~4歳が最も多かった(図2)。発病時年齢が登録されていた事例のうち、5歳未満の者は全体の47.7%であった。登録時年齢についても0歳~80歳以上に亘っていたが、35歳以上が54.9%を占めていた(図3)。なお、発病から登録までの期間も0年~80年以上と幅が見られたが、不明の事例を除くと多くの年度で約半数が25年以上となっていた。NF1の家族歴の有無については、家族歴についての情報が登録されている事例の53.3%で家族歴ありと報告されていた(図4)。

部位別の症状・病変については、ほぼ全ての事例で皮膚病変が見られたとともに、全体の25.4%の事例でびまん性神経線維腫による機能障害、著しい身体的苦痛、または悪性末梢神経鞘腫瘍の併発が報告されていた(図5)。神経症状については(図6)、症状の有無が報告されていた事例の49.0%で神経症状なしとされていた一方、19.2%で高度あるいは進行性の神経症状や異常所見あり(学習能力低下、進行性・多発性の中枢神経系腫瘍等)とされていた。さらには、骨病変については(図7)、病変の有無が報告されていた事例の50.5%で骨病変なしとされていた一方、17.7%で高度の骨病変(手術を要する難治性の脊柱変形、四肢骨の高度の変形・偽関節・病的骨折、頭蓋骨欠損または顔面骨欠損)ありとされていた。

登録時の重症度分類については(図8)、事例全体の約半数(47.9%)がステージ5であり、次いでステージ4が多かった。なお、発病から登録までの期間別の症状の有無を見ると、期間が長い事例では機能障害・悪性末梢神経鞘腫瘍の併発ありの割合が高いが、期間が短い事例では高度・進行性の神経症状ありの割合が高い傾向が窺えた。

D. 考察

本研究では、NF1の臨床調査個人票データを用い、新規登録患者の基本属性、家族歴、発病時期、重症度などの記述疫学的分析を行った。

NF1の新規登録患者数は、最も多かったのは2011年度で390例、最も少なかったのは2002年度で112例であった。NF1に限らず、近年都道府県の登録率が上昇しているとの指摘もある一方で¹⁾、表1・表2からうかがえるように、都道府県により登録の状況には顕著な差が見られた。例えば、重症度分類がステージ1およびステージ2の事例は登録されていないと思われる都道府県がある一方で、ステージに拘わらず事例が登録されていると思われる都道府県も見られた。このよ

うな登録状況の地域差は、本研究の結果を解釈するうえでの重要な留意点である。2015年1月から難病法が施行されたが、法の施行に伴う登録状況の変動を注視する必要がある。

国外の先行研究²⁾と同様に、わが国においてもNF1の患者では女性が男性よりも多い傾向がうかがわれた。発病時年齢については不詳の事例も多かったが、年度を問わず0~4歳が最も多かった。カフェ・オ・レ斑などの皮膚病変はほぼ全ての登録患者で報告されていることによると考えられる。一方、登録時年齢については、登録時に35歳以上であった事例が約半数を占めており、青年期以降にNF1の症状が進行してきたことで受診・登録につながったと考えられる。また、家族歴については、約半数の患者でNF1の家族歴が確認され、海外における疫学研究の結果²⁾と類似していた。

皮膚病変については、色素斑や少数の神経線維腫のみのステージ1の段階で登録された事例も多かった一方で、全体の約25%の事例にはびまん性神経線維腫や悪性末梢神経鞘腫瘍が報告されていた。同様に、神経症状や骨病変についても、約半数の事例でこれらが認められなかった一方で、約20%の事例には高度もしくは進行性の神経症状や骨病変が報告されていた。さらには、発病から登録までの期間別の症状の有無を見ると、期間が長い事例では機能障害・悪性末梢神経鞘腫瘍の併発ありの割合が高い傾向が見受けられた。登録時点でのNF1の重症度には大きな差異が認められるとともに、発病から登録までの期間が長い患者では高度の皮膚病変が確認されたことで登録につながった事例が多いことがうかがえた。

本研究では、わが国において2002年以降に新規登録されたNF1患者全例の臨床調査個人票データを用いてのNF1の記述疫学的分析を行った。臨床調査個人票データを活用してのNF1の実態解明の端緒となる知見が得られた一方で、患者登録状況の地域差など、解決すべき課題も見受けられた。今後、新規登録された患者の症状や重症度、生活状況などの経年的変化を明らかにするためには、更新登録情報を含めての解析が必要である。この点については、新規登録患者が医療費助成の更新申請をした際の臨床調査個人票情報とマージさせることで、フォローアップ情報の分析が可能となると考えられた。

E. 結論

本研究では臨床調査個人票を用い、わが国のNF1新規登録患者の記述疫学的分析を行った。本研究において、2002年度以降のわが国のNF1患者の登録状況の現状と課題を把握することができた。今後、症状や重症度、生活状況などの経年的

変化を明らかにするため、更新登録情報も含めての解析が必要である。

引用文献

- 1) Kanatani Y, Tomita N, Sato Y, Eto A, Omoe H, Mizushima H. National registry of designated intractable diseases in Japan: present status and future prospects. *Neurol Med Chir [Tokyo]*. 2017;57(1):1-7.
- 2) Johnson KJ, Hussain I, Williams K, Santens R, Mueller NL, Gutmann DH. Development of an international internet-based neurofibromatosis Type 1 patient registry. *Contemp Clin Trials*. 2013;34(2):305-311.

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

- 1) 山内貴史, 須賀万智, 柳澤裕之, 錦織千佳子.
2002年～2013年における神経線維腫症1型の臨床調査個人票新規登録患者データの分析. 第88回日本衛生学会学術総会, 東京, 2018. 3. 22-24.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

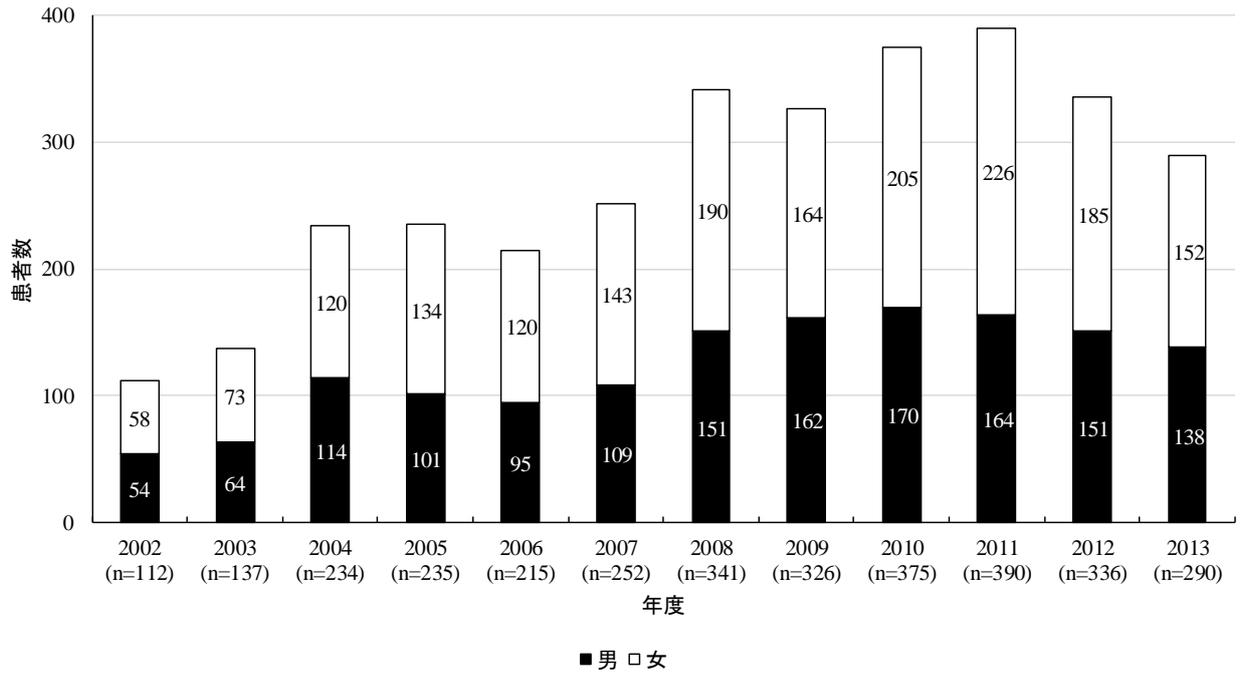


図1 年次・男女別の患者数の推移

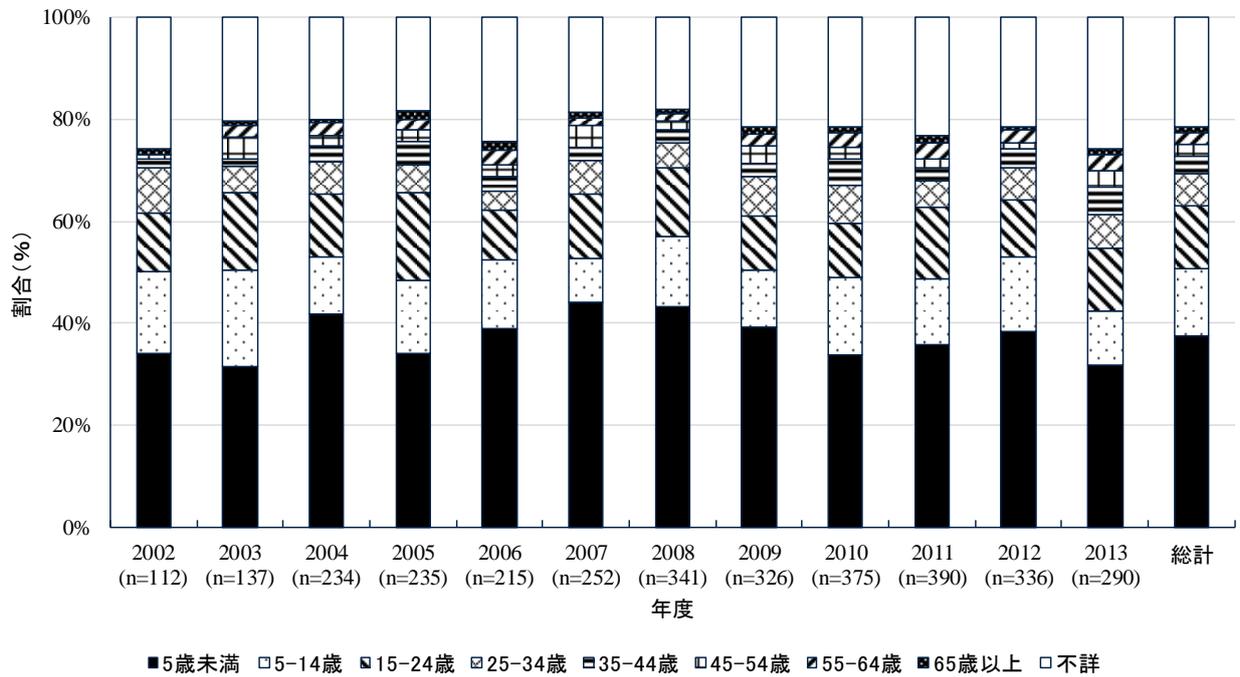


図2 患者の発病時年齢の構成割合 (%)

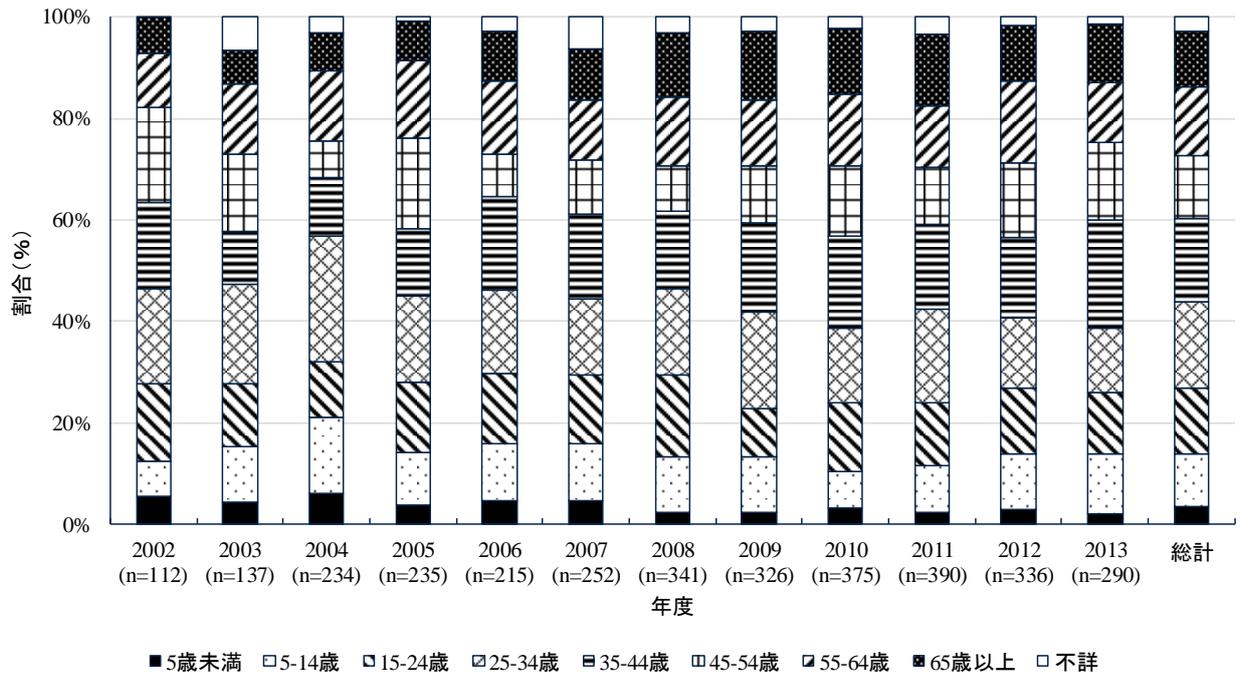


図3 患者の登録時年齢の構成割合(%)

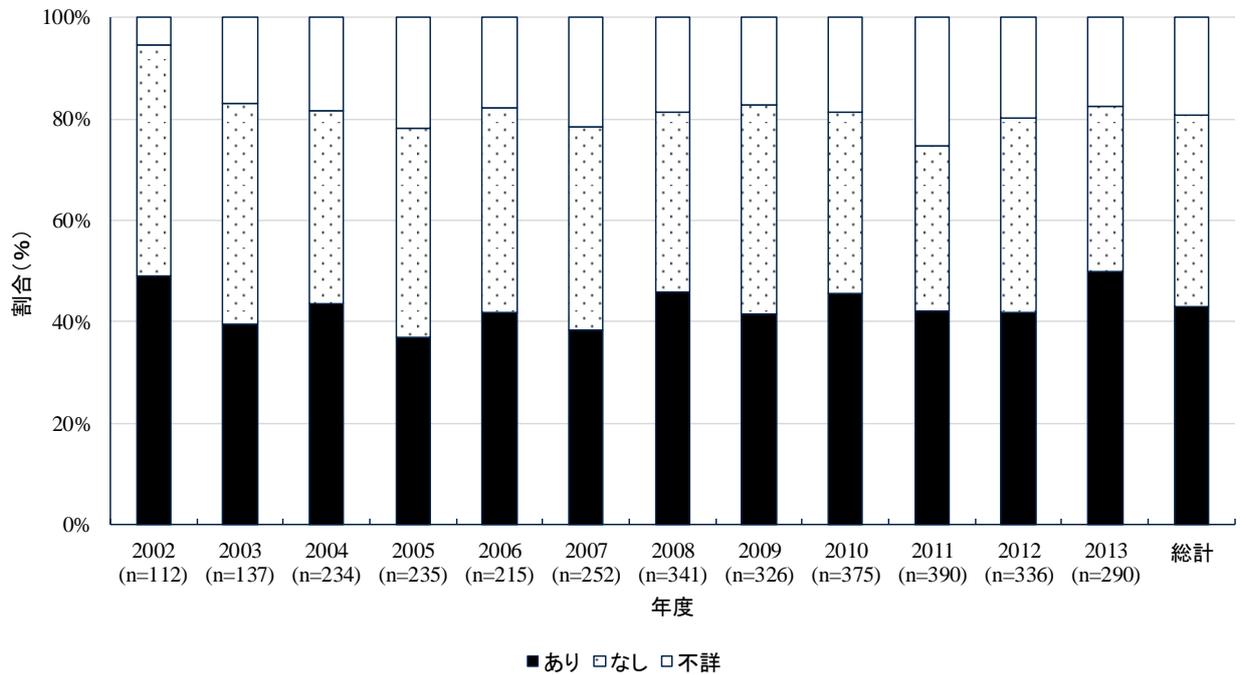


図4 NF1の家族歴の有無の構成割合(%)

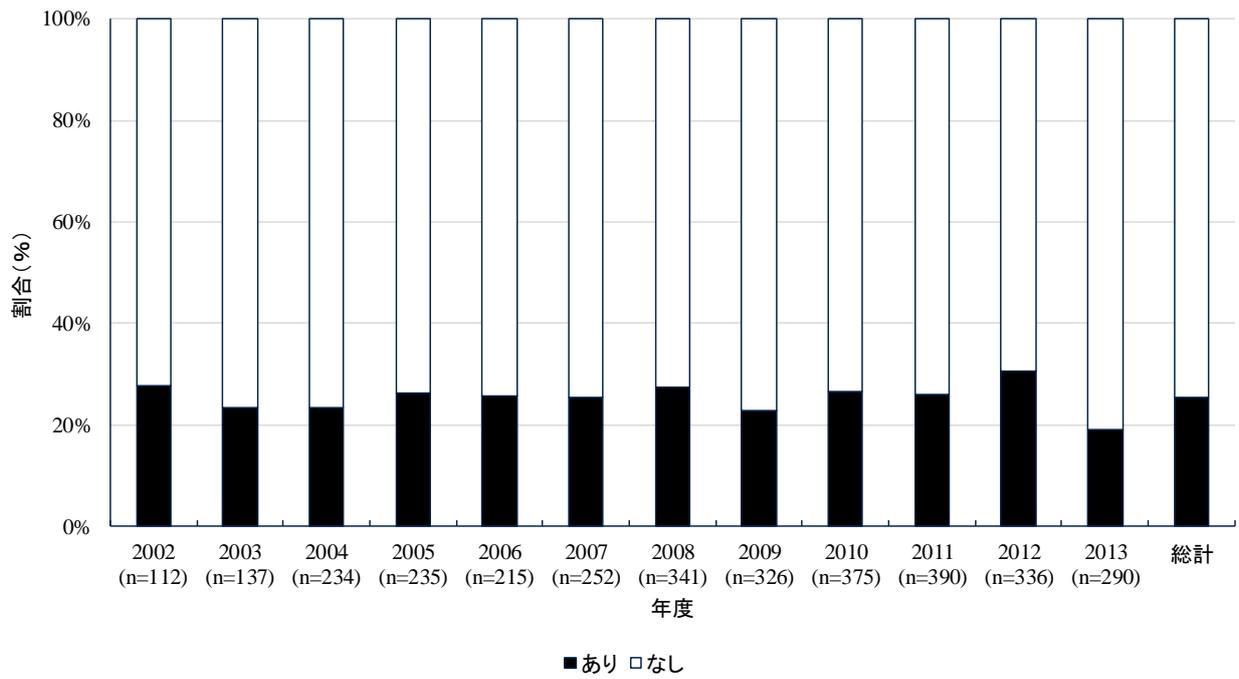


図5 びまん性神経線維腫による機能障害、著しい身体的苦痛、または悪性末梢神経鞘腫瘍の併発ありの患者の構成割合 (%)

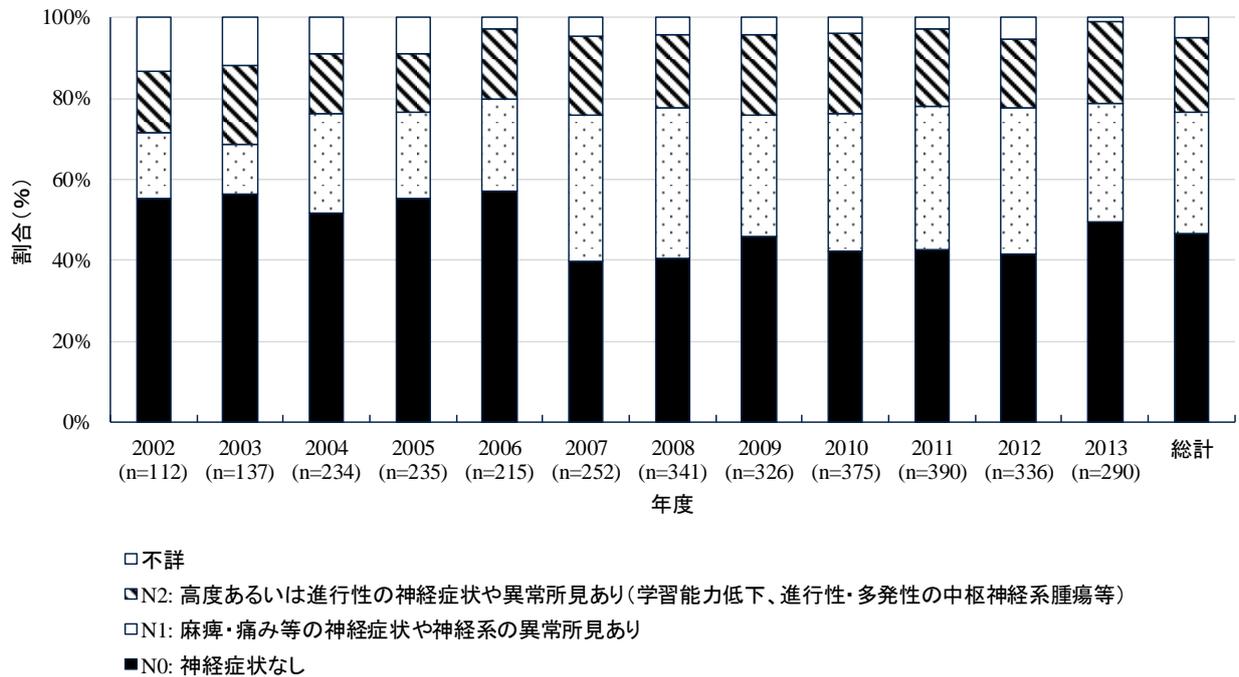
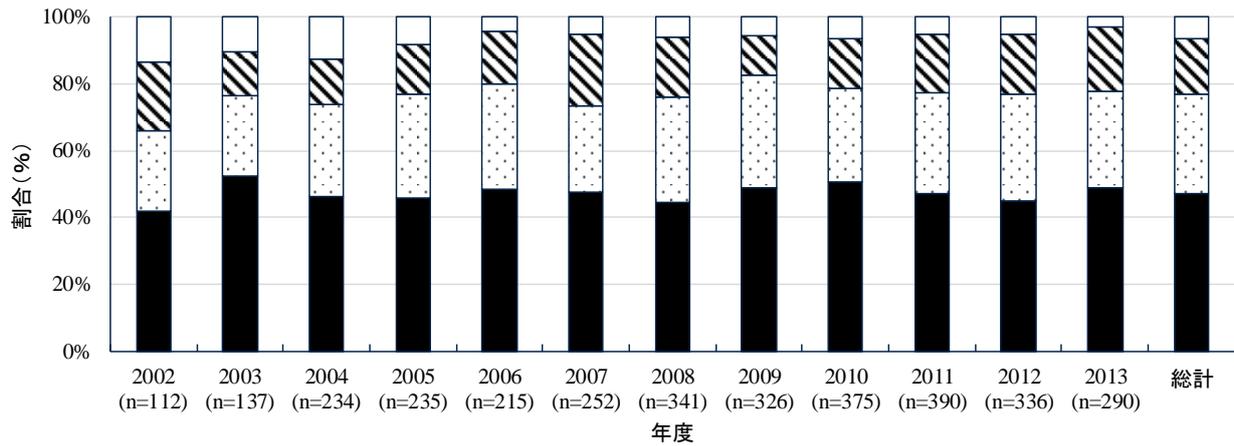


図6 患者の神経症状の重症度の構成割合 (%)



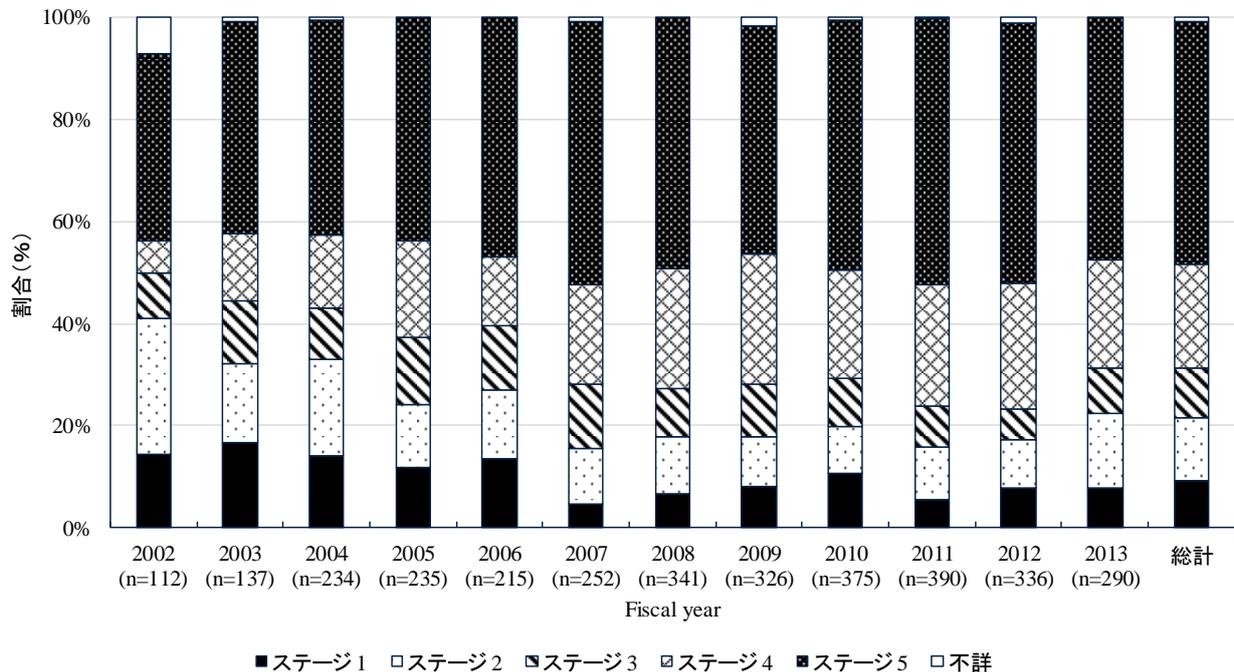
□不詳

■B2: 高度の骨病変あり(手術を要する難治性の脊柱変形、四肢骨の高度の変形・偽関節・病的骨折、頭蓋骨欠損または顔面骨欠損)

□B1: 軽度ないし中程度の骨病変(手術を必要としない脊柱または四肢骨変形)

■B0: 骨病変なし

図7 患者の骨病変の重症度の構成割合(%)



■ステージ1 □ステージ2 ■ステージ3 □ステージ4 ■ステージ5 □不詳

図8 患者の登録時点における重症度分類の構成割合(%)

表1 都道府県・年次別のNF1新規申請件数

	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	合計	2008-2012	2010年総人口	100万人年対罹患率
北海道	0	0	0	0	0	0	0	0	0	11	10	23	44	21	5506419	0.8
青森県	4	2	2	5	4	2	3	5	2	1	5	12	47	16	1373339	2.3
岩手県	10	1	1	7	9	0	11	6	7	9	6	4	71	39	1330147	5.9
宮城県	0	2	11	7	9	20	5	8	3	8	12	11	96	36	2348165	3.1
秋田県	2	0	4	0	3	0	5	0	3	2	0	0	19	10	1085997	1.8
山形県	0	6	5	6	2	4	7	4	2	0	4	6	46	17	1168924	2.9
福島県	2	4	6	4	6	4	8	6	4	7	7	9	67	32	2029064	3.2
茨城県	8	9	1	10	0	1	7	6	7	9	4	5	67	33	2969770	2.2
栃木県	0	4	8	3	9	4	13	10	14	10	8	9	92	55	2007683	5.5
群馬県	0	0	3	5	3	8	4	7	5	6	5	7	53	27	2008068	2.7
埼玉県	14	0	11	12	17	18	23	11	12	21	20	17	176	87	7194556	2.4
千葉県	0	1	5	3	5	17	19	12	20	15	6	0	103	72	6216289	2.3
東京都	8	12	10	16	19	12	17	28	26	25	25	0	198	121	13159388	1.8
神奈川県	0	13	22	17	18	28	33	27	45	34	36	0	273	175	9048331	3.9
新潟県	6	1	0	0	0	9	0	5	0	0	0	0	21	5	2374450	0.4
富山県	3	3	5	1	3	2	5	2	4	8	8	3	47	27	1093247	4.9
石川県	4	6	8	1	2	7	8	4	4	2	5	7	58	23	1169788	3.9
福井県	0	6	4	2	2	5	4	3	2	2	2	3	35	13	806314	3.2
山梨県	0	0	0	1	0	1	1	3	3	1	3	6	19	11	863075	2.5
長野県	2	4	8	8	4	8	22	2	3	8	4	11	84	39	2152449	3.6
岐阜県	5	4	7	6	5	14	2	9	10	6	6	6	80	33	2080773	3.2
静岡県	9	2	0	8	0	0	0	9	16	19	12	0	75	56	3765007	3.0
愛知県	4	5	0	9	0	0	0	21	3	29	21	28	120	74	7410719	2.0
三重県	1	0	0	0	2	3	3	1	1	0	1	9	21	6	1854724	0.6
滋賀県	0	3	0	1	1	3	5	0	0	0	0	0	13	5	1410777	0.7
京都府	0	0	7	7	10	5	2	17	10	9	7	12	86	45	2636092	3.4
大阪府	0	0	31	39	5	17	43	28	30	30	31	3	257	162	8865245	3.7
兵庫県	2	12	11	4	8	0	10	10	18	16	13	12	116	67	5588133	2.4
奈良県	2	3	6	0	2	0	0	0	4	0	0	0	17	4	1400728	0.6
和歌山県	0	2	9	3	3	0	3	4	3	0	5	0	32	15	1002198	3.0
鳥取県	0	0	3	1	3	4	3	11	2	1	1	5	34	18	588667	6.1
島根県	3	2	0	7	0	0	0	3	8	4	8	5	40	23	717397	6.4
岡山県	11	1	8	6	2	0	0	0	8	13	11	8	68	32	1945276	3.3
広島県	0	10	5	5	3	5	8	2	6	1	3	1	49	20	2860750	1.4
山口県	0	5	3	4	9	6	7	8	4	6	9	13	74	34	1451338	4.7
徳島県	0	0	10	2	2	3	4	3	7	0	0	0	31	14	785491	3.6
香川県	5	0	0	2	6	7	3	4	9	4	8	5	53	28	995842	5.6
愛媛県	0	0	3	8	8	0	8	3	10	6	5	4	55	32	1431493	4.5
高知県	0	2	3	2	0	0	3	0	1	5	2	3	21	11	764456	2.9
福岡県	0	0	0	0	12	25	20	24	16	0	1	0	98	61	5071968	2.4
佐賀県	0	2	3	0	0	0	0	0	0	0	0	1	6	0	849788	0.0
長崎県	0	5	11	13	11	0	15	10	2	14	0	0	81	41	1426779	5.7
熊本県	0	0	0	0	0	0	0	0	12	11	0	7	30	23	1817426	2.5
大分県	0	5	0	0	0	2	3	9	5	9	5	17	55	31	1196529	5.2
宮崎県	0	0	0	0	0	0	0	0	5	8	3	4	20	16	1135233	2.8
鹿児島県	7	0	0	0	4	8	0	0	16	13	10	10	68	39	1706242	4.6
沖縄県	0	0	0	0	4	0	4	1	3	7	4	4	27	19	1392818	2.7
合計	112	137	234	235	215	252	341	326	375	390	336	290	3243	1768	128057352	2.8

表2 都道府県・重症度分類別のNF1新規申請件数

	Stage 1	Stage 2	Stage 3	Stage 4	Stage 5	不明	Stage 3~5計	合計	Stage 3~5 の割合(%)
北海道	2	11	3	8	20	0	31	44	70.5%
青森県	19	11	6	2	9	0	17	47	36.2%
岩手県	19	15	5	10	21	1	36	71	50.7%
宮城県	15	16	7	12	45	1	64	96	66.7%
秋田県	2	6	4	4	3	0	11	19	57.9%
山形県	6	2	3	7	28	0	38	46	82.6%
福島県	5	10	7	17	27	1	51	67	76.1%
茨城県	5	7	7	12	36	0	55	67	82.1%
栃木県	7	16	14	24	31	0	69	92	75.0%
群馬県	1	11	5	11	24	1	40	53	75.5%
埼玉県	1	7	2	48	118	0	168	176	95.5%
千葉県	1	1	0	29	72	0	101	103	98.1%
東京都	0	1	6	63	120	8	189	198	95.5%
神奈川県	34	60	33	37	106	3	176	273	64.5%
新潟県	0	1	0	4	16	0	20	21	95.2%
富山県	5	7	2	12	21	0	35	47	74.5%
石川県	6	9	15	8	19	1	42	58	72.4%
福井県	5	2	9	5	14	0	28	35	80.0%
山梨県	2	0	2	2	12	1	16	19	84.2%
長野県	8	6	5	19	46	0	70	84	83.3%
岐阜県	6	14	8	10	42	0	60	80	75.0%
静岡県	11	9	10	18	24	3	52	75	69.3%
愛知県	18	17	12	16	57	0	85	120	70.8%
三重県	3	3	1	5	9	0	15	21	71.4%
滋賀県	3	5	4	1	0	0	5	13	38.5%
京都府	10	20	13	12	31	0	56	86	65.1%
大阪府	18	16	25	77	121	0	223	257	86.8%
兵庫県	2	1	1	36	75	1	112	116	96.6%
奈良県	3	2	7	1	4	0	12	17	70.6%
和歌山県	4	5	4	3	16	0	23	32	71.9%
鳥取県	3	1	6	4	20	0	30	34	88.2%
島根県	4	3	1	6	26	0	33	40	82.5%
岡山県	6	11	5	12	34	0	51	68	75.0%
広島県	1	1	2	8	37	0	47	49	95.9%
山口県	9	8	10	10	35	2	55	74	74.3%
徳島県	4	11	3	5	8	0	16	31	51.6%
香川県	6	6	13	5	23	0	41	53	77.4%
愛媛県	6	10	6	12	21	0	39	55	70.9%
高知県	3	4	2	5	7	0	14	21	66.7%
福岡県	11	15	19	23	30	0	72	98	73.5%
佐賀県	2	3	0	0	1	0	1	6	16.7%
長崎県	13	13	13	15	27	0	55	81	67.9%
熊本県	3	2	3	9	13	0	25	30	83.3%
大分県	1	8	7	8	31	0	46	55	83.6%
宮崎県	0	1	0	6	13	0	19	20	95.0%
鹿児島県	8	9	5	9	36	1	50	68	73.5%
沖縄県	0	1	5	9	12	0	26	27	96.3%
合計	301	398	320	659	1541	24	2520	3243	77.7%

色素性乾皮症A群：剖検から得られた新発見

研究分担者 森脇 真一 大阪医科大学皮膚科

研究要旨

今回、本邦色素性乾皮症A群（XP-A）の本邦典型例である34歳女性患者（急性腎不全で死亡）の病理解剖を実施し、XP-A患者の全身臓器における肉眼的・組織学的所見を詳細に検討した。

以下に剖検結果の概要を示す。

- ・ 大脳・小脳・脳幹：高度なびまん性萎縮
- ・ 性腺發育不全
- ・ 肺低形成
- ・ 脂肪肝
- ・ 心臓：著変なし
- ・ 膵：膵実質の好中球浸潤を伴う高度な壊死・線維化、ラ氏島細胞の著明な変性・脱落、膵周囲脂肪織の高度な壊死・融解
- ・ 腎：尿細管上皮細胞の軽度変性のみ

以上から、本症例の主な死因は腎機能障害ではなく急性膵炎であった可能性を考えた。また、併発した2型糖尿病は膵ラ氏島に生じた著明な変性によるものと思われた。

XP-A患者の死亡原因は誤嚥性肺炎や感染症が多いとされている。

膵臓はもともと小胞体ストレスが過剰であり、酸化ストレス・低酸素ストレスに弱い臓器とされる。従って、XP患者における膵機能や糖尿病リスクの評価は今後の新たな臨床的検討課題である。

A. 研究目的

色素性乾皮症（xeroderma pigmentosum；XP）は紫外線性DNA損傷の先天的な修復欠損で発症し、重篤な光線過敏症状、健常人の数100倍異常にも及ぶ露光部皮膚がんのハイリスクに加え、本邦では過半数の症例（XPA群）（XP-A）で脳・神経症状を合併する。XP-Aではマウスモデルとヒト患者が臨床的に一致せず、この脳・神経症状の分子機構は未だ不明である。またXPの剖検での検診報告は極めて少なく、XP患者での皮膚以外の全身臓器での病態も十分明らかではない。今回、我々が典型的なXP-A症例の剖検機会を得たので、XP患者での中枢神経系を含む全身組織を詳細に検討した。

B. 研究方法

患者は34歳の女性。出生後より外出のたびに激しいサンバーン様皮疹を繰り返し、生後4ヶ月でXP-Aと診断された。以後遮光を行うも幼児期に色素異常が出現、以後徐々に進行し、20歳時より露光部に皮膚がん、全身にウィルス性疣贅が多発するようになった。経過中、患者はXPA遺伝子に創始者変異（IVS3-1G>C）をホモに持つことが判明した。精神運動発達遅滞も小児期から徐々に

進行し、21歳で気管切開、胃瘻造設、29歳で尿道バルーン留置、30歳からは在宅人工呼吸器管理であった。

34歳時、発熱、脱水、高血糖が出現し、その1ヶ月後に急性腎不全の最終診断のもと永眠となった。同日、医学研究に役立てて欲しいというご家族からの申し出があり、死後2時間10分後に病理解剖実施となった。

今回、XP-A患者における皮膚外のすべての全身臓器を肉眼的・組織学的に詳細に検討した。

（倫理面への配慮）

本研究はXP疑い患者の各種DNA修復解析、遺伝子解析、臨床・遺伝情報のデータ集積などを主たる目的として大阪医科大学ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査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ている。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

【臨床診断】

- #1. 急性腎不全 #2. 敗血症 #3. 2型糖尿病
#4. 色素性乾皮症 A 群

【病理解剖学的診断】

1. [色素性乾皮症 A 型] (創始者変異 IVS3-1G>C)
4 歳：精神発達遅滞、7 歳：聴覚障害、9 歳：成長遅延、21 歳：歩行障害
重症心身障害者（寝たきり、呼びかけに対する応答なし）
- A. 皮膚の露光部に多発する角化性色素沈着
- 表皮の過角化、表皮突起の延長
 - 基底層に沿う高度なメラニン沈着
 - 明らかな悪性像なし
- B. 大脳・小脳・脳幹の高度なびまん性萎縮（大小脳計：510g）
四肢の高度な拘縮、除皮質様硬直
- 海馬を含む大脳皮質神経細胞の変性・脱落
 - 大脳皮質の高度なアストロサイトの増生
 - マイネルト核など大脳基底核、黒質・青斑核など脳幹緒核の高度な神経細胞の変性・脱落
 - 小脳プルキンエ細胞の高度な脱落、小脳顆粒層の狭小化
 - 大脳白質の脱髄を伴わない高度な線維性グリオーシス
- C. 肺低形成（左右とも 100g）
- D. [2型糖尿病] (HbA1c：8.7g/dl)
- E. 性腺発育不全
- 小児様外性器
 - 子宮・卵巣の高度なびまん性萎縮
2. 慢性膵炎
- 膵実質の高度な線維化
 - ラ氏島細胞の変性・脱落
3. 急性膵炎（アミラーゼ：83U/L）
入院時から持続する高熱、高度な炎症反応、DIC 徴候
- 膵実質の好中球浸潤を伴う高度な壊死
 - 膵周囲脂肪織の高度な壊死・融解
- A. [急性腎不全]（右：90g、左：95g）
入院時から持続する高度な脱水・無尿
- 尿細管上皮細胞の軽度変性
 - 糸球体に明らかな病変なし
- B. 腔水症（右胸水：600ml、左胸水：500ml、腹水：300ml）
4. 脂肪肝（780g）
- びまん性の大滴性脂肪沈着
5. 慢性膀胱炎（長期間の膀胱カテーテル留置による）
6. 心臓（110g）；特記事項なし
7. 体格小栄養不良女性屍（身長 143cm、体重 40.2kg）

D. 考察

以上から、剖検前には急性腎不全、敗血症が患者の予後に強く関与したと推測したが、今回の病理解剖所見から、本症例の主たる死因は急性膵炎であった可能性を考えた。また、併発した 2 型糖尿病は急性膵炎により膵ラ氏島に生じた著明な変性によるものと思われた。

E. 結論

本邦 XP-A 患者の死亡原因は誤嚥性肺炎や感染症が多いとされている。一方、近年の基礎研究から、XP 患者細胞は正常細胞に比べて酸化ストレスに弱いことが報告されている。

膵臓はもともと小胞体ストレスが過剰であり、酸化ストレス・低酸素ストレスに弱い臓器とされる。従って、XP 患者における膵機能や糖尿病リスクの評価は、XP 患者の診療を行う↑で今後の新たな臨床的検討課題であると思われる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- (1) 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 Dermato 1 44(7):e152-e153, 2017
- (2) 森脇真一 一般医に必要な光線過敏症の知識 2016 高知県医師会雑誌 22, 3-11, 2017
- (3) 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 59:785-793, 2017
- (4) 森脇真一 太陽光線について Bella Pelle 2(3) : 188-191, 2017
- (5) 森脇真一、鬼頭由紀子 色素性乾皮症 A 群 皮膚病診療 39 (8) : 873-876, 2017
- (6) Imafuku K, Hata H, Yanagi T, Kitamura S, Inamura Y, Nishimura M, Kitamura S, Moriwaki S, Shimizu H Multiple skin cancers in patients with mycosis fungoides after long-term ultraviolet phototherapy. Clin Exp Dermatol 42(5):523-526, 2017
- (7) Takahashi Y, Endo Y, Kusaka A, Nakamura S, Nakazawa Y, Ogi T, Uryu M, Tsuji G, 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 177(1):253-257, 2017
- (8) Niida H, Matsumura R, Horiguchi R, Uchida

C, Sakai S, Ohhata T, Kitagawa K, Moriwaki S, Nishitani H, Ui A, Ogi T, Kitagawa M DDB2-dependent recruitment of HBO1 at UV DNA damage sites is involved in nucleotide excision repair Nat. Commun. 2017 Jul 18;8:16:102. doi: 10. 1038/ncomms16102.

(9)Moriwaki S, Kanda F, Hayashi M, Yamashita D, Sakai Y, Nishigori C Xeroderma pigmentosum clinical guideline J Dermatol 44(10):1087-1096, 2017

(10)森脇真一 光老化対策とビタミンD 臨時増刊号 皮膚科の臨床、印刷中

(11)Yu A, Tanizaki H, Kokunai Y, Sugimoto A, Shimamoto J, Kurokawa T, Moriwaki S The association between the clinical and histopathological classifications of actinic keratosis and the efficacy of topical imiquimod treatment. J Dermatol, in press.

(12)Moriwaki S Prenatal diagnosis of xeroderma pigmentosum group A, DNA repair disorders --clinical and molecular aspects - (ed. Nishigori C, Sugasawa K,), Springer, Japan, in press.

(13)Calmels N, Botta E, Jia N, Fawcett H, Nardo T, Nakazawa Y, Moriwaki S, Sugita K, Kubota M, Obringer C, Spits MA, Stefanini M, Lauge V, Orioli D, Ogi T, Lehmann Functional and clinical relevance of novel mutations in a large cohort of patients with Cockayne syndrome. J Med Genet, in press.

(14)Terada A, Aoshima M, Tanizaki H, Nakazawa Y, Ogi T, Tokura Y, Moriwaki S An adolescent case of a xeroderma pigmentosum variant confirmed by the onset of sun exposure-related skin cancer during Crohn's disease treatment. J Cutaneous Immunology and Allergy, in press.

2. 学会発表

(1)森脇真一 指定難病としての色素性乾皮症、コケイン症候群：診療ガイドラインからみた診断と患者ケア 教育講演 23「日々進歩する光皮膚科学の新たな展開：最近話題の光線過敏症を中心に」 第116回日本皮膚科学会総会 平成29年6月3日（仙台）

(2)寺田葵衣、谷崎英昭、黒川晃夫、森脇真一 色素性乾皮症D群：自験例19例の臨床的・遺伝学的検討 第116回日本皮膚科学会総会 平成29年6月3日（仙台）

(3)阿江大樹、菅原宏美、丹羽由衣、岡村弥妃、金城ちなつ、巽純子、田村和朗、森脇真一 神経線維腫症1型疑いの遺伝カウンセリング 第41回日本遺伝カウンセリング学会学術集会 平成

29年6月23日（東大阪）

(4)森脇真一 スウィーツセミナー 最近経験した光線関連皮膚疾患～大阪医大病院を受診した興味ある症例から～ 第39回日本光医学光生物学学会 平成29年7月21日（名古屋）

(5)寺田葵衣、谷崎英昭、青島正浩、戸倉新樹、森脇真一 クローン病加療中、露光部皮膚癌多発により確定診断に至った色素性乾皮症バリエーション型の小児例 第68回日本皮膚科学会中部支部学術大会 平成29年10月8日（京都）

(6)Tanizaki H, Terada A, Yamaguchi S, Takahashi K, Moriwaki S Xeroderma pigmentosum group D: a clinical and genetic study of 19 Japanese cases. 47th Annual ESDR Meeting 2017 Oct. 27, 2017 (Salzburg, Austria)

(7)森脇真一、石川 励、梶村春彦 色素性乾皮症A群：剖検から得られた新知見 平成29年度厚生労働科学研究費補助金「神経皮膚症候群に関する診療科横断的な診療体制の確立」研究班 班会議 平成29年11月24日（神戸）

(8)おひさま家族～色素性乾皮症を抱えて イブアイ静岡 SBS静岡放送 平成29年5月5日

(9)おひさま家族～色素性乾皮症を抱えて サタデードキュメント BS-TBS 平成29年8月5日

(10)森脇真一 色素性乾皮症 平成29年度日本皮膚科学会研修講習会必須（冬）「光線過敏症」平成30年1月14日（東京）

(11)森脇真一 太陽紫外線があなたの皮膚老化を加速する 太陽紫外線防御研究委員会24回公開セミナー 「光老化を知ろう ー太陽紫外線による皮膚の老化ー」 平成30年3月17日（京都）

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

神経症状の合併症に関する医療実態調査ならびに予防的訓練法の創出

研究分担者 林 雅晴 淑徳大学看護栄養学部看護学科 教授

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・口腔衛生分野、整形外科・リハビリテーション分野、全身麻酔での合併症に関する診療ガイドラインの作成を目指して調査研究を進めている。今回、XP診療における整形外科的治療やリハビリテーションなどの現状を確認するため、小児整形外科を対象に「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」としてアンケート調査を行った。さらに大分大学と東京医科歯科大学歯学部摂食嚥下チームとの共同研究によって日常的に利用可能な嚥下訓練アプリの開発にも着手した。

A. 研究目的

A 群色素性乾皮症（XPA）患者では、神経症状の進行が患者 QOL と生命予後を左右する。歩行障害、嚥下障害の出現に伴い、活動性の低下が急速に進み、重度化する。本研究では、色素性乾皮症（XP）患者において、神経症状に関連した歯科・口腔衛生分野、整形外科・リハビリテーション分野、全身麻酔での合併症に関する診療ガイドラインの作成を目指す。

B. 研究方法

1) 小児整形外科を対象に「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」として、アンケート調査を行った。

2) 大分大学と東京医科歯科大学歯学部摂食嚥下チームとともに、日常的に利用できる嚥下訓練アプリの開発に着手した。

（倫理面への配慮）

東京北医療センター、淑徳大学看護栄養学部の研究倫理審査委員会において承認を得た。

C. 研究結果

1) 全国の小児整形外科研修施設 28 機関に対し、葉書郵送による一次調査（2012 年 1 月～2016 年 12 月診療した色素性乾皮症の患者数）を行った。2018 年 1 月末の段階で 19 施設から返答が得られた（0 名 14 施設、1 名 4 施設、3 名 1 施設）。うち 1 名を経験した 3 施設から二次調査への協力同意が得られた。

2) 知的障害を伴わない成人向けアプリを開発した。タブレットを用いて自宅で実施できるトレーニング評価法を確立するとともに、小児向けアプリの開発を進めている。

D. 考察

XP 患者では、神経症状に伴い内反足などの足関節の変形も出現するため、内反足手術などが試行され

てきたが、実態調査はまったく行われてこなかった。次年度に開始する予定の二次調査によって、それらの現状を明らかにすることが期待される。

一方、2016 年度の本研究班において、歯列矯正アプローチによって嚥下障害が改善し誤嚥性肺炎の罹患頻度が減少した XP-A 患者を報告した。口腔容積の狭小化が嚥下障害につながるため、口腔周囲筋筋力と口腔容積の低下を遅らせるためのアプローチが必要である。次年度以降も XP-A 患者に特化した嚥下訓練アプリの開発を進める。

E. 結論

今後も、アンケート調査によって XP 診療での整形外科・リハビリテーション医療の現状を明らかにするとともに、自宅で実施可能な嚥下訓練アプリの開発を進める。

F. 健康危険情報

無し

G. 研究発表

1. 論文発表

- ① Igarashi A, Sakuma H, Hayashi M, Noto D, Miyake S, Okumura A, Shimizu T. Cytokine-induced differentiation of hematopoietic cells into microglia-like cells in vitro. Clin Exp Neuroimmunol 7 DEC 2017, DOI: 10.1111/cen3.12429
- ② 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 2017;44(10):1087-1096. doi: 10.1111/1346-8138.13907.
- ③ Shimoda K, Mimaki M, Fujino S, Takeuchi M, Hino R, Uozaki H, Hayashi M, Oka A, Mizuguchi M. Brain edema with clasmotodendrosis complicating ataxia telangiectasia. Brain Dev 2017;39(7):629-632. doi: 10.1016/j.braindev.2017.02.007.

2. 学会発表

- ① Miyata R, Tanuma N, Hayashi M. Circadian rhythms of oxidative stress markers and melatonin metabolite in patients with xeroderma pigmentosum group A. The 14th Asia Oceanian Congress of Child Neurology, Fukuoka (2017, 5.12), Poster
- ② 宮田理英、林雅晴. 歯科矯正治療が唾液誤嚥の改善に有効であった A 群色素性乾皮症の 1 例. 第

59 回日本小児神経学会総会. 2017, 6.16, 大阪

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

色素性乾皮症における神経症状の解析と予後予測因子の探索に関する研究

研究分担者 上田 健博 神戸大学大学院医学研究科 神経内科学 特命講師

研究要旨

色素性乾皮症（XP）においては神経症状に対しては有効な治療法や予防法が存在せず、患者の予後に大きく関わっている。本研究ではXPにおける神経症状がどのように進行し、それに関連してどのような因子が機能予後や生命予後へ関わっているのか検討した。頭部MRIにおける灰白質容積の算出では5歳以降に急激な低下（萎縮）がみられ、その低下の速度（傾き）は症例によらず一定であった。また重症度スコアの解析や末梢神経の評価においても5歳以降で年齢と相関した増悪がみられた。性差に関しては10歳から20歳までの年齢層において、男性が女性よりも早期から重症となる可能性が示唆された。

A. 研究目的

色素性乾皮症（XP）において神経症状を呈する相補性群は神経型 XP と呼ばれる。近年、皮膚癌に対しては早期発見・早期治療によるコントロールが可能となってきているが、一方で神経症状に対しては有効な治療法や予防法が存在せず、患者の予後に大きく関わっている。本研究では XP における神経症状がどのように進行し、それに関連してどのような因子が機能予後や生命予後へ関わっているのか検討することで、今後の診療やケアに必要な情報を提供していくことを目的とする。

B. 研究方法

これまでに我々は、中枢神経障害に対する頭部MRI、末梢神経障害に対する神経伝導検査、日常生活動作（ADL）や高次機能を含めた重症度スコアを評価項目として確立してきた。今年度も症例を追加し、A群重症型XPに対する頭部MRIの結果を詳細にまとめるとともに、特に性差による症状の違いに着目し客観的に評価した。

（倫理面への配慮）

患者・家族への診察、検査、問診はすべて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た。患者の臨床データは全て匿名化した上で厳重に取り扱った。

C. 研究結果

頭部MRIにおける灰白質容積の算出では、①XP群では5歳以降に急激な低下（萎縮）がみられ、コントロールよりも低値をとる、②その低下の速度（傾き）は症例によらず一定である、という結果が得られた。また重症度スコアの解析でも5歳以降で年齢と相関した増悪がみられ、MRIの結果

の妥当性を補完するものであった。性差の検討では、10歳から20歳までの年齢層において、男性が女性よりも明らかに灰白質容積が少なく、重症度のトータルスコアが高かった。また末梢神経においても感覚神経伝導速度は女性がより高年齢まで保たれる傾向にあった。過去の本班会議における全国調査で収集した各施設での重症度スコアを解析すると、ばらつきはあるもののやはり同様の傾向がみられた。

D. 考察

重症型XP-Aでは5歳ころから脳萎縮や末梢神経障害が進行していた。少数の自験例では、10歳以降の進行していく段階において、男児の方により重症な例が多かった。症例数が少ないため今回の検討で性別が重症度を規定していると断定はできないが、少なくとも症例ごとの個人差は認められた。重症度や神経症状の進行を規定する要因を今後も検討していくことが重要と考えられた。

E. 結論

A群重症型XPでは5歳以降ですでに神経症状がみられ、一定の経過で進行し、20歳以降で男女問わず予後不良となるが、その進行の過程においては性差がみられ男性がより早期から重症となる可能性が示唆された。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Endo H, Sekiguchi K, Shimada H, Ueda T, Kowa H, Kanda F, Toda T. Low signal intensity in

motor cortex on susceptibility-weighted MR imaging is correlated with clinical signs of amyotrophic lateral sclerosis: a pilot study. J Neurol. 2018; 265: 552-61.

Ueda T, Kanda F, Nishiyama M, Nishigori C, Toda T. Quantitative analysis of brain atrophy in patients with xeroderma pigmentosum group A carrying the founder mutation in Japan. J Neurol Sci. 2017; 381: 103-6.

Yuan JH, Hashiguchi A, Yoshimura A, Sakai N, Takahashi MP, Ueda T, Taniguchi A, Okamoto S, Kanazawa N, Yamamoto Y, Saigoh K, Kusunoki S, Ando M, Hiramatsu Y, Okamoto Y, Takashima H. WNK1/HSN2 Founder Mutation in Patients with Hereditary Sensory and Autonomic Neuropathy: a Japanese cohort study. Clin Genet. 2017; 92: 659-63.

2. 学会発表

Ueda T. Clinical Condition and Medical Cooperation in Tuberous Sclerosis. XXIII World Congress of Neurology (WCN2017) Industry sessions

Ueda T, Kanda F, Nishiyama M, Nishigori C, Toda T. Brain atrophy and clinical severity in patients with xeroderma pigmentosum group A XXIII World Congress of Neurology (WCN2017) Poster sessions

上田健博、原田健一、関口兼司、戸田達史. 結節性硬化症に対する診療連携 (TSC ボード) における神経内科の関わり. 日本人類遺伝学会 第 62 回大会

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

色素性乾皮症の現況

研究分担者 中野 英司 国立がん研究センター中央病院 短期レジデント

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。今回、前年度に行った平成25年から27年の三年間のXPの全国調査について解析した。また、同時にXP重症度スコア Ver4の収集も行い、スコアの妥当性を検証し、その傾向を評価した。皮膚がんの発症については診断時期で差を認める傾向があったが、重症度は診断時期での差は無く、男女差があることが分かった。

A. 研究目的

色素性乾皮症（Xeroderma Pigmentosum : XP）は8つの相補性群に分類され、DNA修復機構の一つであるヌクレオチド除去修復の異常であるA～G群、および損傷乗り越え修復の異常であるバリエーション型よりなる。XPは比較的まれな疾患ではあるが、米国では25万人当たり1人、西ヨーロッパでは100万人当たり2.3人であるのに対し、本邦では2.2万人に1人と日本では世界的に見て高頻度に見られる。日本人はA群が最も多く、半数以上を占めており、患者の80%にはXPA遺伝子の同一の変異が認められ、創始者効果が見られる。近年の研究では、この創始者変異の保因者頻度は日本人の0.88%と考えられている。

前回の全国調査より三年が経過し、XP患者の現況を把握するために全国調査を行った。また、以前我々が提唱したXP重症度スコアを改定し、その妥当性や傾向についても評価した。

B. 研究方法

平成25年1月から平成27年12月の期間にXP患者の受診の有無を問う一次調査を皮膚科研修指定病院など615施設に対して行った。XP患者の受診のあった施設に対してはより詳細な患者情報を問う二次調査を行った。

（倫理面への配慮）

色素性乾皮症の遺伝子診断については現在保険収載となっているが、保険収載前の患者および、現在においても事務の指示によりその目的、方法、使用用途などについては「光線過敏症状を示す遺伝性疾患の早期診断と予後の推定」という研究課題で、神戸大学医学部倫理委員会に承認されている（第160号）。また、患者には診断以外にも医学研究に使用することについて文書でのインフ

ォームドコンセントを受けており、神戸大学医学倫理委員会の規約を遵守し、学内の現有設備を用いて研究を実施する。患者の個人情報が機関外に漏洩せぬよう試料や解析データは神戸大学情報セキュリティポリシーに則り厳重に管理する。また、成果のとりまとめを行い、内外の学会や学術雑誌に積極的に研究成果の発表を行うが、発表に際しては個人情報が漏洩することのないように、また患者やその家族に不利益のないように十分配慮する。

C. 研究結果

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173名について解析した。男性83名、女性90名、年齢は0歳から88歳で平均35.9歳（年齢不明3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り、これまでの調査と合致していた。相補性群ではA群が最も多く79名（52.7%）、次いでバリエーション型46名（30.6%）、D群11名（7.3%）、C群4名（2.7%）、F群6名（4.0%）、G群3名（2.0%）、E群1名（0.7%）の順であった。

皮膚がんの発症頻度を見るとA群では20名（25%）、C群2名（50%）、D群5名（45.5%）、F群5名（83%）、バリエーション型29名（76.3%）であった。皮膚がんの中では基底細胞癌の発症頻度が最も高く、A群では16名（20%）、バリエーション型では29名（63%）に生じていた。悪性黒色腫はA群で2名（3%）、F群1名（17%）、バリエーション型11名（24%）に発症していた。皮膚がん発症の平均初発年齢を見てみると、A群が最も早く、基底細胞

癌が16.5歳、有棘細胞癌が17歳、悪性黒色腫が19歳であった。バリエント型ではそれぞれ、47.8歳、58.6歳、50.5歳であった。A群患者における診断時期と皮膚がんの発症年齢について検討した。A群患者の診断時期を12か月超と12か月以内に分類したところ、それぞれ48名(男性25名、女性23名)、31名(男性17名、女性14名)、平均年齢は20.1歳と13.9歳であった。診断時期が12か月超の群では48名中17名(35.4%)に皮膚がんの発症を認めたが、診断時期が12か月以内の群では3名(9.7%)のみであった。診断時期が12か月超の群では基底細胞癌が13名、有棘細胞癌が2名、悪性黒色腫が2名発症したのに対し、12か月以内の群では基底細胞癌3名(9.7%)のみであった。基底細胞癌の初発年齢も診断時期が12か月超の群で15.4歳、12か月以内の群で21.3歳であった。

以前我々は、XPの重症度分類を提唱し、その妥当性を報告したが、2016年に改訂し現在Ver4を運用している。今回の全国調査で再度その妥当性を評価した。対象は重症型A群患者59名で妥当性の評価として年齢と重症度の相関を検討した。また重症度に寄与する因子の検索として診断時期と男女差について解析した。年齢と重症度の相関は、書字や入浴などの発達までに時間を要する一部の項目で相関係数が低い傾向があったが、その他の項目では相関を認めた。スコアの合計値においても $R^2=0.7751$ と年齢とスコアの間に強い相関を認め、重症度分類が妥当であることを示した。次に診断時期と重症度について検討した。診断時期が12か月超の群、12か月以内の群に分類したところ、それぞれ33名(男性21名、女性12名)、26名(男性14名、女性12名)で、平均年齢18.6歳、14.2歳であった。この2群間では重症度スコアに有意差は認めなかった。次に男女で分類すると男性35名、女性21名であり、それぞれ平均17.0歳、16.1歳であった。男女で分類すると、聴覚や歩行などのいくつかの項目で差が見られ、男性で重症度スコアが高値であった。

D. 考察

全国調査の結果、年齢や相補性群の分布はこれまでと同様の結果であり、10代に神経症状を伴うA群患者のピークがあり、60代に皮膚がんを伴うバリエント型のピークを認めていた。

皮膚がんの発症について1988年の全国調査と比較してみると、A群では34%の患者に皮膚がんを認めていたが、今回は25%となっており頻度は減少している。しかしながら、バリエント型では46%から80%に増加していた。これは診断精度の進歩や受診契機の問題であろうと推測される。それは、皮膚がんの初発年齢がA群においてもバリ

アント型においても1988年と比較して高齢での発症になっていることから裏付けされる。また、A群においては診断時期による皮膚がん発症の違いも示唆された。診断時期が12か月以内で皮膚がんを発症した患者は3名のみであった。12か月超の患者群とは平均年齢に差があるため、単純に比較はできないが、早期診断によって日光曝露を予防し、皮膚がんの減少につながったと考えられる。

重症度分類については以前に年齢と重症度の相関を示し、その妥当性を報告していた。今回改定を行い、年齢と重症度の相関を再度検証した。今回も前回同様に、年齢との相関を認めており、重症度分類として妥当であることが示唆された。また、皮膚がんと同様に診断時期による重症度の変化を検証するために、診断が12か月超であったか、12か月以内かで分類して比較したが、重症度スコアには有意差は認めなかった。男女で分類すると、日常生活動作の中では更衣、入浴、聴覚が、身体機能では関節拘縮、起立、歩行、高次機能では知的障害、意欲ともに有意差を認めた。また、身体機能、高次機能の合計スコア、また全体の合計スコアにおいても有意差を認めた。これが、単純に発達における男女差の一般的な差であるのか、疾患特異的な差であるのかは、今後のさらなるデータ集積、解析が必要である。

E. 結論

平成25年から27年の三年間におけるXPの全国調査を行った。相補性群、年齢の分布などはこれまでと同様であり、A群が約半数、バリエント型が約3割、次いでD群が1割弱で10代と60代に二峰性のピークを認めた。A群患者における皮膚がんの発症頻度は減少し、初発年齢も上昇する傾向がみられ、診断時期による影響も考えられた。重症度分類は年齢とスコアの相関がみられ、妥当性があると考えられた。重症度スコアと診断時期には関連が認められなかったが、男女差がある可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Nakano E, Takeuchi S, Ono R, Tsujimoto M, Masaki T, Nishigori C: Xeroderma Pigmentosum Diagnosis Using a Flow Cytometry-Based Nucleotide Excision Repair Assay. J Invest Dermatol 138(2): 467-470, 2018

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

遺伝性ポルフィリン症の遺伝子診断に関する研究

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

平成29年度内に遺伝性皮膚ポルフィリン症が疑われた15家系、28名について遺伝子診断を行った。このうち10家系で原因遺伝子に変異を認め、うち9家系が骨髄性プロトポルフィリン症、1家系が先天性骨髄性ポルフィリン症と確定診断された。遺伝子変異検索により確定診断が得られると、病型に見合った診療計画が立てられ、遺伝カウンセリングに有用な情報を提供できる。遺伝性ポルフィリン症診療ガイドラインには遺伝子診断が必須である点が記載されるべきである。

A. 研究目的

遺伝性ポルフィリン症は現在9つの病型に分類されるが、各病型間にオーバーラップする臨床所見があるため、確定診断を得るためには遺伝子診断が必須である。今回の研究では遺伝性ポルフィリン症疑い家系の患者および家族に対し遺伝子診断を行い、確定診断を得るとともに、それによって得られたデータをガイドライン作成に役立てる。

B. 研究方法

臨床的に遺伝性ポルフィリン症が疑われた15家系28名の被検者を収集した。このうち4家系はすでに家系内で原因遺伝子に変異が同定済みであり、未検索の個体に対して変異検索が行われた。被験者の末梢血白血球からDNAを抽出し、原因遺伝子の蛋白コード領域を含エクソン部分とエクソン・イントロン接合部をPCR法で増幅し、サンガー法で塩基配列を決定した。症例によってはエクソンのコピー数を決定するために、MLPA法を用いた。スプライシング異常が予想された症例では、末梢血白血球からRNAを抽出し、メッセンジャーRNAの一次構造を決定した。

（倫理面への配慮）

被検者本人或いは保護者に遺伝子診断の説明を行った上で同意書を取得した。

C. 研究結果

15家系、28名の患者およびその家族の原因遺伝子変異検索を行い、10家系15名に病的変異を検出した。変異が明らかになった10家系のうち9家系が骨髄性プロトポルフィリン症（EPP）、1家系が先天性骨髄性ポルフィリン症（CEP）であった。EPP9家系のうち2家系の変異は新規の変

異であり、一方がミスセンス変異、他方がナンセンス変異であった。変異が同定されなかった5家系中4家系は新規のEPPが疑われていたが、原因遺伝子であるFECH遺伝子にサンガー法では変異が同定されなかったため、MLPA法でFECH遺伝子の各エクソンのコピー数を調べたが、異常は見られなかった。

D. 考察

EPPで同定された新規のミスセンス変異は健康人のデータベースには収載されておらず、また、インターネット上のin silico解析PolyPhen-2を用いた機能予測ではdisease causingの判定であり、病的変異と考えられる。すでに変異が同定済みのEPP家系4家系では未発症者のFECH遺伝子の遺伝子型を決定できたため、将来発症する可能性があるかどうかについて、正確な遺伝カウンセリングを可能にする遺伝学的情報を提供できた。FECH遺伝子に病的変異が同定されなかった5家系のうち1症例は臨床経過等から骨髄異形性症候群に伴う後天性骨髄性プロトポルフィリン症と考えられた。残りの4家系では鑑別診断のためにALAS2遺伝子の変異も調べられたが、病的変異は同定されなかった。今回の遺伝子変異検索によってCEPと確定診断された症例は、当初は肝性骨髄性ポルフィリン症と臨床診断されていた。これまでの検索例でも遺伝子診断をもって確定診断がなされた症例が少なくないため、病型診断には遺伝子診断が必須と考えられ、遺伝性ポルフィリン症診療ガイドラインにも盛り込まれるべきである。

E. 結論

遺伝性ポルフィリン症の確定診断には遺伝子

診断が必要であり、治療方針の決定や遺伝カウンセリングに有用である。

3. その他
なし。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Mizawa M, Makino T, Furukawa F, Torai R, Nakano H, Sawamura D, Shimizu T. The 6-year follow-up of a Japanese patient with silent erythropoietic protoporphyria. *JAAD Case Rep.* 2017; 3(3): 169-171.
2. 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.* 2017; 44(6): 651-655.
3. Fujimori N, Komatsu M, Tanaka N, Iwaya M, Nakano H, Sugiura A, Yamazaki T, Shibata S, Iwaya Y, Muraki T, Ichikawa Y, Kimura T, Joshita S, Umemura T, Matsumoto A, Tanaka E. Cimetidine/lactulose therapy ameliorates erythropoietic protoporphyria-related liver injury. *Clin J Gastroenterol.* 2017; 10(5): 452-458.
4. Yoshioka A, Fujiwara S, Kawano H, Nakano H, Taketani S, Matsui T, Katayama Y, Nishigori C. Late-onset Erythropoietic Protoporphyria Associated with Myelodysplastic Syndrome Treated with Azacitidine. *Acta Derm Venereol.* 2017; 98(2): 275-277.
5. 中野 創. X連鎖優性プロトポルフィリン症. *皮膚病診療* 40 巻 2 号 p138-143 (2018.2.1).
6. 中野 創. 光線過敏症. *今日の治療指針 2018.* 福井次矢ら編. 医学書院. p1234-1236 (2018.1.1).

2. 学会発表

1. 赤坂英二郎, 豊巻由香, 鷹木由里子, 中野創, 澤村大輔. フェロケラターゼ遺伝子の IVS3-48 多型と軽症型骨髄性プロトポルフィリン症についての検討. 青森地方会第 380 回例会. 2017 年 11 月 26 日 青森市.
2. 中野 創. 遺伝性皮膚疾患の遺伝子診断. 群馬皮膚科地方会. 2018 年 3 月 15 日 前橋市.

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。

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

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。また、ヘムポルフィリン輸送に関与すると考えられている ABCG2 については、日本人の典型的なバリエーション変異型である Q141K を発現させた。ポルフィリンの蓄積は野生体による低下に比べて減少したので、ヘム代謝に影響する事がわかった。そこで、EPP 患者での ABCG2 Q141K の変異の出現を調べたが症状の違いでの変異は全くなかった。また、ABCB6 については発現量を増加させたがポルフィリンの細胞外への排出には有為な差が認められなかった。

D. 考察

ABCB6遺伝子の変異型と野生型のポルフィリンの細胞外への排泄の違いについては有為な差が認められなかった。さらに、日本人での両輸送体の変異型の出現率(AF)は、非常に低い(0.0004%)。従って、EPPの重症患者が患者の10-20%であ

ることから変異型に原因があるとは考え難い。一方、ABCG2のQ141K変異型の日本人出現率は40%と高い。従ってEPP症患者での重症度に関する可能性があったのでEPP患者のABCG2遺伝子バリエーションの出現を調べたが、いずれも野生型であり、ABCG2の関係は得られず。更なる分子解析が必要である。

E. 結論

ポルフィリン輸送体 ABCG2 と ABCB6 の変異が EPP 症の重症に関する可能性は低い。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Takeda TA, Sasai M, Adachi Y, Ohnishi K, Fujisawa J, Izawa S, Taketani S : Potential role of heme metabolism in the inducible expression of heme oxygenase-1. *Biochim Biophys Acta* 1861(7):1813-1824, 2017
2. Minegishi S, Yumura A, Miyoshi H, Negi S, Taketani S, Motterlini R, Foresti R, Kano K, Kitagishi H : Detection and Removal of Endogenous Carbon Monoxide by Selective and Cell-Permeable Hemoprotein Model Complexes. *J Am Chem Soc* 139(16):5984-5991, 2017
3. Adachi Y, Umeda M, Kawazoe A, Sato T, Ohkawa Y, Kitajima S, Izawa S, Sagami I, Taketani S : The novel heme-dependent inducible protein, SRRD regulates heme biosynthesis and circadian rhythms. *Arch Biochem Biophys* 631:19-29, 2017

2. 学会発表
特になし

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
<u>Nishigori C</u> , <u>Nakano E</u>	Epidemiological study of xeroderma pigmentosum in Japan-gentotype phenotype relationship-	Nishigori C, Sugasawa K	DNA Repair Disorders	Springer	Singapore		in press
<u>倉持 朗</u>	Von Recklinghausen病	渡辺晋一、古川福実	皮膚疾患最新の治療	南江堂	東京	2017	238-240
<u>水口 雅</u> 、 <u>倉持 朗</u>	神経線維腫症1型	医療情報科学研究所	病気がみえる Vol.7脳・神経第2版	メディックメデア	東京	2017	478-479
<u>Morwaki S</u>	Prenatal diagnosis of xeroderma pigmentosum group A	Nishigori C, Sugasawa K	DNA repair disorders -clinical and molecular aspects-	Springer	Singapore		in press
<u>中野 創</u>	光線過敏症	福井次矢	今日の治療指針2018	医学書院	東京	2018	1234-36

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
<u>Masaki T</u> , <u>Nakano E</u> , <u>Okamura K</u> , <u>Sugasawa K</u> , <u>Lee MH</u> , <u>Suzuki T</u> , <u>Nishigori C</u>	A case of xeroderma pigmentosum complementation group C with diverse clinical features.	Br J Dermatol		Epub ahead of print	2018
<u>Tamesada Y</u> , <u>Nakano E</u> , <u>Tsujimoto M</u> , <u>Masaki T</u> , <u>Yoshida K</u> , <u>Niizeki H</u> , <u>Nishigori C</u>	Japanese case of xeroderma pigmentosum complementation group C with a novel mutation.	J Dermatol	45(4)	e80-e81	2018
<u>辻本昌理子</u> 、 <u>錦織千佳子</u>	色素性乾皮症	Derma	257	12-19	2017

中野英司、錦織千佳子	色素性乾皮症	皮膚科の臨床	59(6)	794-800	2017
錦織千佳子	色素性乾皮症	小児科臨床	70(6)	809-817	2017
辻本昌理子、錦織千佳子	色素性乾皮症	Visual Dermatology	16(7)	698-701	2017
松井啓治、中町祐司、野口依子、岡崎葉子、正木太朗、中野英司、三枝淳、錦織千佳子	神戸大学医学部附属病院における色素性乾皮症(XP)の遺伝学的検査について	臨床病理	66(2)	137-143	2018
倉持 朗	Down症候群(21 Trisomy型)を合併し、4歳時に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)	30-35	2017
倉持 朗	神経線維腫症1型(レックリングハウゼン病)	小児科	58(10)	1177-1194	2017
古村南夫	しみ、それともあざ?	日臨皮会誌	35(1)	16-19	2018
Koga M, Yoshida Y, Imafuku S	Prevalence of obesity in Japanese individuals with neurofibromatosis 1.	Fukuoka Acta Med	108(4)	139-144	2017
Ehara Y, Yamamoto O, Kosaki K, Yoshida Y	Clinical severity in Japanese patients with neurofibromatosis 1 based on DNB classification.	J Dermatol	44(11)	1262-1267	2017
Ehara Y, Yamamoto O, Kosaki K, Yoshida Y	Natural course and characteristics of cutaneous neurofibromas in neurofibromatosis 1.	J Dermatol	45(1)	53-57	2018
Koga M, Yoshida Y, Imafuku S	Clinical characteristics of the halo phenomenon in infants with neurofibromatosis 1: A case series.	Acta Derm Venereol	98(1)	153-154	2018

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、倉持 朗、太田有史、古 村南夫、今福信 一、松尾宗明、筑 田博隆、舟崎裕 記、斎藤清、佐谷 秀行、錦織千佳子	神経線維腫症1型（レッ クリングハウゼン病） 診療ガイドライン2018	日皮会誌	128(1)	17-34	2018
Yoshida Y, Ehara Y, Kosaki K, Yamamoto O	Large number of cutaneous neurofibromas beyond age-appropriate incidence in a patient with a large deletion of <i>NF1</i> .	J Dermatol	45(3)	363-364	2018
Hirabaru K, Matsuo M	Neurological co-morbidity in children with neurofibromatosis type 1.	Pediatr Int	60(1)	70-75	2018
Funasaki H, Saito M, Mizumura KM, Hayashi H, Marumo K	Bone quality in female ballet dancers: A possible determinant of bone health.	Open J Orthop	7	284-293	2017
Koga M, Yoshida Y, Imafuku S	Clinical Characteristics of the Halo Phenomenon in Infants with Neurofibromatosis 1: A Case Series.	Acta Derm Venereol	98(1)	153-154	2018
古賀文二、今福信 一	蒙古斑との境界部にha loを呈した巨大カフェ オレ斑の幼児例	日レ病会誌	8(1)	50-51	2017
Iwatate K, Yokoo T, Iwatate E, Ichikawa M, Sato T, Fujii M, Sakuma J, Saito K	Population characteristics and progressive disability in neurofibromatosis type 2	World Neurosurg	106	653-660	2017

Hoshi K, Matsumoto Y, Ito H, <u>Saito K</u> , Honda T, Yamaguchi Y, Hashimoto Y	A unique glycan-isoform of transferrin in cerebrospinal fluid: a potential diagnostic marker for neurological diseases	BBA - General Subjects	1861(10)	2473-2478	2017
Bakhit MS, Fujii M, Jinguji S, Sato T, Sakuma J, <u>Saito K</u>	Jugular foramen collision tumor (schwannoma and plasma cell pseudotumor), a probable IgG4-related disease.	World Neurosurg	102	694. e9-694 . e13	2017
岩楯兼尚, 山田昌幸, 織田恵子, 岸田悠吾, 古川佑哉, Mudathir Bakhit, 神宮字伸哉, 市川優寛, 佐藤 拓, 藤井正純, 佐久間潤, 齋藤 清	福島県立医科大学における NF1 治療に対する取り組み	日本レクリン グハウゼン病学会雑誌	8(1)	25-27	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
<u>Wataya-Kaneda M</u> , Uemura M, Fujita K, Hirata H, Osuga K, Kagitani-Shimono K, Nonomura N; on behalf of the Tuberous Sclerosis Complex Board of Osaka University Hospital.	Tuberous sclerosis complex: recent advances in manifestations and therapy	Int J Urol	24(9)	681-691	2017
Yang F, Yang L, <u>Wataya-Kaneda M</u> , Yoshimura T, Tanemura A, Katayama I.	Uncoupling of ER/mitochondrial oxidative stress in mTORC1 hyperactivation-associated skin hypopigmentation	J Invest Dermatol	138(3)	669-678	2018

Yang F, Yang L, <u>Wataya-Kaneda M</u> , Hasegawa J, Yoshimori T, Tanemura A, Tsuruta D, Katayama I	Dysregulation of autophagy in melanocytes contributes to hypopigmented macules in tuberous sclerosis complex.	J Dermatol Sci	89(2)	155-164	2018
Murakami Y, <u>Wataya-Kaneda M</u> , Kitayama K, Arase N, Murota H, Hirayasu K, Arase, H, Katayama I	Heightened <i>BRAF</i> and <i>BRAF</i> pseudogene expression levels in two Japanese patients with Erdheim-Chester disease	J Cutan Immunol Allergy		DOI: 10.1002/cia2.12010	2018
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	45(3)	372-373	2018
Iwanaga A, Okubo Y, Yozaki M, Koike Y, Kuwatsuka Y, Tomimura S, Yamamoto Y, Tamura H, Ikeda S, Maemura K, Tsuiki E, Kitaoka T, Endo Y, Mishima H, Yoshiura KI, Ogi T, Tanizaki H, <u>Wataya-Kaneda M</u> , Hattori T, Utani A.	Analysis of clinical symptoms and ABCC6 mutations in 76 Japanese patients with pseudoxanthoma elasticum.	J Dermatol	44(6)	644-650	2017
Fukumoto T, Iwanaga A, Fukunaga A, <u>Wataya-Kaneda M</u> , Koike Y, <u>Nishigori C</u> , Utani A	First genetic analysis of atypical phenotype of pseudoxanthoma elasticum with ocular manifestations in the absence of characteristic skin lesions.	J Eur Acad Dermatol Venereol		Epub ahead of print	2017

「結節性硬化症の診断基準及び治療ガイドライン」改訂委員会 金田眞理、水口雅、波多野孝史、瀬山邦明、樋野興夫、錦織千佳子、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	結節性硬化症の診断基準及び治療ガイドラインー改訂版ー	日皮会誌	128(1)	1-16	2018
Terada A, Tanizaki H, Aoshima M, Tokura Y, Moriwaki S	Lichen planus-like keratosis emerging in a pediatric case of xeroderma pigmentosum group A	J Dermatol	44(7)	152-153	2017
森脇真一	一般医に必要な光線過敏症の知識2016	高知県医師会雑誌	22(1)	3-11	2017
森脇真一	光線過敏症	皮膚科の臨床	59(6)	785-793	2017
森脇真一	太陽光線について	Bella Pelle	2(3)	188-191	2017
森脇真一、鬼頭由紀子	色素性乾皮症A群	皮膚病診療	39(8)	873-876	2017
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 ultraviolet phototherapy.	Clin Exp Dermatol	42(5)	523-526	2017
Niida H, Matsumura R, Horiguchi R, Uchida C, Sakai S, Ohhata T, Kitagawa K, Moriwaki S, Nishitani H, Ui A, Ogi T, Kitagawa M	Phosphorylated HBO1 at UV irradiated sites is essential for nucleotide excision repair	Nat Commun	8	16102	2017

Moriwaki S, Kanda F, <u>Hayashi</u> M, Yamashita D, Sakai Y, <u>Nishigori C</u> , Xeroderma pigmentosum clinical practice guidelines revision committee	Xeroderma pigmentosum clinical guideline	J Dermatol	44(10)	1087-1096	2017
Yu A, Tanizaki H, Kokunai Y, Sugimoto A, Shimamoto J, Kurokawa T, <u>Moriwaki S</u>	The association between the clinical and histopathological classifications of actinic keratosis and the efficacy of topical imiquimod treatment.	J Dermatol			in press
Calmels N, Botta E, Jia N, Fawcett H, Nardo T, Nakazawa Y, <u>Moriwaki S</u> , Sugita K, Kubota M, Obringer C, Spits MA, Stefanini M, Lauge V, Orioli D, Ogi T, Lehmann	Functional and clinical relevance of novel mutations in a large cohort of patients with Cockayne syndrome.	J Med Genet			in press
Terada A, Aoshima M, Tanizaki H, Nakazawa Y, Ogi T, Tokura Y, <u>Moriwaki S</u>	An adolescent case of a xeroderma pigmentosum variant confirmed by the onset of sun exposure- related skin cancer during Crohn' s disease treatment.	J Cutaneous Immunology and Allergy			in press
Takahashi Y, Endo Y, Kusaka A, Nakamura S, Nakazawa Y, Ogi T, Uryu M, Tsuji G, 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	177(1)	253-257	2017

Igarashi A, Sakuma H, <u>Hayashi M</u> , Noto D, Miyake S, Okumura A, Shimizu T	Cytokine-induced differentiation of hematopoietic cells into microglia-like cells <i>in vitro</i> .	Clin Exp Neuroimmunol		DOI:10.1111/1/cen3.12429	2017
Shimoda K, Mimaki M, Fujino S, Takeuchi M, Hino R, Uozaki H, <u>Hayashi M</u> , Oka A, <u>Mizuguchi M</u>	Brain edema with clasmatodendrosis complicating ataxia telangiectasia.	Brain Dev	39(7)	629-632	2017
Endo H, Sekiguchi K, Shimada H, <u>Ueda T</u> , Kowa H, <u>Kanda F</u> , Toda T	Low signal intensity in motor cortex on susceptibility-weighted MR imaging is correlated with clinical signs of amyotrophic lateral sclerosis: a pilot study.	J Neurol	265(3)	552-561	2018
<u>Ueda T</u> , Kanda F, Nishiyama M, <u>Nishigori C</u> , Toda T	Quantitative analysis of brain atrophy in patients with xeroderma pigmentosum group A carrying the founder mutation in Japan.	J Neurol Sci	381	103-106	2017
Yuan JH, Hashiguchi A, Yoshimura A, Sakai N, Takahashi MP, <u>Ueda T</u> , Taniguchi A, Okamoto S, Kanazawa N, Yamamoto Y, Saigoh K, Kusunoki S, Ando M, Hiramatsu Y, Okamoto Y, Takashima H	WNK1/HSN2 Founder Mutation in Patients with Hereditary Sensory and Autonomic Neuropathy: a Japanese cohort study.	Clin Genet.	92(6)	659-63	2017
<u>Nakano E</u> , Takeuchi S, Ono R, Tsujimoto M, Masaki T, <u>Nishigori C</u>	Xeroderma Pigmentosum Diagnosis Using a Flow Cytometry-Based Nucleotide Excision Repair Assay.	J Invest Dermatol	138(2)	467-470	2018
Mizawa M, Makino T, Furukawa F, Torai R, <u>Nakano H</u> , Sawamura D, Shimizu T	The 6-year follow-up of a Japanese patient with silent erythropoietic protoporphyria.	JAAD Case Rep	3(3)	169-171	2017

Suzuki H, Kikuchi K, Fukuhara N, <u>Nakano H</u> , Aiba S	Case of late-onset erythropoietic protoporphyria with myelodysplastic syndrome who has homozygous IVS3-48C polymorphism in the ferrochelatase gene.	J Dermatol	44(6)	651-655	2017
Fujimori N, Komatsu M, Tanaka N, Iwaya M, <u>Nakano H</u> , Sugiura A, Yamazaki T, Shibata S, Iwaya Y, Muraki T, Ichikawa Y, Kimura T, Joshita S, Umemura T, Matsumoto A,	Cimetidine/lactulose therapy ameliorates erythropoietic protoporphyria-related liver injury.	Clin J Gastroenterol	10(5)	452-458	2017
Yoshioka A, Fujiwara S, Kawano H, <u>Nakano H</u> , Taketani S, Matsui T, Katayama Y, <u>Nishigori C</u>	Late-onset Erythropoietic Protoporphyria Associated with Myelodysplastic Syndrome Treated with Azacitidine.	Acta Derm Venereol	98(2)	275-277	2018
<u>中野創</u>	X連鎖優性プロトポルフィン症	皮膚病診療	40(2)	138-142	2018
Takeda TA, Sasai M, Adachi Y, Ohnishi K, Fujisawa J, Izawa S, <u>Taketani S</u>	Potential role of heme metabolism in the inducible expression of heme oxygenase-1	Biochim Biophys Acta	1861(7)	1813-1824	2017
Minegishi S, Yumura A, Miyoshi H, Negi S, <u>Taketani S</u> , Motterlini R, Foresti R, Kano K, Kitagishi H	Detection and Removal of Endogenous Carbon Monoxide by Selective and Cell-permeable Hemoprotein-model Complexes.	J Am Chem Soc	139(16)	5984-5991	2017
Adachi Y, Umeda M, Kawazoe A, Sato T, Ohkawa Y, Kitajima S, Izawa S, Sagami I, <u>Taketani S</u>	The novel heme-dependent inducible protein, SRRD regulates heme biosynthesis and circadian rhythms.	Arch Biochem Biophys	631	19-29	2017