

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30年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 錦織 千佳子

令和元（2019）年 5 月

目次

・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
---	---

・分担研究報告

1. 難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究 錦織 千佳子	9
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 小児Recklinghausen病患者の特徴と対応 特にplexiform neurofibromaの取り扱い について 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. 神経線維腫症1型-特定疾患（指定難病）認定患者-の特徴（第2報） 吉田 雄一	19
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1型患者の骨粗鬆症、骨質劣化に対する治療薬の選択 舟崎 裕記、斎藤 充	24
7. 神経線維腫に対して入院し外科的切除を行った神経線維腫症1型患者の医療費 および患者背景に関する検討 今福 信一	26
8. 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 小野 竜輔	28
9. 神経線維腫症2型に対する治療体制の構築 斎藤 清	30

10. 結節性硬化症の診療に関する研究	
水口 雅	34
11. 巨大な腫瘍を有した結節性硬化症に関する研究	
金田 眞理	37
12. 神経線維腫症 1 型の臨床調査個人票データを用いた新規登録患者の 5 年フォローアップ情報の分析	
須賀 万智、山内 貴史	39
13. 当科で診断した色素性D群患者の臨床的、疫学的特徴	
森脇 真一	43
14. 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	46
15. 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	48
16. 長期フォローアップ中の色素性乾皮症の2例	
中野 英司	50
17. 遺伝性ポルフィリン症の遺伝子診断	
中野 創	52
18. ポルフィア症患者の機能解析に関する研究	
竹谷 茂	54
. 研究成果の刊行に関する一覧表	56

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)、色素性乾皮症 (XP) およびポルフィリン症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、患者並びに家族の療養が障害続く。一方でこれら疾患の認知度の低いことがより一層 QOL の低下を招いていること、疾患の実態を把握して、情報を発信し、診療ガイドラインを更新していくことへの社会的要請は強い。NF1 については患者実態の調査として個人調査票の解析、レジストリとしては、ガイドライン 2018 に則って班員全体で NF1 のレジストリを行った。NF2 については、患者会での説明を通じて最適な治療指針の普及に努め、全国の脳神経外科基幹および連携施設（約 850）のうちで治療の可能な病院について公表した。治療指針に記載した bevacizumab の医師主導治験を進めている。TSC については、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、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、TSC 全般に関するものと個別の病変・症状に関するものとして、腎血管筋脂肪腫、上衣下巨細胞性星細胞腫、てんかんの 3 つの診療ガイドラインの策定を進めた。XP については、患者の遺伝子-症状相関についての研究をすすめるとともに、疫学班と共同して、皮膚科、脳神経内科、小児神経科の 3 科合同での全国疫学調査を行った。ポルフィリン症としては、患者の診断と診療を通して実態を調査した、診療ガイドラインの策定の準備を行った。

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こととした。

NF1：診療科横断的な患者全体像の把握を目的として、治療の必要性が高い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調査を行った。また、遺伝子型-症状相関の解析も引き続き進めた。

患者レジストリの構築についても、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が、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ったため、本邦 NF1 患者の合併症の頻度や好発年齢を明らかにするために、新たな診断基準である NF1 診断基準 2018 による Web 登録システムを用いた調査研究を行った。

治療面では NF 患者に生じる神経系の腫瘍に対する最良の診断・治療指針の作成やカフェオレ斑の最適な治療などの検討を進める。

NF2：一昨年までに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が、神経線維腫症 2 型 (NF2) の治療を積極的に行っている施設は少ないため、全国の治療体制について調査し、そ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することを目的とした。

ベバシズマブ治療の医師主導治験の準備をして、その計画を進める。

TSC：臨床症状の多様性、治療法の革新に対応し、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、TSC 全般に関するものが必要であるとともに、臓器特異性が高く、重症度も高い腎血管筋脂肪腫、上衣下巨細胞性星細胞腫、てんかんの 3 つの診療ガイドラインの策定を進める必要があると考え、その両方の策定を進めた。

XP：疫学班と共同して、皮膚科、脳神経内科、小児神経科の3科合同での全国疫学調査を行うとともに、患者の遺伝子症状相関についての研究を進めた。

ポルフィリン症：症状に多様性があるので、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、疾患の実態の解析を進めた。

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

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）

小野竜輔（神戸大学）

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（京都大学）

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・啓発を進める予定にしており、病態が詳細になっていない症状の解明や治療法の実態（太田、古村、舟崎、今福、小野）患者実態の調査として個人調査票の解析（吉田、須賀）を行った。昨年度に立ち上げた NF1 のレジストリ（松尾）への登録数が伸びないので、班員全体で NF1 のレジストリを行った。

太田は自験施設を受診した 20 歳未満のレックリングハウゼン病患者 12 名を対象として PN の増大の変化について MRI などの画像を用いて比較検討した。特に 10 歳未満から複数回の画像を撮像した 3 名の NF1 患者の PN の増大変化について検討した。

症例 1：左側下顎骨に接するように PN が発育し、

漸次増大し、10 歳時には、下顎骨下端の栄養障害性鋸歯状変化をきたした 15 歳時点で、その増大は緩徐となり、10 歳時と変化に乏しい。圧痛を訴えるが自発痛はなく、咬合の問題もない。

症例 2：5 歳時に左上背部に生来大きな色素斑あり、その皮下の PN は後縦隔から連続性に皮膚に連なることが判明し、1 回/年の MRI 撮像で経過観察しているが、10 歳までは毎年約 4mm ずつ増大していたがその後、頭打ちとなっており、現在、14 歳であるが自覚症状に乏しい。

症例 3：2 歳から 13 歳にわたり左頸部の PN の経過観察を行っている。全経過中、痛みなどの症状はないが違和感はあり、反対側の右頸部にも腫瘍の拡大がみられる。

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 3,506 名の解析に解析した結果、男女比は 1:1.2、平均年齢は 38.3 歳（0-93 歳）で、医療助成の対象である stage 3 以上の患者は 2,883 名（82%）であった。合併症についての検討では最も治療の必要性が高かったのは皮膚病変（n, 2344）で、次いで中枢神経症状（n, 728）、骨病変（n, 636）であった。皮膚病変では皮膚の神経線維腫が 58%、びまん性神経線維腫が 31%、悪性末梢神経鞘腫瘍が 10%であった。中枢神経症状として知的障害が 26%、脳腫瘍が 53%、骨病変では側弯症が 55%、骨欠損が 16%、脛骨偽関節症が 9%であった。

須賀も臨床調査個人票の匿名化電子データの提供を受けて、2008 年度の NF1 の医療費助成新規申請患者のデータと、2009～2012 年の各年度の医療費助成更新申請患者のデータを匿名化データ上の個人識別番号でリンケージし、5 年度分のフォローアップデータセットを作成・分析した。

重複事例、重症度分類に関する情報が欠損していた 15 例除外し、最終的に分析対象としたのは 342 例であった。2009～2012 年度に更新申請を行ったのは 205 例（60%）であった。新規申請時の年齢別に見た悪化事例の割合及び発生率（100 人年対）は、いずれも 0～19 歳で最も高かった。とりわけ、0～19 歳で新規申請時の重症度がステージ 3 または 4 の事例において、悪化事例の割合及び発生率が高かった。20～39 歳で申請時の重症度がステージ 1 または 2 の事例においても悪化事例の割合及び発生率が高かったが、0～19 歳では神経症状および骨病変の悪化が多いのに対し、20～39 歳では皮膚病変の悪化が多いなどの相違が見られた。

古村は神経線維腫症 1 型（NF1）のカフェオレ斑に対するピコ秒レーザーの治療効果について検討した。本年度は長期観察や再照射治療を続け、レーザーの波長とフルエンスの影響、治療後の再発までの経過などについて調べた。3 ヶ月以上経

過観察できた NF1 の 3 例を含むカフェオレ斑（扁平母斑）の 14 例中、75%消失が 2 例、50%が 2 例、25%が 2 例、変化なしが 4 例、経過不明が 4 例であった。レーザー照射に起因する炎症後色素沈着はほとんど認められなかった。有効例では辺縁が不明瞭となり、輪郭が全体的にぼやけてある程度目立たなくなる傾向がみられた。3 回照射後に徐々に淡色化が認められた例もあった。ナノ秒 Q スイッチレーザー照射により一過性の色素沈着を生じたのち色調が元に戻ってしまった NF1 のカフェオレ斑の無効例 1 例に対して、ピコ秒レーザー照射を行ったが無効であった。色素沈着がほとんど見られなかった点と、照射時の痛みが軽度でナノ秒 Q スイッチレーザー照射時のような強い衝撃がない点が優れていた。照射後いったん淡色化した色素斑の色が元に戻る再発現象は、通常照射後 12~18 ヶ月の経過観察が必要であり、有用性の判断にはもう少し時間を要する。

舟崎はビスフォスフォネート、SERM、ビタミン D3 製剤、ビタミン K2 製剤、副甲状腺ホルモン (PTH) 製剤、デノスマブ、さらに荷重による運動負荷が骨密度、骨質に及ぼす影響について文献的に検討、骨密度改善に最も効果があるのは、ビスフォスフォネート、副甲状腺ホルモン製剤であるが、前者は骨質改善の効果は少なく、後者は骨質も同時に改善する一方で使用期間が限定される制約がある。SERM、ビタミン製剤は骨密度に与える影響は少ないが、骨質改善作用をもつことを明らかにした。

今福は 2007 年~2017 年までに福岡大、鳥取大皮膚科で入院し皮膚の神経線維腫（および nodular plexiform neurofibroma を含め；以下 cNF）もしくはびまん性蔓状神経線維腫 (diffuse plexiform NF；以下 dNF) を切除した NF1 患者を対象に (1)患者背景、難病申請の有無（小児は小児慢性疾患）(2)実施手術 (3)術前の cNF の個数、切除した腫瘍の個数 (4) 1 症例に対する手術回数 (5) 手術手技に関する診療報酬請求点数、入院総費用、入院期間について、診療カルテおよび臨床写真を用いて後ろ向き解析研究を行った。

統計方法： 2 群の比較には Student's t test を用いて検討し ($p < 0.05$ を有意とした)、入院期間と総費用との相関を見るために Pearson の積率相関を用い、 $r > 0.7$ を有意な相関と判断した。

1. 患者数は 96 症例（男性 28 例、女性 68 例）、平均年齢：37.5 ± 17.4 歳（3 歳~83 歳）、公的補助を受けている症例の割合：38.5%
2. 214 件の手術症例中、全体の 87.3% (188 件) は cNF を、9.8% (22 件) は dNF を対象としていた。2.8% (6 件) は、cNF と dNF の両者を対象に行われていた。
3. cNF の腫瘍数は全患者の 33.3% (32 症例) が

100 個未満、39.5% (38 症例) の患者が 100 個から 999 で、14 症例 (14.6%) で 1000 個を超えていた。
4. 手術回数は手術を受けた頻度が 1 回のみの症例は全体の 58.3% (56 症例)、2 回は 13.5% (13 症例)、3 回もしくはそれ以上は 28.1% (27 症例) で、平均すると 1 症例あたり 2.2 回の手術を受けていた。
5. (手術費用；a、入院総費用；b) cNF に対して、全身麻酔下に行われた症例では、a. 98590 ± 62438 円、b. 487500 ± 11443 円、dNF に対して、全身麻酔で行われた症例では、a. 101160 ± 62992.2 円、b. 660008 ± 286753.4 円で、手術費用においては、両者に有意差はなかったが ($p = 0.843$)、入院総費用では有意差があり ($p < 0.05$)、入院総費用と入院日数は Pearson's の相関係数 $r = 0.757 > 0.7$ と有意な相関を示した。

小野は DNF の切除術において、周術期、術中および術後に出血を抑える方策について、神戸大学医学部附属病院皮膚科にて DNF に対して入院加療を行った NF1 患者について、診療録ならびに手術記録を元に、術前、術中、術後に行なった方策について後向きにデータを収集し、検討した結果、術前は、血液学的異常、抗凝固薬などの内服の有無を確認し、自己血または輸血の準備が行う。術前の MRI は腫瘍の画像的な評価、下床や周囲組織との境界の検討、剥離ラインの決定に有用であった。術前の塞栓術は術前 3-5 日前に栄養血管の塞栓療法を行うことが、出血の制御に有用であるものの、皮膚の疼痛を生じた例もあった。術中は、下床は剥離するレベルを筋膜上にするなど創面の血管組織の露出を少なくし、腫瘍内の切開は基本的に電気メスにて行い、比較的太い血管は結紮して止血、腫瘍内での縫合は丸針を用いて 3-0 号より太めの非吸収性のブレードを用いるなどの工夫をすることで良好な結果を得た。ドレーンは低圧持続陰圧ドレーンを留置し、全身麻酔からの覚醒時に、予め麻酔科医に依頼して、覚醒時の急激な血圧上昇を防ぐことなどが有効と思われた。

齋藤は全国 867 の脳神経外科基幹および連携施設に、2015~2017 年の 3 年間における NF2 治療経験数、治療内容、治療専門病院登録可否についてアンケート調査を行ない、その結果を解析した。アンケート調査の結果は、全 867 施設中 337 施設 (39%) (うち大学病院では 86% から回答を得た。対象の 3 年間に入院治療を行ったのは 93 施設に限られ、10 名以上を治療したのは 5 施設、5~9 名が 10 施設、2~4 名が 39 施設、1 名が 39 施設であった。治療を受けた NF2 患者の総数は 297 名で、手術治療は計 316 件 (聴神経鞘腫摘出術 108、髄膜腫摘出術 79、脊髄腫瘍摘出術 67、その他の腫瘍摘出術 28、人工内耳手術 3、聴性脳幹インプラント手術 1)、放射線治療が計 100 件 (定位放射線治療 80、その他 20) であった。

手術治療の方針について、積極的に行っている施設は 17、比較的積極的に行っている施設は 34 と合わせて 51 施設 (15%) で、207 施設 (61%) は必要があれば行っているとの回答であった。放射線治療の方針についても、積極的に行っている施設は 16、比較的積極的に行っている施設は 21 と合わせて 37 施設 (11%) で、197 施設 (58%) は必要があれば行っていると答えた。

52 施設が、NF2 治療の専門病院として選定してほしいと回答し、114 施設は選定して欲しくないと回答した。どちらとも言えないは 127 施設

bevacizumab 治療の医師主導治験について、PMDA の対面助言を受け、AMED の研究費を獲得して研究協力施設とも連携して実施に向け準備を進める。本治験では 60 例の NF2 患者を対象として、二重盲検無作為化プラセボ対照試験 (RCT) を行うが、当初の 6 ヶ月はプラセボ対照試験としてプラセボ薬を用いるが、以後の 6 ヶ月については全例に実薬投与を行うデザインとしている。

結節性硬化 (TSC) については、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つつ、TSC 全般に関するガイドラインの策定を金田が中心に行い、個別の病変・症状に関する臓器別ガイドラインについては、水口が中心になって、腎血管筋脂肪腫、上衣下巨細胞性星細胞腫、てんかんの 3 つの診療ガイドラインの策定を進めた。

XP については、疫学班と共同して、皮膚科、脳神経内科、小児神経科の 3 科合同での全国疫学調査を行った。(錦織, 小野, 中野英)

林は、(1) 小児整形外科を対象とした「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」の一次調査で報告された 3 施設からの該当患者について二次調査を行い、2 施設から回答が得られた。患者は 29 歳男性、22 歳男性で、いずれも尖足がみられたが内反足を認めず、リハビリテーション介入、理学療法が施行されていた。22 歳男性では食事嚥下訓練も行われていた。

(2) 年長 XP 患者において栄養状態についての臨床的検討を行った。経管栄養の XP-A 患者 (28 歳、寝たきり) において、低アルブミン血症に対し摂取カロリーを 25 kcal/kg/日まで増やしたところ、肝機能障害、乳酸アシドーシス、インスリン抵抗性高血糖が出現し、遷延化した。摂取カロリーを 15 kcal/kg/日に調整したところ、多くの症状が改善したが、脂肪肝は持続した。他にも 23 歳 XP-A 患者、33 歳 XP-A 患者 (高血糖も合併) でも脂肪肝が認められ、摂取カロリー調整を試みた。

森脇は本年度を含むこの 20 年間、XP 診断センターを維持し、全国から紹介されてきた 450 例以上の XP 疑い患者を細胞生物学的、分子遺伝学的

手法を駆使して解析し、これまで 151 例の XP 患者 (全例日本人) を新規に確定診断したが、今回、当科にて XPA 群 (69 例 (46%))、XP バリエーション型 (32 例 (20%)) に次いで多く経験した XPD 群 (XP-D) 患者 19 例 (13%) を臨床的、疫学的に検討した。

上田は、これまでに確立した高次機能を含めた重症度スコア、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) やの評価に加えて、末梢神経伝導検査の健常対象と小児 XP 患者とで比較検討した。XP-A 18 例とコントロール 35 例で神経伝導検査を行い、従来から指摘されている下肢優位・感覚神経優位の軸索障害に矛盾しない末梢神経障害を認め、さらに 5 歳前後から経時的に進行するという結果が得られた。

ポルフィリン症については、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)。中野は主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。

全国から収集した遺伝性ポルフィリン症 23 家系について遺伝子診断を行い、13 家系で原因遺伝子の病的変異を同定し、確定診断が得られた。変異が同定された病型は骨髄性プロトポルフィリン症 9 家系、急性間欠性ポルフィリン症 2 家系、先天性骨髄性ポルフィリン症 1 家系、晩発性皮膚ポルフィリン症 1 家系であり、生命予後を改善、また、遺伝的予後の推定に有用な情報が得られた。

C. 考察

NF1 個人調査表を用いた解析結果からは NF1 では症状に個人差が大きく、合併する症状も異なる。現在、海外では様々な臨床試験が行われているが、根治は難しく対症療法が治療の主体となる。今回のわれわれの解析により、本邦では皮膚の神経線維腫の合併により日常生活あるいは社会生活に問題をきたし、認定を受けている患者の割合が多いことが分かった。皮膚病変のみならず、同時に中枢神経症状、骨病変を合併する患者もみられるが、最も治療頻度の高い病変は皮膚病変、特に神経線維腫であると考えられた。

cNF に関しては、腫瘍数が少ない症例や経済的補助を受けていない症例も多く、腫瘍数や経済的援助の有無に関わらず手術治療に対して高い需要があることが推測された。また、およそ 2~3 回の手術で一定の満足が得られている可能性がある。対象は 30 台後半の女性が多く、整容面の改善を期待していることが示唆された。

dNF に関しては、cNF よりも入院総費用は有意に高額であった。しかしながら、手術手技請求点数においては dNF 群(再建を行った一部の症例は高額であったが)と cNF 群との間に有意差はなかった。入院日数は、入院総費用と強い相関が見られた。

ピコ秒レーザーは、2013 年にピコ秒レベルの超短パルスレーザーとして実用化された。超短パルスにて皮膚のクロモフォアへ非常に大きなエネルギーをごく短時間に与えるため、従来のナノ秒 Q スイッチレーザーに比べて周囲組織への熱影響が少なく、メラニン色素などを高いピークパワーと超短パルスでより細かく破壊できるため、効率的に除去できる。色素斑の治療に応用され、炎症後色素沈着が少なくダウンタイムのほとんどない特長をもつピコ秒レーザーであるが、カフェオレ斑の治療後の長期経過の全体像は未だ明らかではない。繰り返し治療によって徐々に色素が淡色化する症例も今後さらに見いだせると期待できるが、更に症例の集積と長期的な経過観察が必要と考えられた。

びまん性神経線維腫(dNF)はNF1患者の体幹、四肢、時に顔面に生じる巨大な下垂性の病変である。病理学的には良性腫瘍であるものの、病変が大きいために整容的、身体機能的に影響が出やすく、外科的切除必要となる。dNF 切除における問題点としては、正常組織との境界が不明瞭なために部分切除をせざるを得ないが、組織が血管に富み、且つ結合組織が脆弱であるために、術中および術後の重篤な出血が生じ、時に致命的となることである。術中の術者の手技的な工夫、各科との協力も不可欠である。腫瘍塞栓術は栄養血管が同定できる場合は3-5日前にゼラチンスポンジなどを用いて行うが、それより長い期間が経過すると血管が再疎通する可能性がある。また、皮膚壊死などの合併症に注意する必要があり、放射線科医との綿密な協議が必要である。

レジストリに関して登録が進まない要因としては症例登録の前に、診療医の登録が必要なこと、各施設で倫理審査を要求される場合があること、前回の全国調査からの期間が短かったため臨床医の関心が高まらないこと、年に1回程度の受診頻度の患者さんが多いため外来受診時のタイミングで登録のインフォームドコンセントをとるのが難しいこと、などが影響していると考えられる。

骨質は骨強度の30%を担い、コラーゲンの架橋形成によって規定され、骨質向上のための未熟、成熟架橋(善玉架橋)と劣化を促す老化架橋(悪玉架橋)が存在することが知られている。本症の骨質に対する治療効果に関する報告は少なく、NF1において、患者個々の骨密度、骨質、年齢、

重症度に応じたテーラーメイド療法を行い、骨密度、骨質、さらに骨折リスクに及ぼす影響について前向き研究が必要であると考えられる。

NF2 今回のアンケート調査ではNF2治療の専門病院が全国でも限られていることが明らかとなった。NF2治療の専門病院への選定を希望された52施設のうち、9施設では2015~2017年間には治療経験がなかったが、施設の状況や専門性などを考慮して52施設を専門病院として公表する(F)。

bevacizumab治療の医師主導治験を2019年に全国の9施設で開始する。本治験では60例の聴神経腫瘍を持つNF2患者を対象として、二重盲検無作為化プラセボ対照試験(RCT)を行うが、本疾患に対するRCTとしては世界初・最大規模の臨床試験となることから、本邦からのエビデンス発信の側面でも意義のある試験と考えている。希少疾患であることから、十分な数の症例のエントリーが得られるかが最大の障壁となる。治験内容を周知し、治験対象患者を集めたい。

TSC 日本では最近10年間に、TSCを含む難病の政策、医療、研究が大きく進んだ。政策面では、TSCは小児慢性特定疾患に指定されていたが、成人患者に対する医療費補助の制度はなかった。しかし2014年の法改正を受けてTSCも2015年7月、新たな指定難病として追加指定され、成人TSC患者に対する医療費補助の道が拓かれ、これとともに診断基準、重症度基準が改訂され、実地診療で活用された。

医療面では、mTOR阻害薬の導入、普及とともに関係する多くの診療科が連携して、日本各地にTSC診療チームやTSCボードを立ち上げ、全人的診療が進められるようになった。TSCの全般および個別の病変・症状に関する診療ガイドラインの策定は、こういった診療体制の改革を後押しした。

XP 今回、初めて、皮膚科、小児科、脳神経内科の三科を対象に全国的な疫学調査をこなした。小児科、脳神経内科、重症心身障害者センターなどからの回答もみられ、今までとは異なる患者層が見えてくる可能性がある。虹調査の回収がまだ完全ではないので、再度催促をして、引き続き虹調査の解析を進めていく予定である。

XP患者ではミトコンドリア機能の異常が報告されており、過剰な糖負荷が肝機能など全身状態増悪の原因になったと推察された。さらにXP患者においては通常重症心身障害児・者と比べ必要カロリーが少ない可能性も予想された。

今回の検討から本邦XP-D患者における以下の特徴が明らかになった。本邦XP-D患者はほとんどが皮膚型(95%)で、XP-Dは決して稀ではない。皮膚型XP-D患者の多くは異常なサンバーンの既往にもかかわらず中年以降に確定診断されている(小児診断例はわずかに2例)。

XPの神経障害における病態はDNA修復障害に起因する神経細胞死(neuronopathy)が考えられているが、この場合は神経障害の程度が神経軸索の長さに依存することはない。一方で今回の結果は長さ依存性の多発性ニューロパチーに合致するものであり、XPの末梢神経障害はDNA修復とは異なる機序も併存している可能性が示唆された。さらに、臨床的に神経症状が目立ってくるのは10歳前後とされているが、脳萎縮や重症度評価と同じく末梢神経障害も5歳前後から進行性に悪化することが確認された。これらのことから、XPの神経症状が単一の病態で進行するわけではないことも考えられる。

ポルフィリン症: EPPでFECHに病的変異が同定できた家系では、家系内で遺伝子型を決定することによって、血縁者、特に発端者の次世代の個体が将来発症するかどうかを高い確率で推定することができる。本研究においても4家系において家系分析によって、正確な遺伝的予後推定を行うことができた。AIPにおいては6家系中4家系で変異が同定されなかったが、本症は臨床診断の段階では呼吸麻痺や腹部疝痛を訴える他の疾患との鑑別が困難な場合があり、今回解析した変異陰性の症例は真のAIPではない可能性があるため、ポルフィリン体検査を含め、慎重に臨床経過を観察する必要がある。変異が同定されたCEPは20歳代での発症など、臨床症状が成書の記載と比較して軽度であり、典型的なCEPとはみなし難いが、遺伝子診断で病型を確定できた。PCT2家系では1家系で病的変異が同定されたが、本家系は遺伝子診断で家族性PCTと決定された本邦第2例である。PCTにおいては欧米では20%程度が家族性PCTとされているが、本邦では家族歴があるPCTは348例中4例と報告されており、家族性PCTの報告が極めて少ない。我々が報告した本邦第1例の家族性PCTとあわせても、PRODに変異が同定されたものは現在2例しか存在しない。これら2例の家族性PCTはいずれも家族歴がないため、変異解析が行われていないPCTの中には変異が陽性のものが含まれている可能性がある。

D. 結論

本研究ではNF1の医療費助成新規申請患者の5年フォローアップデータセットを作成・分析した。2008年度の新規申請342例のうち、2009~2012年度に更新申請を行ったのは約60%であった。新規申請時点で0~19歳の事例において悪化事例の割合及び発生率が高く、その多くは神経症状および骨病変の高度の異常によるものであった。

NF1の臨床個人調査票の解析により、皮膚病変の治療を希望する患者の割合が高いことが分かった。NF1患者のQOLを改善するため、皮膚病変

に対して積極的に治療を行っていく必要がある。

cNFについては以下の2点がわかった。cNFの手術治療の需要は高い。dNF群では入院総費用はcNF群に比べて高値であったが、手術費用に関しては有意差はなかった。dNF群で入院費用が高値となったのは、入院期間がcNF群よりも長期であったことが影響していた。

F1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、今後も様々な年齢、部位の症例集積が必要と考えられた。

NF1のdNFの切除は、血管に富む巨大腫瘍を腫瘍内切除するというリスクの高い手術であるため、可能な対策すべて行なった上で万全を期して手術に臨めるように治療者の認識を高めていくことが重要と思われた。

NF1のレジストリは完成し、登録も開始できたが、登録数は伸びず、今後皮症例登録を増やしていく必要がある。これまでの経過からはこのようなシステムでの症例登録は難しいと考えられる。

NF1患者に存在する骨粗鬆症、骨質劣化に対する治療報告は極めて少ない。今後は、それぞれの患者の骨密度、骨質、年齢、重症度に応じた治療薬を選択し、骨密度、骨質、さらに骨折リスクに及ぼす影響についての前向き研究が必要である。

治療指針を患者会や学会などで周知しているが、治療が遅れ不十分な治療に終わる患者が多く、NF2予後は不良である。今回のアンケート調査の結果が、受診すべき病院が分からないという患者の不安を軽減し、治療集約と成績向上及びQOL改善に資することを期待している。また開始予定の医師主導治験については、bevacizumabの保険収載を目指すとともに、新しい治療開発の基盤となることを期待される。

XP 今後も、全国調査を進め、XPの全体像の把握に努める。引き続き、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、自宅で実施可能な嚙下訓練アプリの開発(2017年度から進行中)年長XP患者での栄養評価・指導を進める。

本邦では皮膚症状が主のXP-D患者においても早期診断が重要であり、サンバーン、雀卵斑様皮疹を見逃さないことがXP-D早期診断、皮膚がん予防につながる。多彩な表現型を呈しそれほど稀ではないXP-D患者の臨床的特徴、重症度や患者数の把握は、重症型のXP-A群との比較検討においても、厚生労働行政にとっても有用な情報をもたらすと考える。

XP-Aにおける末梢神経障害は下肢優位・感覚神経優位の軸索障害が5歳前後から経時的に進行し、その機序としてDNA修復障害以外の要因も示唆された。

遺伝性ポルフィリン症は病型診断が難しいため、

遺伝子診断が必要である。特に急性型の病型では確定診断によって、発症の誘因となる薬剤を回避することなど、生命予後を改善させる手段を講じることが可能であるから、遺伝子診断が積極的に行われることが望まれる。また潜在的な家族性PCTが存在する可能性があり、全国調査を行う必要がある。

E . 健康危険情報

なし

F . 研究発表

1. 論文発表

1. Kanda F, Ueda T, Nishigori C : Neurological Symptoms in Xeroderma Pigmentosum. DNA Repair Disorders, Edited by Nishigori C, Sugasawa K, Springer, 41-47、2019
2. Nishigori C, Nakano E : Epidemiological study of xeroderma pigmentosum in Japan-gentoype phenotype relationship-. DNA Repair Disorders, Edited by Nishigori C, Sugasawa K, Springer, 59-76、2019
3. Hida T, Okura M, Kobayashi K, Yamashita T, Nishigori C, Uhara H : Xeroderma pigmentosum group D: Report of a novel combination of ERCC2 variations and its phenotype. J Dermatol 46(3):e81-e82, 2019
4. Nishigori C, Nakano E, Masaki T, Ono R, Takeuchi S, Tsujimoto M, Ueda T : Characteristics of Xeroderma Pigmentosum in Japan: Lessons From Two Clinical Surveys and Measures for Patient Care. Photochem Photobiol 95(1):140-153, 2019
5. Masaki T, Tsujimoto M, Kitazawa R, Nakano E, Funasaka Y, Ichihashi M, Kitazawa S, Kakita A, Kanda F, Nishigori C : Autopsy findings and clinical features of a mild-type xeroderma pigmentosum complementation group A sibilings: 40 years of follow-up. JAAD Case Rep 5(3):205-208, 2019
6. 錦織千佳子 : 色素性乾皮症 . BRAIN and NERVE 71(4):394-399, 2019
7. Masaki T, Nakano E, Okamura K, Ono R, Sugasawa K, Lee MH, Suzuki T, Nishigori C : A case of xeroderma pigmentosum complementation group C with diverse clinical features. Br J Dermatol 178(6):1451-1452, 2018
8. 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 Dermatol45(4):e80-e81, 2018
9. Hong WJ, Lee SE, Roh MR, Kim JE, Nishigori C, Kim SC : Angiosarcoma arising on the scalp in a Korean patient with xeroderma pigmentosum variant type. Photodermatol Photoimmunol Photomed 34(5):343-346, 2018
10. Kunisada M, Yamano N, Hosaka C, Takemori C, Nishigori C : Inflammation Due to Voriconazole-induced Photosensitivity Enhanced Skin Phototumorigenesis in Xpa-knockout Mice. Photochem Photobiol 94(5):1077-1081, 2018
11. Hirai Y, Noda A, Kodama Y, Cordova KA, Cullings HM, Yonehara S, Fujihara M, Moriwaki SI, Nishigori C, Mabuchi K, Kraemer KH, Nakamura N : Increased risk of skin cancer in Japanese heterozygotes of xeroderma pigmentosum group A. J Hum Genet 63(11):1181-1184, 2018
12. Takaoka Y, Sugano A, Miura K, Nakano E, Ohta M, Nishigori C : *In silico* drug repositioning for treatment of xeroderma pigmentosum group D. HPCI Research Report 3(2):39-45, 2018
13. 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
14. 錦織千佳子 : 遺伝子診断の臨床的意義と倫理 . 2018年度日本皮膚科学会研修講習会テキスト - 選択(夏) - 遺伝性皮膚疾患 18-21, 2018
15. 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
16. 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 - 改訂版 - . 日皮会誌 128(1) : 1-16, 2018
17. 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. 橋本真哉、中野英司、小野竜輔、正木太郎、竹内聖二、柳原茂人、錦織千佳子：色素性乾皮症 D 群の小児の 1 例．第 42 回日本小児皮膚科学会学術大会．2018.7
2. 小野竜輔、中野英司、上原奈津美、上田健博、酒井良忠、柳原茂人、錦織千佳子：神経症状を合併した色素性乾皮症 D 群の 2 例．第 40 回日本光医学・光生物学会．2018.7
3. Nishigori C : Mechanisms of photocarcinogenesis and sunburn resolution. Cutaneous Biology 2018. 2018/10-11
4. 新川衣里子、辻本昌理子、小野竜輔、錦織千佳子、徳岡秀樹、千原典夫、佐竹渉：51 歳で診断された XP-G 群の 1 例．第 471 回日本皮膚科学会大阪地方会．2019.2
5. 小野竜輔、錦織千佳子：びまん性神経線維腫症に動脈塞栓療法を併用して治療した NF1 の 1 例．第 10 回レックリングハウゼン病学会学術大会．2019.2
6. Nishigori C : Characteristics of Xeroderma pigmentosum in Japan- clinical manifestations and animal study. International Symposium on XP and other Nucleotide Excision Repair Disorders. 2019.3

G . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究

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

色素性乾皮症（xeroderma pigmentosum: XP）は常染色体潜性形式で遺伝する DNA 修復異常症で、高度の光線過敏を示し、患者の約半数は原因不明の進行性の神経症状を呈する。少量の日光曝露により、日光露光部に高度の日焼け症状を呈し、やがて色素斑、脱色素斑ができ、遮光がなされなければ、10 歳になるまでに皮膚がんを高頻度に発症する。XP は希少疾患であり、日にあたれない、徐々に歩行困難になる、などの症状のため、自ずから外出は制限されるため、定期的に医療施設を受診できていない患者も多いと思われ、正確な患者数の推測はできていないのが現状である。そこで、本研究では厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）「難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究（H29-難治等（難）-一般-057）」と共同して、臨床班と疫学班の共同研究の形で全国疫学調査実施することとなり、疫学班の石川鎮清研究分担者が担当となり、まずは、XP の本邦における患者数と臨床像を明らかにすることを目的として、XP の全国疫学調査を進めた。

これまでも本研究班で独自に「色素性乾皮症」の疫学調査を行ってきたが、施設に入所している患者については捉えきれない可能性が以前から指摘されていた。そこで、今回は、疫学的手法に則って、病床数に応じて定められた抽出率で医療施設を抽出し、サンプリングを行った。一次調査は、全国の医療機関で小児科、脳神経内科、皮膚科の 3 診療科合同での全国疫学調査を行った。2484 施設へ XP の患者の有無を調査し 1,659 施設より回答があり回収率は 66.7%であった。患者有と回答したのは 140 施設（小児科 34 施設、脳神経内科 14 施設、皮膚科 92 施設）で、症例数の合計は 374 症例であった。二次調査として患者有の 140 施設に調査票を送付したが、重複もあり得るため二次調査の調査票回収後に正確な症例数および疾患の特性について検討できるものと考えている。

連帯協力者

石川鎮清（自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門）

A．研究目的

色素性乾皮症（xeroderma pigmentosum: XP）は常染色体潜性形式で遺伝する遺伝性光線過敏症で、日露光部に皮膚がんを高頻度に発症する。本邦 XP 患者においては半数以上に原因不明の進行性の神経症状を併発し、難治性で予後不良である。

これまでも XP の患者調査を行ってきたが、XP の初期症状が皮膚の以上であることから主として皮膚科研修施設を対象に実施して来た。しかし、XP は皮膚科のみならず神経内科や小児科を受診している可能性、あるいは精神障害者用の施設に入所している可能性もあるため、本邦における XP の正確な患者数の推測はできていないのが現状である。このような現状を踏まえて、本研究では、

疫学研究班と共同して、XP の本邦における患者数と臨床像を明らかにすることを目的とした。

B．研究方法

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）「難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究（H29-難治等（難）-一般-057）」と共同して全国疫学調査実施することとなり、臨床班と疫学班の共同研究の形で、XP の全国疫学調査を進めた。

実際には疫学班の研究班分担者石川鎮清と共同して作業を行った。具体的には「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル（以下全国疫学調査マニュアル）」に従い施行し、調査対象は XP と診断された患者および XP 疑いの患者で、一次調査（患者数の把握）と二次調査（臨床像の把握）の二部から構成された。

一次調査の対象患者は過去 1 年間の全患者（入院・外来、新規・再来の総て）を対象とする。調査項目は、XP 神経皮膚症候群に関する診療科横断

的な診断体制の確立研究の患者数である。はがきで対象施設となる医療機関(協力機関)へ送付し、回収した。

対象施設は「皮膚科・神経内科・小児科」の3科とし、それぞれを、全国病院データをもとに病床数により層化する。大学病院および500床以上の病院の層は100%の抽出率、400床以上499床未満の層は80%、300床以上399床以下の層は40%、200床以上299床以下を20%、100病床以上199床以下を10%、100床未満を5%とし、全体で30%の抽出率とした。100%の抽出を行う特別階層病院として皮膚科18、神経内科15、小児科22病院を加えた具体的な施設数は、皮膚科が899施設、神経内科が727施設、小児科が858施設である。全体として2,484施設(全施設数は8,396)であった。

一次調査は、調査対象病院の抽出およびはがきによる患者の有無を回答してもらうが、自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門で行った。二次調査は、病院および一次調査にて回答した各診療科の医師に対して個人票を記載してもらうが、神戸大学大学院医学系研究科皮膚科学分野で行った。

二次調査では、具体的な臨床症状や診断時の所見などの情報を収集した。具体的な項目は、生年月日・イニシャル・性別・XPの診断・病型分類・診断年月日・皮膚所見・神経所見・人工呼吸器使用の有無・補聴器装着の有無、胃瘻の造設の有無、日常生活の自立度(生活の状況)・を調査した。生年月日とイニシャルは、複数の医療機関・診療科から同一の登録を除外するためのみに使用することとした。二次調査票の収集時に、「二次調査対象番号とカルテ番号との対応表」を同時に送付し、各協力機関で3年間の保管を依頼する。

(倫理面への配慮)

自治医科大学と神戸大学とで倫理審査の申請を行い、承認を受けて調査を実施した。承認番号(自治医科大学:第臨大18-076、神戸大学:No.180218)

表 XPの疫学調査対象施設
調査対象機関抽出一覧

病院データ	機関コード	1:医学部 附属病院	2:500床 以上	3:400~ 499床	4:300~ 399床	5:200~ 299床	6:100~ 199床	7:99床 以下	特別階層	合計
	全体数	151	311	372	683	1089	2804	2986		8396
小児科		131	222	222	347	317	664	695		2598
	抽出数	131	222	178	139	64	67	35	22	858
神経内科		105	206	180	299	290	640	299		2019
	抽出数	105	206	144	120	58	64	15	15	727
皮膚科		135	245	231	345	342	800	574		2672
	抽出数	135	245	185	138	69	80	29	18	899
(抽出率)		100%	100%	80%	40%	20%	10%	5%		
									抽出 合計	2484

表 XPの疫学調査一次調査回収結果(12月20日現在)
一次調査結果(再依頼前)

診療科	発送数	郵便戻り	返送あり	返送なし	症例なし	症例あり	返送あり (記載なし)	症例数 合計
小児科	858	13	521	324	498	31	4	62
神経内科	727	1	333	393	318	14	2	36
皮膚科	899	3	446	450	380	68	1	222
総計	2,484	17	1,300	1,167	1,196	113	7	320

返送率: 52.3% (1,300/2,484) 対発送数
52.7% (1,300/2,467) 郵便戻りを除外

C. 研究結果

一次調査は、送付した2,484施設のうち、閉め切りに間に合わなかった施設に1度督促を出したところ1,659施設より返信があり、回収率は66.8%であった。回答があった施設うち、患者なし1,510施設(91.0%)、患者あり140施設(8.4%)、記載なし9施設(0.5%)であった。症例数1例が83施設で最も多い施設は70例であり、症例数の合計は374例であった。

二次調査には、患者ありと回答のあった140施設に調査票を送付し、現在回収しているところである。

D. 考察

今年度は、厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等政策研究事業)「難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究(H29-難治等(難)-一般-057)」と共同してXPの全国疫学調査実施した。一次調査の結果を踏まえ、現在二次調査を行っているところである。

XPの本邦での頻度は2.2万人に1人とされている(Hirai Y, 2006)。「全国疫学調査マニュアル」に従って、人口動態統計から得られた15歳から65歳までの日本人口7600万人と65歳以上3500万人の合計1億1100万人にこれらを換算すると、約500人の患者数が推測される。全国疫学調査の抽出率を30%、回収率を70%と仮定すると、患者報告者数の予測は約100人となるが、大学病院などの専門医のいる医療機関に通院している患者の割合が多いこと、患者がいると予想される施設を特別階層病院として含めたことから、374例という患者数を捉えることができたと考えられる。過去の皮膚科研修施設のみを対象に疫学調査を行った際には、時期によって多少の差はあるものの、概ね250名くらいのことが多かったので、調査対象を小児科、神経内科にも広げたことで、いままで掴むことができなかった患者層のデータを得ることが出来たと考えている。

予測人数より多くなったことについては、今回、

皮膚科、神経内科、小児科の3診療科に調査をしており、同一患者が複数の施設から症例ありとの報告になった可能性がある。二次調査で、回答いただいた調査票で重複を除外し正確な症例数を検討できるものと思われる。

XPの疾患の特性から、大学病院や大病院など皮膚科、神経内科、小児科の専門医が担当している可能性が高く事前の抽出予測より捕捉割合が多くなった可能性がある。今回、診療を担当していると思われる3つの診療科に対して全国疫学調査を実施したことでXPの本邦における推計患者数を求め、二次調査では、男女・年齢・居住地(出生児・発病時)の分布を明らかにし、発症から初診時、さらに確定診断までの時間経過を検討できるものと期待している。

E. 結論

今年度、「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル」に沿ってXPの全国疫学調査を実施した。一次調査の回収率は66.7%と比較的高かった。現在、二次調査を実施中である。二次調査の調査票回収後に正確な症例数および疾患の特性について検討できるものと期待している。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kanda F, Ueda T, Nishigori C : Neurological Symptoms in Xeroderma Pigmentosum. DNA Repair Disorders, Edited by Nishigori C, Sugasawa K, Springer, 41-47, 2019
2. Nishigori C, Nakano E : Epidemiological study of xeroderma pigmentosum in Japan-gentotype phenotype relationship-. DNA Repair Disorders, Edited by Nishigori C, Sugasawa K, Springer, 59-76, 2019
3. Hida T, Okura M, Kobayashi K, Yamashita T, Nishigori C, Uhara H : Xeroderma pigmentosum group D: Report of a novel combination of ERCC2 variations and its phenotype. J Dermatol 46(3):e81-e82, 2019
4. Nishigori C, Nakano E, Masaki T, Ono R, Takeuchi S, Tsujimoto M, Ueda T : Characteristics of Xeroderma Pigmentosum in Japan: Lessons From Two Clinical Surveys and Measures for Patient Care. Photochem Photobiol 95(1):140-153, 2019
5. Masaki T, Tsujimoto M, Kitazawa R, Nakano E, Funasaka Y, Ichihashi M, Kitazawa S, Kakita A, Kanda F, Nishigori C : Autopsy

findings and clinical features of a mild-type xeroderma pigmentosum complementation group A siblings: 40 years of follow-up. JAAD Case Rep 5(3):205-208, 2019

6. 錦織千佳子 : 色素性乾皮症 . BRAIN and NERVE 71(4):394-399, 2019
7. Masaki T, Nakano E, Okamura K, Ono R, Sugasawa K, Lee MH, Suzuki T, Nishigori C : A case of xeroderma pigmentosum complementation group C with diverse clinical features. Br J Dermatol 178(6):1451-1452, 2018
8. 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 145(4):e80-e81, 2018
9. Hong WJ, Lee SE, Roh MR, Kim JE, Nishigori C, Kim SC : Angiosarcoma arising on the scalp in a Korean patient with xeroderma pigmentosum variant type. Photodermatol Photoimmunol Photomed 34(5):343-346, 2018
10. Kunisada M, Yamano N, Hosaka C, Takemori C, Nishigori C : Inflammation Due to Voriconazole-induced Photosensitivity Enhanced Skin Phototumorigenesis in Xpa-knockout Mice. Photochem Photobiol 94(5):1077-1081, 2018
11. Hirai Y, Noda A, Kodama Y, Cordova KA, Cullings HM, Yonehara S, Fujihara M, Moriwaki SI, Nishigori C, Mabuchi K, Kraemer KH, Nakamura N : Increased risk of skin cancer in Japanese heterozygotes of xeroderma pigmentosum group A. J Hum Genet 63(11):1181-1184, 2018
12. Takaoka Y, Sugano A, Miura K, Nakano E, Ohta M, Nishigori C : *In silico* drug repositioning for treatment of xeroderma pigmentosum group D. HPCI Research Report 3(2):39-45, 2018
13. 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
14. 錦織千佳子 : 遺伝子診断の臨床的意義と倫理 . 2018年度日本皮膚科学会研修講習会テキスト - 選択(夏) - 遺伝性皮膚疾患 18-21, 2018
15. 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

なし

16. 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 - 改
訂版 - ．日皮会誌 128(1)：1-16, 2018
17. 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. 橋本真哉、中野英司、小野竜輔、正木太朗、
竹内聖二、柳原茂人、錦織千佳子：色素性
乾皮症D群の小児の1例．第42回日本小児
皮膚科学会学術大会．2018.7
2. 小野竜輔、中野英司、上原奈津美、上田健博、
酒井良忠、柳原茂人、錦織千佳子：神経症状
を合併した色素性乾皮症D群の2例．第40
回日本光医学・光生物学会．2018.7
3. Nishigori C：Mechanisms of
photocarcinogenesis and sunburn
resolution. Cutaneous Biology 2018.
2018/10-11
4. 新川衣里子、辻本昌理子、小野竜輔、錦織千
佳子、徳岡秀樹、千原典夫、佐竹渉：51歳で
診断されたXP-G群の1例．第471回日本皮
膚科学会大阪地方会．2019.2
5. 小野竜輔、錦織千佳子：びまん性神経線維腫
症に動脈塞栓療法を併用して治療したNF1の
1例．第10回レックリングハウゼン病学会学
術大会．2019.2
6. Nishigori C：Characteristics of Xeroderma
pigmentosum in Japan- clinical
manifestations and animal study.
International Symposium on XP and other
Nucleotide Excision Repair Disorders.
2019.3

G．知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他

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

小児 Recklinghausen 病患者の特徴と対応
特にplexiform neurofibromaのnatural historyについて

研究分担者 太田有史 東京慈恵会医科大学皮膚科学講座准教授

研究要旨

これまでの報告でNF1遺伝子変異と臨床症状の相関は一部の例外を除いて存在しないことが分かった。そこで、小児Recklinghausen病患者でplexiform neurofibroma(PN)の発生をみた患者のnatural historyについて検討した。大多数の小児Recklinghausen病患者は、思春期まではわずかな神経線維種とカフェオレ斑のみである。少数のRecklinghausen病患者では、知的障害などのために支援級、支援校への入学が好ましいと判断される場合がある。ひとにぎりのRecklinghausen病患者には生後1歳前後から「大きな色素斑」に一致して結節状神経線維腫plexiform neurofibroma(PN)あるいはびまん性神経線維腫diffuse neurofibroma(DN)あるいはその両方が発生し漸次増大する傾向がある。小児期には、その緩徐な発育のために機能的障害を呈することは少ない（例外はある）。しかし、形の変化はしだいに大きくなり醜形となる。手術的に減量もできるが悪性化のリスクと成人になってから仮性動脈瘤からの出血リスクはありうる。一概にPNの増大はいつまでとは言えないが概ね10歳前後と思われる。MEK阻害剤による腫瘍の縮小に期待したいがその適応を十分検討する必要がある

福田浩孝 1、谷戸克己 1、新村真人 1
1. 東京慈恵会医科大学皮膚科学講座

A. 研究目的

小児 Recklinghausen 病患者で plexiform neurofibroma(PN)の発生をみた患者の natural history について検討した。

B. 研究方法

20歳に達しない12人の小児NF1患者を対象として、PNの増大の変化についてMRIなどの画像を用いて比較検討した。今回は、特に10歳未満から複数回の画像を撮像した3人のNF1患者のPNの増大変化について検討してみた。

なお、倫理面への配慮として、遺伝子検査に先立って同意と説明を十分に行い、患者の個人情報をしたのち検査を施行している。

C. 研究結果

症例 1

初診時、8歳、男児。左側下顎骨に接するようにPNが発育し、漸次増大。10歳時には、下顎骨下端の栄養障害性鋸歯状変化をきたした。現在、15歳であるがPNは左下顎骨の周囲に発育しつつあるがその増大は緩徐となってきた。下顎骨

下端の栄養障害性鋸歯状変化は3DCTでみる限り10歳時と変化に乏しい。これまで、圧痛を訴えるが自発痛はない。咬合の問題もない。

症例 2

初診時、5歳、女児。左上背部に生来大きな色素斑あり。その皮下のPN切除時、胸部MRIを撮像したところ後縦隔から連続性に皮膚に連なるPNであることが判明した。以降、1年に1回、MRIを撮像し後縦隔PNのサイズを観察している。10歳までは毎年約4mmずつ増大していたがここ4年間は頭打ちとなっている。現在、14歳であるが自覚症状に乏しくときに痛みを訴える。

症例 3

初診時、2歳、女児。左頸部から左耳介に大きな色素斑あり。それに一致するようにPN+DNが生じている。頸椎から連続するように皮下にPN+DNがあり漸次増大、13歳の現在、反対側の右頸部にも腫瘍の拡大がみられる。全経過中、痛みなどの症状は訴えないが違和感はある。

D. 考察

一概にPNの増大はいつまでとは言えないが概ね10歳前後と思われる。というのは、10歳以降に初診の小児Recklinghausen病患者ですすでに発生しているPNを画像でそのサイズを観察しても

きわめて緩徐な増大はあるものの、急激な増大はまずみられない。しかし、DNを少なからず合併している場合、増大をみることがある。

MEK 阻害剤は、米国で臨床試験がおこなわれ 3 歳から 18.5 歳の小児 Recklinghausen 病患者に使用され好成績を得ている。すなわち、SPRINT 試験では、投与前の PN 体積と投与終了後の PN 体積を比較し 20%以上その体積が縮小した患者が 70%に達し、逆に 20%以上増大した患者は 0%であった。この試験を踏まえて多数の臨床試験が行われ同様な成績が得られている。若い成人 Recklinghausen 病患者を対象とした試験では、SPRINT 試験よりやや結果は落ちるものの満足のいく成績を示した。

日本の小児 Recklinghausen 病患者を対象とした MEK 阻害剤の効果は知られていない。副作用は、皮膚障害が主なもので、安全性も十分確立されている。しかし、MEK 阻害剤の効果は、PN が増大している間にもっとも効果が期待できると言われている。果たして、PN の増大が緩慢になっている時期に投与しても効果が期待できるのか、はっきりしない。また、SPRINT 試験での成績は 70%であったということは、残りの 30%は効果が期待できない。どのようなタイプの PN あるいは年齢が効果が期待できないのか検討する必要がある。その場合、手術が選択されるのであるが、手術を行う時期や手術法の検討も必要になる。PN の減量を行った後、腫瘍の再増大時期に MEK 阻害剤の効果が期待できるのか検討するべきであろう。

E . 結論

小児 Recklinghausen 病患者で plexiform neurofibroma(PN)の発生をみた患者の natural history について検討した。一概に PN の増大はいつまでとは言えないが概ね 10 歳前後と思われる。MEK 阻害剤の効果は、PN が増大している間にもっとも効果が期待できると言われているが日本人での検討が必要と思われる。

F . 健康危険情報

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

神経線維腫症 1 型 (NF1) のカフェオレ斑に対するピコ秒レーザーの治療効果について検討した。昨年は、ピコ秒レーザー単回照射による治療効果を確認したが、本年度は長期観察や再照射治療を続け、レーザーの波長とフルエンスの影響、治療後の再発までの経過などについて調べた。3 ヶ月以上経過観察できた NF1 の 3 例を含むカフェオレ斑（扁平母斑）の 14 例中、75%消失が 2 例、50%が 2 例、25%が 2 例、変化なしが 4 例、経過不明が 4 例であった。レーザー照射に起因する炎症後色素沈着はほとんど認められなかった。有効例では辺縁が不明瞭となり、輪郭が全体的にぼやけてある程度目立たなくなる傾向がみられた。3 回照射後に徐々に淡色化が認められた例もあった。ナノ秒 Q スイッチレーザー照射により一過性の色素沈着を生じたのち色調が元に戻ってしまった NF1 のカフェオレ斑の無効例 1 例に対して、ピコ秒レーザー照射を行ったが無効であった。色素沈着がほとんど見られなかった点と、照射時の痛みが軽度でナノ秒 Q スイッチレーザー照射時のような強い衝撃がない点が優れていた。照射後いったん淡色化した色素斑の色が元に戻る再発現象は、通常照射後 12～18 ヶ月の経過観察が必要であり、有用と判断した症例の色素斑再発について今後も経過観察する予定である。NF1 のカフェオレ斑に対するピコ秒レーザー治療の有用性の確認には、症例集積と長期経過観察が必要と考えられた。また、ナノ秒 Q スイッチレーザーにて炎症後色素沈着の遷延化や色素脱失の残存などを生じやすい患者に対するピコ秒レーザー治療の適応についても今後検討する予定である。

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 type1, 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、CALM が疑われた多くの新生児や乳幼児が皮膚科を受診する。褐色調の比較的強い色素斑として認められる東洋人では、見た目の問題からレーザー治療を強く希望する保護者が多い。

標的となるメラノソームをレーザーで特異

的に破碎し除去する理論として、選択的光熱融解理論 (selective photothermolysis) がある。クロモフォア (メラニンなど) がレーザー波長に対し特異的吸収特性を持つことを利用し、照射時間 (パルス幅) とエネルギーを適切に設定すれば、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。周囲に熱影響を及ぼすパルス幅である熱緩和時間は、メラノソームでは 50 ナノ秒となり、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スイッチレーザーはCALMなどの治療に用いられる。安全で有用性の高い治療として種々の色素性病変に対して応用されたが、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)}。

今回は、ピコ秒レーザーのCALM治療における長期経過後の有用性を中心に確認し、さらにナノ秒Qスイッチレーザーとの治療効果との比較検討や、患者の満足度についても若干の考察を加えた。

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検討するために、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，松尾真二郎医師），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、各機器の使用ガイドラインに準じて、安全性の担保を最優先にフルエンスの設定を行った。

有効性（率）については、色素斑の淡色化率・見た目の改善（辺縁の不明瞭化）、治療回数、長期予後として再発の有無、安全性とし

て照射時の痛み、衝撃、永続的な色素脱失の発生、炎症後色素沈着の程度と期間、予測できない反応や瘢痕形成、機器・治療法の汎用性、費用等について総合的に評価した。

NF1のCALMについては、ピコ秒レーザーの治療例数例について、治療後の色素斑の経過に加え、Qスイッチレーザーの治療効果との比較のため、担当医師に臨床写真を供覧してもらい複数の医師で確認した。

C. 研究結果

アレキサンドライトレーザーPicoSure®による治療例の検討：

昨年報告した症例の長期かつ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ヵ月から1年7ヵ月にわたり長期経過を観察した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、長期観察を試みた。1年7ヵ月後に確認できた症例では再発は認められなかった。

その他の症例を含む3ヶ月以上経過観察できたNF1の3例を含むカフェオレ斑（扁平母斑）の14例中、75%消失が2例、50%が2例、25%が2例、変化なしが4例、経過不明が4例であった。レーザー照射に起因する炎症後色素沈着はほとんど認められなかった。有効例では辺縁が不明瞭となり、輪郭が全体的にぼやけてある程度目立たなくなる傾向がみられた。3回照射後に徐々に淡色化が認められたものもあった。

ナノ秒Qスイッチレーザー照射により一過性の色素沈着を生じたのち色調が元に戻ってしまったNF1のカフェオレ斑の無効例1例に対して、ピコ秒レーザー照射を行ったが無効であった。

Nd:YAGレーザー、PicoWay®による治療症例の検討：

長期観察例はないが、治療後3ヵ月でやや

淡色化し、色素沈着がほとんど見られなかった例があり、照射時の痛みが軽度でナノ秒Qスイッチレーザー照射時のような強い衝撃がない点が優れていた。

照射後いったん淡色化した色素斑の色が元に戻る再発現象は、通常照射後12～18ヵ月の経過観察が必要であり、有用と判断した症例の色素斑再発について、観察期間が比較的短いものは今後も経過観察を継続する予定である。

D．考察

ピコ秒レーザーは、2013年にピコ秒レベルの超短パルスレーザーとして実用化された。

超短パルスにて皮膚のクロモフォアへ非常に大きなエネルギーをごく短時間に与えるため、従来のナノ秒Qスイッチレーザーに比べて周囲組織への熱影響が少なく、メラニン色素などを高いピークパワーと超短パルスでより細かく破壊できるため、効率的に除去できるようになった。

開発時は刺青治療用レーザーであったが、その特徴から、近年色素病変治療への応用が進められている。これまでのレーザーのような光熱作用主体ではなく、光音響作用（光機械的作用）が主体と考えられており、ナノ秒Qスイッチレーザーを上回る効果や新たな作用も期待され、様々な色素斑の治療効果について活発な議論が交わされている。

2018年10月には“深在性・浅在性色素性病変の治療を目的とした装置”として国内で薬事承認を受け、基幹医療施設への導入と普及が見込まれている。

注意すべき事項として、ピコ秒レーザーの現行治療機器は、パルス幅がサブナノ秒であるため、光音響効果のみを有するものではなく、光熱作用も含まれている。したがって、副作用として従来のQスイッチレーザーと同様に照射時の痛み、照射後の紅斑や浮腫、紫斑、痂皮、水疱、瘢痕の出現や、高フルエンス照射による炎症後色素沈着や炎症後色素脱失がみられることがある。

従来のナノ秒Qスイッチレーザーでは、カフェオレ斑の反応は治療後3通りの反応にわかれる。何らかの淡色化がみられるタイプと、

残りは一過性の炎症後色素沈着を起こすが最終的に色調に変化が起こらない、あるいは毛孔一致性に比較的治りにくい炎症後色素沈着が生じるタイプである。淡色化がみられるタイプでも単回治療で効果が得られる場合は稀で、数回の繰り返し治療を必要とし、必ずしも効果が相加的に得られて、満足のいく結果となるわけではない。

今回、ピコ秒レーザー治療での単回照射後の長期経過観察も行ったが、淡色化の得られた患者や再発があまりみられない患者の割合は、ナノ秒Qスイッチレーザーを超えるような高い割合ではなく、従来のレーザー以上の有用性は見いだせなかった。

その一方、一過性の炎症後色素沈着は少なく、毛孔一致性の色素沈着を生じた症例はなかった。また、照射時の痛みは比較的小さく、照射速度が速く、広範囲あるいは多発病変への繰り返し治療ができる点はメリットと考えられた。

しかし、現行機器では、その安全なフルエンス設定範囲の狭さから、ピコ秒レーザーの効果が得られる患者の条件は自ずと制約を受けていると考えられており、従来のレーザーの利用法のように、患者ごとのフルエンス設定などを個別に最適化・最大化することによって、さらに高い効果を得る方法は、現行の機器では難しいという意見が多い。

今回のように、ナノ秒Qスイッチレーザー無効例にピコ秒レーザー治療を試みても無効の場合、さらにフルエンスを高くしても効果が得られる可能性は低い。また、フルエンスが高すぎると、照射後の想定外の浮腫性紅斑の持続などの強い副作用が時に刺青治療でみられるため、カフェオレ斑治療でも注意する必要があると考えられた。

色素斑の治療に応用され、炎症後色素沈着が少なくダウンタイムのほとんどない特長をもつピコ秒レーザーであるが、カフェオレ斑の治療後の長期経過の全体像は未だ明らかではない。繰り返し治療によって徐々に色素が淡色化する症例も今後さらに見いだせると期待できるが、更に症例の集積と長期的な経過観察が必要と考えられた。

E . 結論

ピコ秒レーザーによる CALM の治療の現状について、レーザー治療の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を明らかにした。

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（再発、色調が全く変化しない等）に対する効果が期待されたが、今回の検討では残念ながら確認できなかった。

今後は、顔面などの目立つ部位にある、カフェオレ斑の症例のピコ秒レーザーによる治療効果を明らかにするために、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治療効果の情報収集を中心に試みたい。

また、海外の治療報告⁴⁾では、16 例中無効例 1 例で、淡色化が確認できたのは 15 例 .75% 以上の色素斑消失が 7 例。フォロー期間は 9 ヶ月で、部分的な再発は 15 例中 2 例で、有用性が確認できたとされるが、この臨床研究で使用された 532 nm Nd:YAG によるピコ秒レーザーについても症例情報の蓄積を進めたい。

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で代替できるかどうかは、安全性を担保した上でメリットが問題点を上回ると判断できるかどうかか鍵となる。

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、今後も様々な年齢、部位の症例集積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) Artzi O, Mehrabi JN, et al., Picosecond 532-nm neodymium-doped yttrium aluminium garnet laser-a novel and promising modality for the treatment of café-au-lait macules, *Lasers Med Sci* 33(4):693-697.

doi:10.1007/s10103-017-2373-9. Epub 2017 Nov 2. PubMed PMID: 29098459.

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 : 質疑応答 「小児のカフェオレ斑, 雀卵斑に対するレーザー治療は有用か？」
日小皮会誌 38 (1): 47, 2019

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-特定疾患（指定難病）認定患者-の特徴（第2報）

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難病である。しかしながら、どのような病変に対して治療の頻度が高いかは不明であった。そこで我々は、昨年に引き続いて、厚生労働省に登録されたNF1の臨床調査個人票の解析を行った。2001～2014年までに全国から3,530名の登録があり、3,505名が解析可能であった。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。認定基準であるstage 3以上の患者数は2,883名（82%）であった。

治療の必要な合併症をもつstage 3以上の患者について皮膚病変（D）、中枢神経症状（N）、骨病変（B）の詳細について検討を行った。最も頻度が高かったのはD症状（n, 2344）であり、次いでN（n, 728）、B（n, 636）であった。D症状では皮膚の神経線維腫が58%、びまん性神経線維腫が31%、悪性末梢神経鞘腫瘍が10%を占めていた。Nでは知的障害が26%、脳腫瘍が53%、Bでは側弯症が55%、骨欠損が16%、脛骨偽関節症が9%であった。

以上の結果から、本邦の認定患者において皮膚病変に対する治療の必要性が高いことが分かった。

江原由布子, 山元 修（鳥取大学医学部感覚運動医学講座皮膚病態学分野）
古賀文二, 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はじめ、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。

国際的には重症度分類の作成はなされていないが、本邦では現在DNB分類が用いられている。DNB分類は皮膚病変（D1-4）、中枢神経症状（N0-2）、骨病変（B0-2）からなるが、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。しかしながら、認定患者において、治療の必要性が高い合併症はこれまで明らかにされていない。

そこで今回、治療の必要な合併症をもつ認定患者の特徴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。計3,530名の登録があったが、3,505名の解析が可能であった。

（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た。

C．研究結果

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。認定基準であるstage 3以上の患者は2,883名（82%）であり（図1）、合併症の詳細についてさらに検討を行った。

症状別にみると最も治療の必要性が高かったのは皮膚病変（n, 2344）であり、次いで中枢神経症状（n, 728）、骨病変（n, 636）であった。

皮膚病変では皮膚の神経線維腫が58%、びまん性神経線維腫が31%、悪性末梢神経鞘腫瘍が10%を占めていた（図2）。中枢神経症状として知的障害が26%、脳腫瘍が53%（図3）、骨病変では側弯症が55%、骨欠損が16%、脛骨偽関節症が9%であった（図4）。

D．考察

NF1は症状に個人差が大きく、合併する症状も異なる。現在、海外では様々な臨床試験が行われているが、根治は難しく対症療法が治療の主体となる。今回のわれわれの解析により、本邦では皮

膚の神経線維腫の合併により日常生活あるいは社会生活に問題をきたし、認定を受けている患者の割合が多いことが分かった。皮膚病変のみならず、同時に中枢神経症状、骨病変を合併する患者もみられるが、最も治療頻度の高い病変は皮膚病変、特に神経線維腫であると考えられた。

E . 結論

NF1 の臨床個人調査票の解析により、皮膚病変の治療を希望する患者の割合が高いことが分かった。NF1 患者の QOL を改善するため、皮膚病変に対して積極的に治療を行っていく必要がある。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

- 論文発表
1. 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
2. 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
3. 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
4. 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
5. Yoshida Y, Ehara Y, Noma H, Yamamoto O.: Simple method for estimating cutaneous neurofibromas in patients with neurofibromatosis 1. J Dermatol 45(5): 626-627, 2018
6. 吉田雄一: [これが皮膚科診療スペシャリストの目線! 診療・検査マニュアル-不変の知識と最新の情報-] 母斑, 母斑症. MB Derma 268: 137-142, 2018
7. 石地豊子, 小野正恵, 堺 則康, 吉田雄一, 他.: 神経線維腫症 1 型 (NF1) とレジウス症候群 (LS) 鑑別のための遺伝子診断に関するアンケート調査. 日レ会誌 9(1): 29-33, 2018
8. Yoshida Y, Ehara Y, Koga M, Imafuku S, Yamamoto O.: Epidemiological analysis of

major complications requiring medical intervention in patients with neurofibromatosis 1. Acta Derm Venereol 98(8): 753-756, 2018

2. 学会発表

1. 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
2. 陶山淑子, 福岡晃平, 吉田雄一, 八木俊路朗. びまん性神経線維腫切除におけるボルスター固定を用いた閉創法. 第 22 回山陰形成外科懇話会 6月17日 2018年 島根
3. Yoshida Y, Koga M, Imafuku S, Yamamoto O. Epidemiological analysis of major complications requiring medical intervention in patients with neurofibromatosis 1. Joint global neurofibromatosis conference Nov 2-6, 2018, Paris, France
4. 江原由布子, 吉田雄一, 山元 修. 神経線維腫症 1 型 (NF1) におけるびまん性神経線維腫の好発部位に関する検討. 第 10 回日本レックリングハウゼン病学会 2月24日 2019年 名古屋
5. 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. 第 10 回日本レックリングハウゼン病学会 2月24日 2019年 名古屋
6. 吉田雄一. 神経線維腫症 1 型の診療ガイドライン 2018 について. 第 10 回日本レックリングハウゼン病学会 2月24日 2019年 名古屋

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 認定患者

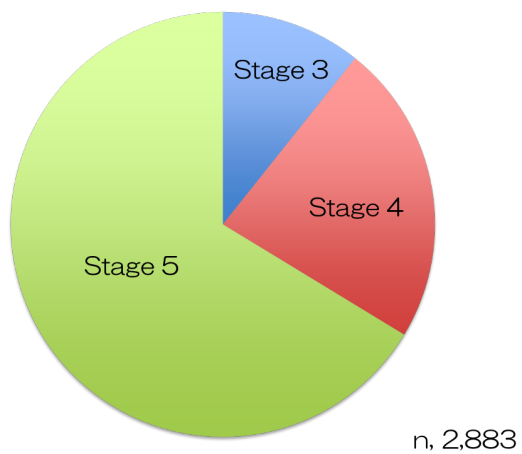


図2 皮膚病変

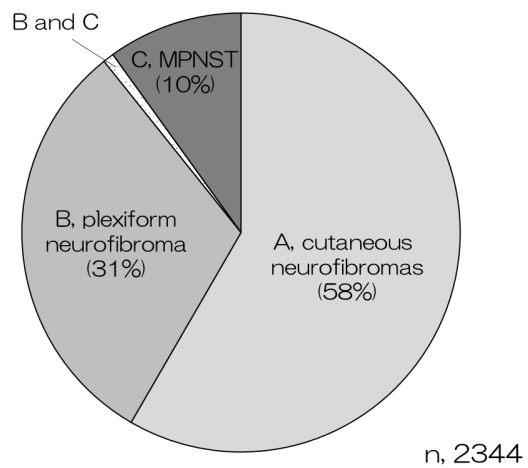


図3 中枢神経系の病変

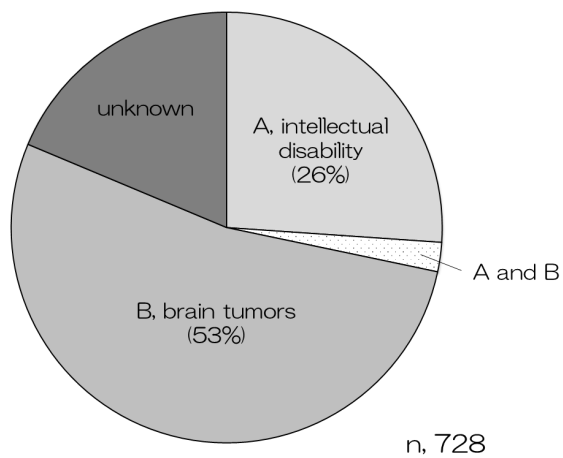
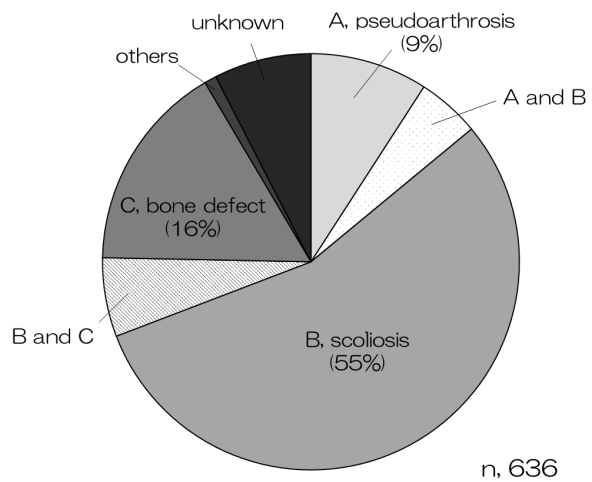


図4 骨病変



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。日本小児神経学会の支援を受け 2018 年 4 月より全国の小児神経科医に周知を行い、ホームページも作成して NF1 診療医登録 ID を順次発行している。繰り返し呼びかけを行っているが、登録医がなかなか増えず、本年 11 月現在、登録医は 49 名、登録症例数は 10 例にとどまっている。登録が進まない要因としては症例登録の前に、診療医の登録が必要なこと、各施設で倫理審査を要求される場合があること、年に1回程度の受診頻度の患者さんが多いため外来受診時のタイミングで登録のインフォームドコンセントをとるのが難しいこと、などが影響していると考えられる。

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 2018 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

日本小児神経学会の支援を受け 2018 年 4 月より全国の小児神経科医に周知を行い、ホームページも作成して NF1 診療医登録 ID を順次発行している。繰り返し呼びかけを行っているが、登録医がなかなか増えず、本年 11 月現在、登録医は 49 名、登録症例数は 10 例にとどまっている。

D．考察

登録が進まない要因としては症例登録の前に、診療医の登録が必要なこと、各施設で倫理審査を要求される場合があること、前回の全国調査からの期間が短かったため臨床医の関心が高まらないこと、年に 1 回程度の受診頻度の患者さんが多いため外来受診時のタイミングで登録のインフォームドコンセントをとるのが難しいこと、などが影響していると考えられる。

E．結論

今後皮膚科医を含めて症例登録をお願いして

いきたいと考えているが、これまでの経過からはこのようなシステムでの症例登録は難しいと考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

松尾宗明：神経線維腫症1型.小児疾患の診断治療基準 第5版.小児内科50巻.増刊号, p724-5. 2018.

神経線維腫症1型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）診断治療ガイドライン2018. 日本皮膚科学会雑誌、128(1)17-34.2018

松尾宗明：神経線維腫症.小児の治療指針。小児科診療 81 巻。増刊号。p874-5.2018

2. 学会発表

松尾宗明 神経線維腫症 1 型の中枢神経合併症 第 10 回日本レックリングハウゼン病学会 名古屋。 2019.2.24.

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

神経線維腫症Ⅰ型患者の骨粗鬆症、骨質劣化に対する治療薬の選択

研究分担者 舟崎裕記 東京慈恵会医科大学整形外科教授
 研究協力者 斎藤 充 東京慈恵会医科大学整形外科准教授

研究要旨

著者らは、神経線維腫症Ⅰ型（NF1）患者には骨密度低下例に加え、骨質劣化例が独立して存在することを見出し、さらに、病的骨折例では骨質劣化例が多いことを報告した。今回、骨粗鬆症治療薬の骨密度、骨質それぞれに対する作用を明らかにするために文献的考察を行った。骨密度改善に最も効果があるのは、ビスホスフォネート、副甲状腺ホルモン製剤であり、前者は骨質改善の効果は少ないが、後者は骨質も同時に改善する一方で使用期間が限定される制約がある。SERM、ビタミン製剤は骨密度に与える影響は少ないが、骨質改善作用をもつ。NF1患者の骨密度低下、骨質低下例に対しては、このような作用、適応を念頭に入れ、年齢や重症度も加味した適切な治療薬を選択することが重要である。

A．研究目的

著者らは、NF1患者の骨密度、骨代謝マーカー、骨質マーカーを調査したところ、骨減少症は約3割に認め、その頻度は過去の報告とほぼ同様であったが、骨密度と独立して骨質低下例がほぼ同頻度に存在することを報告した。さらに、骨密度、骨質と骨病変、骨折既往との相関について検討したところ、骨密度、骨質と骨病変との間に相関はなかったが、骨折、とくに病的骨折例では骨質低下例が多いことを報告した。本症の骨粗鬆症に対する薬物療法に関する報告は少なく、とくに骨質に言及したものは皆無であるが、骨密度低下例、骨質低下例に対してはそれぞれに応じた治療薬の選択が必要である。そこで、各種薬剤、運動療法による骨密度、骨質それぞれに対する作用を文献的に明らかにすることを目的とした。

B．研究方法

ビスホスフォネート、SERM、ビタミンD3製剤、ビタミンK2製剤、副甲状腺ホルモン(PTH)製剤、デノスマブ、さらに荷重による運動負荷が骨密度、骨質に及ぼす影響について文献的に検討した。

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（図1）

1. 荷重負荷：適度な荷重負荷は石灰化を促進し、老化（悪玉）架橋を増やすことなく、未熟、成熟（善玉）架橋を増加させる。

2. ビタミンD3製剤：骨密度の軽度増加作用、善玉架橋の増加、かつ悪玉架橋の減少作用により、

骨質の改善効果を有する。

3. ビタミンK製剤：骨密度に影響はないが、善玉架橋を増加させる作用をもつ。

4. ビスホスホネート：骨密度上昇作用は大きい、善玉架橋に影響せず、かつ悪玉架橋は不変、あるいは増加させる。すなわち、本剤の長期投与を行うと骨密度は増えるが、骨質が改善しないため、いわゆる「しなりのない硬い骨」となる可能性がある。

5. SERM：骨密度の軽度増加、善玉架橋の増加に加え、悪玉架橋の減少作用が強いため骨質改善作用が強い。ただし、SERMの使用は閉経後に限定される。

6. PTH製剤：骨密度増加作用、かつ善玉架橋の増加作用が強く、悪玉架橋の減少効果による骨質改善作用も強い。ただし、使用期間が一生で2年間に限定される。

7. デノスマブ：骨密度の増加作用は強い。一方、骨質に対する作用に関する有用な報告はない。

	(70%) 骨密度	(30%) 骨質	
		善玉架橋	老化架橋
Vit.D3	↗	↑	↓
Vit.K	→	↑	↘
ビスホスホネート	↑	→	→~↘
SERM	↑	↑	↓↓
PTH製剤	↑	↑↑	↓
デノスマブ	↑	?	?
*荷重負荷	石灰化促進	↑	→

図1

D . 考察

骨質は骨強度の 30%を担い、コラーゲンの架橋形成によって規定され、骨質向上のための未熟、成熟架橋（善玉架橋）と劣化を促す老化架橋（悪玉架橋）が存在することが知られている。著者らは、NF1 患者の骨減少症は約 3 割に認め、その頻度は過去の報告とほぼ同様であったが、骨密度と独立して骨質低下例がほぼ同頻度に存在することを報告した。さらに、骨密度、骨質と骨病変との間に相関はなかったが、骨折、とくに病的骨折例では骨質低下例が多いことを報告した。しかし、NF1 患者の骨粗鬆症に対する薬物療法に関する報告は少ない。Pierrri ら、Petramala ら、Schnabel らは、カルシウム製剤とビタミン D3 製剤を投与し、Heerva らはアレンドロネート+ビタミン D3 製剤を投与したが、有意な骨密度の上昇は得られなかったことを報告した。その後、Benlidayi らはレジドロネート+カルシウム製剤、ビタミン D3 製剤、Uehara らはデノスマブ投与によって骨密度の上昇が得られたと報告した。著者らは、骨質劣化例が骨粗鬆症と独立して存在し、さらには、これらと病的骨折との関連が示唆されることを報告したが、本症の骨質に対する治療効果に関する報告は皆無である。今後は、患者個々の骨密度、骨質、年齢、重症度に応じたテーラーメイド療法を行い、骨密度、骨質、さらに骨折リスクに及ぼす影響について前向き研究が必要である。

E . 結論

NF1 患者に存在する骨粗鬆症、骨質劣化に対する治療報告は極めて少ない。今後は、それぞれの患者の骨密度、骨質、年齢、重症度に応じた治療薬を選択し、骨密度、骨質、さらに骨折リスクに及ぼす影響についての前向き研究が必要である。

F. 文献

1. Saito M, et al.: Collagen maturity, glycation induced-pentosidine, and mineralization are increased following 3-year treatment with incadronate in dogs. *Osteoporos Int.*19,2008.
2. Allen MR, et al.: Bisphosphonates alter trabecular bone collagen cross-linking and isomerization in beagle dog vertebra. *Osteoporos Int.*19,2008.
3. Tang SY, et al.: Changes in non-enzymatic glycation and its association with altered mechanical properties following 1-year treatment with risedronate or alendronate. *Osteoporos Int.*20,2009.
4. Saito M, et al.: Comparison of effects of alfacalcidol and alendronate on mechanical properties and bone collagen cross-links of

callus in the fracture repair rat model. *Bone* 46,2010.

5. 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. *Osteoporos Int.*21,2010.

6. Saito M, et al.: Raloxifene ameliorates detrimental enzymatic and nonenzymatic collagen cross-links and bone strength in rabbits with hyperhomocysteinemia. *Osteoporos Int.*21,2010.

7. Saito M, et al.: Changes in the contents of enzymatic immature, mature, and non-enzymatic senescent cross-links of collagen after once-weekly treatment with human parathyroid hormone (1-34) for 18 months contribute to improvement of bone strength in ovariectomized monkeys. *Osteoporos Int.*22,2011.

8. Petramala L, et al.: Bone mineral metabolism in patients with neurofibromatosis type 1 (von Recklinghausen disease). *Arch Dermatol Res.*304,2012.

9. Schnabel C et al.: Effect of vitamin D3 treatment on bone density in neurofibromatosis 1 patients: A retrospective clinical study. *Joint Bone Spine* 80,2013.

10. Heerva E et al.: Follow-Up of Six Patients with Neurofibromatosis 1-Related Osteoporosis Treated with Alendronate for 23 Months. *Calcif Tissue Int.*94,2014.

11. Benlidayi IC et al.: Risedronate therapy for neurofibromatosis Type 1-related low bone mass: a stitch in time saves nine. *Act Clin. Belgica* 70,2015.

12. Saito M, et al.: Effect of 18-months Treatment with bazedoxifen on enzymatic immature and mature cross-links and non-enzymatic advanced glycation end products, mineralization, and trabecular micro-architecture of vertebra in ovariectomized monkeys. *Bone* 81,2015.

13. Uehara M, et al.: Efficacy of denosumab therapy for neurofibromatosis type 1 with osteoporosis and history of fractures: a case report. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 14,2018.

神経線維腫に対して入院し外科的切除を行った神経線維腫症1型患者の 医療費および患者背景に関する検討

研究分担者 今福信一 福岡大学医学部皮膚科

研究要旨

神経線維腫症1型（以下 NF1）では、皮膚の神経線維腫（以下 cNF と略す）が、思春期ごろから発現し、整容面で問題となる。またびまん性神経線維腫（以下 dNF と略す）も幼小児期より発現し加齢とともに徐々に増大し機能障害による Quality of life の低下や、将来的には悪性末梢神経鞘腫への移行も懸念される。現在、分子標的薬など多くの臨床試験が行われているが、これら NF に対する治療は未だ外科的切除が主である。しかしながら一般の皮膚良性腫瘍と異なり多発する cNF の切除は大変な労力を要し、また dNF においては術中および術後の出血のリスクが高く、高度な再建術が必要としすることも少なくない。

医療費は、医療の質を保つのに重要な要素であるが、NF1患者における皮膚腫瘍に関する医療費の調査は、本邦では報告がない。本研究では、2007年から2017年までに福岡大および鳥取大で入院して手術を行った96例の患者（217件の手術）を対象に患者背景、医療費を含めた詳細について調べた。その結果、手術を受けた患者は平均37.5歳で女性に多かった。治療前のcNFの数は、1000個を超える症例が14.6%であったが、一方で100個未満の少数の症例も33.3%みられた。またcNFに対する1人あたりの平均手術回数は2.2回で、1回の手術で平均して38個の腫瘍が切除されていた。1患者あたりの手術費用の平均は98,430円で、入院費用は467,870円であった。dNFの症例に限って解析すると、手術費用の平均は136,600円で入院費用は679,080円であった。公費の経済的補助を受けている患者は、全体の38.5%であった。以上よりcNFに関しては、腫瘍数や経済的補助の有無に関わらず手術治療に対して高い需要があり、およそ2~3回の手術で一定の満足が得られている可能性がある。dNFに関しては、術後出血および高度な再建術を行い入院期間が長期となった症例において入院費用が高額となる傾向であった。

A . 研究目的

神経線維腫症1型患者に発生した皮膚の神経線維腫（cNF）および、びまん性神経線維腫（dNF）に対して入院して外科的切除を行った症例について、患者背景および医療費（手術手技請求点数、入院総費用）の詳細を明らかにする。

B . 研究方法

対象： 2007年～2017年までに福岡大、鳥取大皮膚科で入院し皮膚の神経線維腫（および nodular plexiform neurofibroma を含め；以下 cNF）もしくはびまん性蔓状神経線維腫（diffuse plexiform NF；以下 dNF）を切除した NF1 患者。

方法： 後ろ向き患者集積研究。(1)患者背景、難病申請の有無（小児は小児慢性疾患）、(2)施行した手術の内訳、(3)術前のcNFの個数、切除した腫瘍の個数、(4)1症例に対する手術回数、(4)1症例における手術を受けた頻度、(5)手術手技に関する診療報酬請求点数、入院総費用、入院期間について、診療カルテおよび臨床写真を用いて解析を行った。

統計方法： 2群の比較には Student's t test を用いて検討した ($p < 0.05$ を有意とした。) 入院期間と総費用との相関を見るために pearson の積率相関を用い、 $r > 0.7$ を有意な相関と判断した。

倫理的配慮： 本研究の遂行にあたり、両大学の倫理審査委員会の承認を得た

C . 研究結果

- (患者背景) 96 症例 (男性 28 例、女性 68 例) 平均年齢：37.5 ± 17.4 歳 (3 歳～83 歳) 公的補助を受けている症例の割合：38.5%
- (施行した手術の内訳) 214 件の手術の中で、全体の 87.3% (188 件) は cNF を対象としており、9.8% (22 件) が dNF を対象としていた。2.8% (6 件) は、cNF と dNF の両者を対象に行われていた。
- (cNF の腫瘍数について) 全体の患者数の 33.3% (32 症例) が 100 個未満であった。39.5% (38 症例) の患者が 100 個から 999 個で、14 症例 (14.6%) において 1000 個を超えていた。
- (1 症例に対する手術回数) 手術を受けた頻度が 1 回だけという症例は全体の 58.3% (56 症例) で、2

回は 13.5% (13 症例) 3 回もしくはそれ以上の回数を受けていたのは 28.1% (27 症例) であった。平均すると 1 症例あたり 2.2 回の手術を受けていた。

5. (手術費用; a、入院総費用;b) cNF に対して、全身麻酔下に行われた症例では、a. 98590±62438 円、b. 487500±11443 円、dNF に対して、全身麻酔で行われた症例では、a. 101160±62992.2 円、b. 660008±286753.4 円であった。手術費用においては、両者に有意差はなく ($p = 0.843$) であったが、入院総費用では有意差があり ($p < 0.05$)。入院総費用と入院日数は Pearson's の相関係数 $r = 0.757 > 0.7$ と有意な相関を示した。

D . 考察

cNF に関しては、腫瘍数が少ない症例や経済的補助を受けていない症例も多く、腫瘍数や経済的援助の有無に関わらず手術治療に対して高い需要があることが推測された。また、およそ 2~3 回の手術で一定の満足が得られている可能性がある。対象は 30 台後半の女性が多く、整容面の改善を期待していることが示唆された。

dNF に関しては、cNF よりも入院総費用は有意に高額であった。しかしながら、手術手技請求点数においては dNF 群(再建を行った一部の症例は高額であったが)と cNF 群との間に有意差はなかった。入院日数は、入院総費用と強い相関が見られた。

E . 結論

以下の 2 点がわかった。 cNF の手術治療の需要は高い。 dNF 群では入院総費用は cNF 群に比べて高値であったが、手術費用に関しては有意差はなかった。dNF 群で入院費用が高値となったのは、入院期間が cNF 群よりも長期であったことが影響していた。

F . 健康危険情報

なし。

G . 研究発表

1. 論文発表

a. 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

b. 吉田雄一, 倉持 朗, 太田有史, 古村南夫, 今福信一, 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

c. Yoshida Y, Ehara Y, Koga M, Imafuku S., Yamamoto O.: Epidemiological analysis of major complications requiring medical intervention in patients with

neurofibromatosis 1. Acta Derm Venereol 98(8): 753-756, 2018

2. 学会発表

a. 古賀文二, 吉田雄一, 江原由布子, 今福信一: 神経線維腫に対して入院し外科的切除を行った神経線維腫症 1 型患者の医療費および患者背景に関する検討. 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 (12 月 14 日)

b. 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. 第 10 回日本レックリングハウゼン病学会 2 月 24 日 2019 年 名古屋

c. Yoshida Y, Koga M, Imafuku S., Yamamoto O. Epidemiological analysis of major complications requiring medical intervention in patients with neurofibromatosis 1. Joint global neurofibromatosis conference Nov 2-6, 2018, Paris, France

H . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)
予定なし。

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

研究分担者 小野 竜輔 神戸大学大学院医学研究科内科系講座皮膚科学分野

研究要旨

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の一環として、びまん性神経線維腫(DNF)の手術的治療における術後出血の予防策について検討を行った。DNFはNF1患者の体幹、四肢、時に顔面に生じる巨大な下垂性の病変で、整容的、身体機能的に影響を与え、患者のQOLが大きく損なわれるためしばしば手術治療の適応とあるが、時に腫瘍内大出血を生じて致命的となる。今回の研究において、周術期、術中および術後それぞれの段階で出血を予防する方策について検討した。術前の腫瘍塞栓術、術中の止血機器の選択や縫合の工夫、血圧上昇を防ぐ麻酔科的措置、術後の安静、創部処置などの積み重ねが合併症の予防に必要であると考えられた。

A．研究目的

びまん性神経線維腫(DNF)はNF1患者の体幹、四肢、時に顔面に生じる巨大な下垂性の病変である。しばしば切除術が行われるが、組織が血管に富み、且つ結合組織が脆弱であるために、術中および術後の重篤な出血を時に生じ、時に致命的となることがある。手術治療を安全・確実にを行うために、術前、術中および術後の各段階に応じた予防策を講じ、出血の合併症を予防することが求められる。今回それらの包括的にまとめ、検討を行った。

B．研究方法

DNFの切除術において、周術期、術中および術後に出血を抑える方策について、神戸大学医学部附属病院皮膚科にてDNFに対して入院加療を行ったNF1患者について、診療録ならびに手術記録を元に、術前、術中、術後に行なった方策について後向きにデータを収集し、検討した。

C．研究結果

術前の対策としては、一般的な血液学的異常、抗凝固薬などの内服の有無を確認し、自己血または輸血の準備が行われていた。また、術前のMRIは腫瘍の画像的な評価を行い、下床や周囲組織との境界について検討し、剥離するラインを決定するのに有用であった。術前の塞栓術については術前3-5日前に栄養血管の塞栓療法を行うことが、出血の制御に有用であったが、施行後に皮膚の疼痛を生じた例もあった。術中は、下床は剥離するレベルを筋膜上にするなど創面の血管組織の露出を少なくする、腫瘍内の切開は基本的に電気メ

スにて行い、比較的太い血管は電気凝固ではなく結紮して止血する、腫瘍内での縫合は丸針を用いて張力に十分耐久性がある3-0号より太めの非吸収性のブレイドを用いるなどの工夫が施行されていた。ハーモニックスカルペルなどの凝固機器も有用であった。術後の対策については、ドレーンは低圧持続陰圧ドレーンを創面のサイズに応じて複数個留置する、患部はガーゼなどのドレッシングの上から腹帯などで阻血しない程度に圧迫する、全身麻酔からの覚醒時に、予め麻酔科医に依頼して、降圧剤の投与で覚醒時の血圧上昇を防ぐ措置を講じてもらうことなどが有効と思われた。

D．考察

びまん性神経線維腫(DNF)はNF1患者の体幹、四肢、時に顔面に生じる巨大な下垂性の病変である。病理学的には良性腫瘍であるものの、病変が大きいために整容的、身体機能的に影響が出やすく、外科的切除による治療がしばしば行われる。DNF切除における問題点としては、正常組織との境界が明確でないために部分切除をせざるを得ないが、組織が血管に富み、且つ結合組織が脆弱であるために、術中および術後の重篤な出血が生じ、時に致命的となることである。術中の術者の手技的な工夫も欠かせないが、各科との協力も不可欠である。腫瘍塞栓術は栄養血管が同定できる場合は3-5日前にゼラチンスポンジなどを用いて行うが、それより長い期間が経過すると血管が再疎通する可能性がある。また、皮膚壊死などの合併症に注意する必要がある。放射線科医との綿密な協議が必要である。また、術直後は出血のリス

クが高いため、覚醒時の激しい体動や血圧の急激な上昇を抑えるように麻酔科に依頼するしておくことは重要である。DNF の手術は体表の手術であるが、出血のリスクが高いため、術前のコンサルトは行うべきと考える。

E . 結論

今回これらの個々の工夫については目新しいものではないが、血管に富む腫瘍を腫瘍内切除するというリスクの高い手術であるため、可能な対策すべて行なった上で万全を期して手術に臨めるように治療者の認識を高めていくことが重要と思われた。

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

第 10 回 日本レックリングハウゼン病学会

びまん性神経線維腫に対して動脈塞栓療法を併用して治療した NF1 の 1 例 小野竜輔 錦織千佳子(平成 31 年 2 月 24 日 於 名古屋大学医学部)

H . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

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

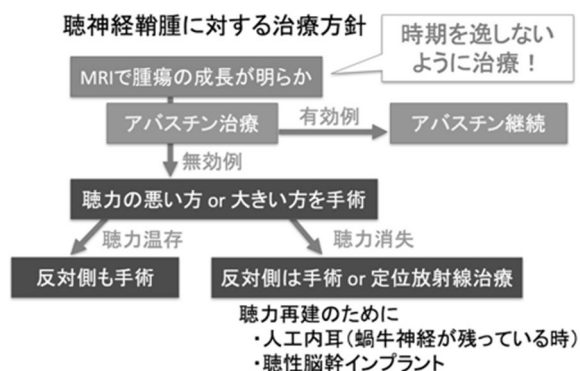
神経線維腫症 2 型（NF2）の治療は難しく、NF2 患者が専門医を受診できる体制を全国で確立する必要がある。そこで全国 867 の脳神経外科基幹および連携施設に、NF2 治療経験数、治療内容、治療専門病院登録可否などについてアンケート調査を行い、337 施設（大学病院では 69 施設）から回答を得た。2015～2017 年の 3 年間に治療経験があったのは 93 施設に限られ、297 名が入院治療を受けていた。治療の内訳は、延べ 316 件の手術、100 件の放射線治療、その他 33 件であった。手術治療について積極的または比較的積極的に行っているのは 51 施設で、多くの施設は必要があれば実施していた。放射線治療についても、多くの施設で必要があれば実施されていた。回答のあった 337 施設のうち 52 施設が専門病院としての選定を希望されており、専門病院として公表する。bevacizumab 治療の医師主導治験については、2018 年 8 月に PMDA 医薬品戦略相談・対面助言を受け、2018 年 11 月に AMED 2019 年度臨床研究・治験推進研究事業に応募し、2019 年 2 月に採択となった。2019 年 3 月に協力施設との合同会議を開催し、2019 年中の治験開始に向けて準備を進めている。

藤井正純 福島県立医科大学脳神経外科准教授
佐藤祐介 福島県立医科大学脳神経外科助手

A. 研究目的

一昨年までに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が、神経線維腫症 2 型（NF2）の治療を積極的に行っている施設は少ないため、NF2 患者が専門医を受診できる全国体制を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、患者会および関連学会での説明を引き続き行い、治療指針の普及に努める。治療指針に記載している bevacizumab（アバステチン）治療については、保険収載に向けて医師主導治験の準備を進める。

B. 研究方法

全国 867 の脳神経外科基幹および連携施設に、2015～2017 年の 3 年間における 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った。昨年度に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っており、今年度は日本脳神経外科学会の承認の後に基幹および連携施設のリストを入手して、アンケートを送付し、その結果を解析した。

bevacizumab 治療の医師主導治験について、今年度は PMDA の対面助言を受け、AMED に申請して研究費を獲得し、研究協力施設とも連携して実施に向け準備を進める。

（倫理面への配慮）

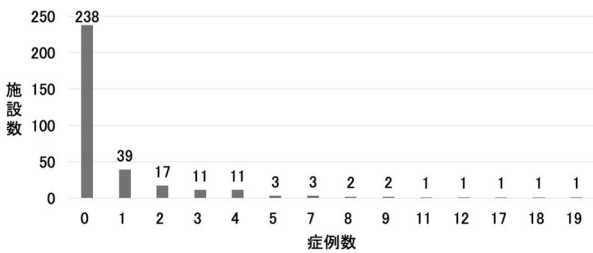
・神経線維腫症 2 型治療についてのアンケート調査：福島県立医科大学一般倫理委員会許可（整理番号：一般 29320）日本脳神経外科学会臨床研究実施許可（受付番号：2018004）

C. 研究結果

C-1. NF2 治療についてのアンケート調査

全 867 施設中 337 施設 (39%)、うち大学病院では 80 施設中 69 施設 (86%) から回答をいただいた。2015～2017 年の 3 年間に入院治療を行ったのは 93 施設に限られ、10 名以上を治療したのは 5 施設、5～9 名が 10 施設、2～4 名が 39 施設、1 名が 39 施設であった。治療を受けた NF2 患者の総数は 297 名で、手術治療は計 316 件、放射線治療が計 100 件であった。

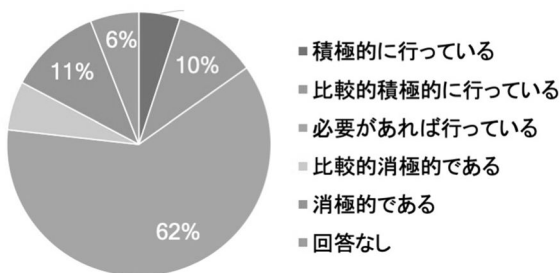
アンケート集計結果：入院治療患者実人数



手術内容は、聴神経鞘腫摘出術が 108、髄膜腫摘出術 79、脊髄腫瘍摘出術 67、その他の腫瘍摘出術 28、人工内耳手術 3、聴性脳幹インプラント手術 1、その他の手術 40 で、10 例以上の手術経験があるのは 6 施設であった。一方、放射線治療については定位放射線治療が 80、その他の放射線治療が 20 であった。

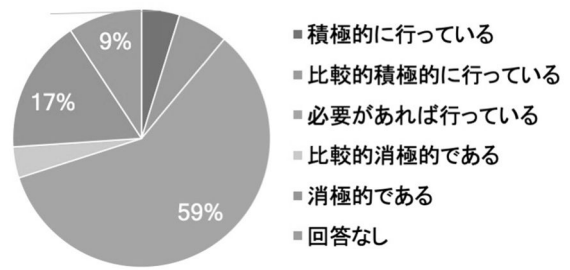
手術治療の方針について、積極的に行っている施設は 17、比較的積極的に行っている施設は 34 と合わせて 51 施設 (15%) で、207 施設 (61%) は必要があれば行っていると答えた。また、比較的消極的なのは 20 施設、消極的なのが 38 施設と合わせて 58 施設 (17%) は消極的であった。

アンケート集計結果：手術治療方針



放射線治療の方針についても、積極的に行っている施設は 16、比較的積極的に行っている施設は 21 と合わせて 37 施設 (11%) で、197 施設 (58%) は必要があれば行っていると答えた。また、比較的消極的なのは 13 施設、消極的なのが 56 施設と合わせて 69 施設 (20%) は消極的であった。

アンケート集計結果：放射線治療方針

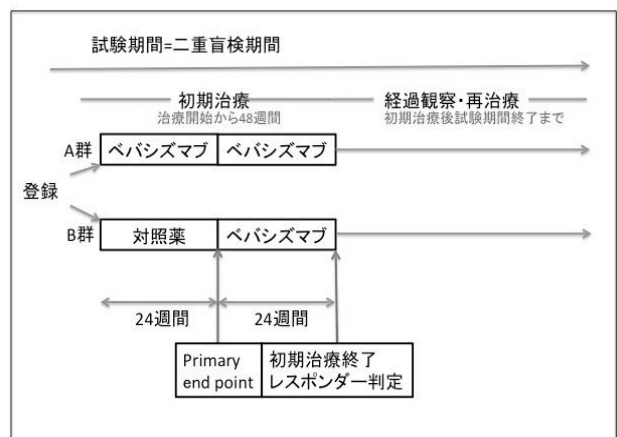


NF2 治療の専門病院として選定してほしいかの質問に、選定してほしいと答えたのは 52 施設、どちらとも言えないは 127 施設、選定して欲しくないは 114 施設であった。

C-2 . bevacizumab 治療の医師主導治験

昨年度までに、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、PMDA 薬事戦略相談・個別面談、薬事戦略相談・事前面談を実施した。今年度は 2018 年 8 月に医薬品戦略相談・対面助言(書面審査)を受け、11 月に AMED の 2019 年度臨床研究・治験推進研究事業に応募し、2019 年 2 月に採択となった。

本治験では 60 例の NF2 患者を対象として、二重盲検無作為化プラセボ対照試験(RCT)を行う。bevacizumab 5mg/kg を 2 週間間隔で繰り返し投与することについては、すでに海外から有効性と安全性を示す報告もある。本治療に期待する患者が多いことから倫理的側面への配慮として、当初の 6 ヶ月はプラセボ対照試験としてプラセボ薬を用いるが、以後の 6 ヶ月については全例に実薬投与を行うデザインとしている。



2019 年 3 月に全国の 9 施設での合同会議を横浜で開催した。学内および協力施設での手続きの後に、2019 年中に治験を開始する予定である。

D. 考察

今回のアンケート調査で 2015～2017 年に入院

治療を受けていたのは297名であった。2009～2013年に臨床調査個人票に登録していた全国の807名は、医療機関に受診しているNF2患者の実数に近いと考えている。当院の経験から過半数は外来通院患者であり、今回の297名は入院治療を要した患者数として国内患者の多くを網羅していると推測される。

返答の回収率は39%であったが、全867施設中返答のなかった530施設ではNF2の治療は行われていないと考えられる。したがって、入院治療を行なったのは93施設、複数名を治療した専門施設は54、10名以上を集中的に治療しているのは5施設であった。

治療の内容について、聴神経腫瘍手術が108、髄膜腫手術が79、脊髄腫瘍手術が67、定位放射線治療が80であり、実情に即した数と思われる。手術についても、10件以上の手術を行っていたのは6施設に限られていた。

治療方針では、手術についても放射線治療についても、約6割の施設では必要があれば行っていた。積極的または比較的積極的に手術を行っていたのは51施設、放射線治療を行なっているのは37施設に限られている。これらの結果を総合して、今回のアンケート調査ではNF2治療の専門病院が全国でも限られていることが明らかとなった。

NF2患者が専門病院を受診できる全国体制を確立することが、今回のアンケート調査の目的である。アンケート調査用紙には、「本調査の結果をもとに、全国におけるNF2治療専門病院を選定し、研究班の成果として報告させていただきます。また、できましたら難病情報センターなどのホームページでも公開して、皆様にフィードバックするとともに、患者の皆様にも周知したいと考えております。」と明記している。専門病院への選定を希望された52施設のうち、9施設では2015～2017年間には治療経験がなかったが、施設の状況や専門性などを考慮して52施設を専門病院として公表する(F)。

bevacizumab治療の医師主導治験を2019年に全国の9施設で開始する。本治験では60例の聴神経腫瘍を持つNF2患者を対象として、二重盲検無作為化プラセボ対照試験(RCT)を行うが、本疾患に対するRCTとしては世界初・最大規模の臨床試験となることから、本邦からのエビデンス発信の側面でも意義のある試験と考えている。希少疾患であることから、十分な数の症例のエントリーが得られるかが最大の障壁となる。6ヶ月のRCT終了後に続く6ヶ月については全例に実薬投与を行うデザインとしているので、患者会や日本脳神経外科学会などの協力を得て治験内容を周知し、治験対象患者を集めたい。

E. 結論

治療指針を患者会や学会などで周知しているが、治療が遅れ不十分な治療に終わる患者が多く、NF2予後は不良である。今回のアンケート調査の結果が、受診すべき病院が分からないという患者の不安を軽減し、治療集約と成績向上及びQOL改善に資することを期待している。また開始予定の医師主導治験については、bevacizumabの保険収載を目指すとともに、新しい治療開発の基盤となることが期待される。

F. NF2治療専門病院(2015～2017年の治療実績の有無)

旭川医科大学(有) 北海道大学(有) 札幌医科大学(有) 弘前大学(有) 秋田大学(有) 福島県立医科大学(有) 防衛医科大学校(有) 千葉大学(有) 順天堂大学(有) 慶應義塾大学(有) 日本大学(有) 日本医科大学(有) 東京大学(有) 北里大学(無) 横浜市立大学(有) 浜松医科大学(有) 山梨大学(有) 信州大学(有) 富山大学(有) 金沢大学(無) 名古屋大学(有) 愛知医科大学(有) 藤田医科大学(有) 京都大学(有) 大阪医科大学(有) 大阪市立大学(有) 大阪大学(有) 徳島大学(無) 愛媛大学(有) 岡山大学(無) 広島大学(有) 熊本大学(有) 関西医科大学(有) 香川県立中央病院(有) 島根県立中央病院(有) 虎の門病院(有) 名古屋第二赤十字病院(有) 東邦大学医療センター大橋病院(有) 総合南東北病院(有) 大阪市立総合医療センター(有) 小牧市民病院(有) 豊橋市民病院(無) 国立病院機構金沢医療センター(有) 静岡県立こども病院(有) JAとりで総合医療センター(無) 大隈病院(無) 東京都保険医療公社荏原病院(無) 北海道立子ども総合医療・療育センター(有) 稲沢市民病院(有) 野崎徳洲会病院(有) 順天堂大学医学部附属練馬病院(有) 新潟大学地域医療センター魚沼基幹病院(無)

G. 研究発表

1. 論文発表

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: 17-34, 2018

Sato T, Mudathir SB, Suzuki K, Sakuma J, Fujii M, Murakami Y, Ito Y, Sugano T, Saito K: Utility and safety of a novel surgical microscope laser light source. PLoS ONE 13: e0192112, 2018

Sakuma J, Fujii M, Kishida Y, Iwami K, Oda K, Iwatate K, Ichikawa M, Mudathir S. B, Sato T, Waguri S, Watanabe S, Saito K: Skull base invasive low-grade meningiomas, a distinct genetic subgroup: A microarray gene expression profile analysis. bioRxiv doi: 10.1101/371716, 2018

2.学会発表

Saito K, Iwatate K, Ichikawa M, Nemoto M, Jinguji S, Yamada M, Kuromi Y, Sato T, Sakuma J, Watanabe T, Fujii M: Our struggle for neurofibromatosis type 2. Joint Neurosurgical Convention 2018, Hawaii, USA, 1/28-2/2, 2018

Nagai K, Hiruta R, Jinguji S, Nemoto M, Iwatate K, Ichikawa M, Sato T, Kojima T, Fujii M, Saito K: Partial debulking of tumor with orbital expansion to alleviate exophthalmos due to invasive sphenoidal meningioma. 14th Asian-Oceanian International Congress on Skull Base Surgery, Taichung, Taiwan, 9/21-23, 2018

齋藤 清, 藤井正純: 神経線維腫症 2 型の聴神経腫瘍に対するアバスチン療法の現状: 医師主導治療の実現にむけて. あせび会神経線維腫症 2 型講演会, 東京, 11/24, 2018

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. 第 34 回白馬脳神経外科セミナー, 留寿都, 2/15-17, 2018

岩楯兼尚, 藤井正純, 齋藤 清ら: 視床後半部外側進展病変に対する二つの手術アプローチの比較. 第 32 回日本微小脳神経外科解剖研究会, 高松, 4/21, 2018

佐久間潤, 小島隆生, 齋藤 清ら: 脊髄硬膜動静

脈瘻の 1 例 - DIVA による術中蛍光血管撮影の有用性 - . 第 41 回福島脊椎脊髄疾患研究会, 郡山, 4/21, 2018

蛭田 亮, 藤井正純, 齋藤 清ら: RESOLVE は 3T 超高磁場術中 MRI における拡散強調画像の歪みを低減する. 第 18 回日本術中画像情報学会, 軽井沢, 6/9, 2018

蛭田 亮, 神宮字伸哉, 齋藤 清ら: 浸潤性髄膜腫による眼球突出に対し、眼位整復を目的とした眼窩拡大・腫瘍減量術を施行した一例. 第 30 回日本頭蓋底外科学会, 東京, 7/12-13, 2018

岩楯兼尚, 藤井正純, 齋藤 清ら: 眼窩部腫瘍に対する手術戦略. 第 30 回日本頭蓋底外科学会, 東京, 7/12-13, 2018

橋野洗平, 山田昌幸, 齋藤 清ら: 当科における超高齢の髄膜腫に対する治療経験. 第 55 回日本脳神経外科学会東北支部会, 仙台, 9/8, 2018

山ノ井 優, 藤井正純, 齋藤 清ら: 副神経延髄根の臨床的意義 - 斜台部髄膜腫術後に副神経延髄根単損傷による嚙下機能障害・嘔声を呈した一例. 第 23 回日本脳腫瘍の外科学会 和歌山, 9/14-15, 2018

黒見洋介, 荒井斉祐, 齋藤 清ら: 悪性髄膜腫細胞 HKBMM の過剰な遊走性に関わる IGF2BP1 の役割. 第 77 回社団法人日本脳神経外科学会総会, 仙台, 10/10-12, 2018

H. 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)の病変・症状は多彩であり、患者間で変異に富む。諸臓器に分布し、多くの診療科が関与する。このため診療ガイドラインとして、TSC全般に関するものと個別の病変・症状に関するものの両者が必要である。後者のタイプのガイドラインとして、腎血管筋脂肪腫、上衣下巨細胞性星細胞腫、てんかんの3つの診療ガイドラインの策定を進めた。

A．研究目的

結節性硬化症(TSC)の病因は *TSC1* または *TSC2* 遺伝子の機能喪失変異、病態は mTOR 系の過度な活性化である。TSC の症状は全身諸臓器に生じる腫瘍と形成異常、脳の機能異常で、患者により多彩である。TSC の治療は従来、個々の臓器、個々の症状に対するもので、臓器別の診療科が個別に対応していた。しかし近年（日本では 2012 年以降）mTOR 阻害薬が臨床現場に導入されてから、TSC の臨床の様相は一変した。mTOR 阻害薬は TSC における全身の様々な症状を改善するポテンシャルを有するので、ひとつの臓器のみに着目した治療ではなく、患者の全身を見渡した治療が求められるようになった。

日本では従来、TSC 診療全般のガイドラインとして、厚生労働科学研究・難治性疾患研究班の作成した治療指針（2001 年、2002 年）があった。2008 年には日本皮膚科学会がこれと連動して診断基準・ガイドラインを刊行した。その後、上記のように mTOR 阻害薬が導入されたこと、また 2012 年に国際的な診断基準、ガイドラインが改定されたことから、日本でも TSC 全体のガイドラインが再び策定された。皮膚科学会を主体に厚生労働科学研究班と日本結節性硬化症学会（2012 年発足）が協力する形で作成され、2018 年に刊行された。

その一方で、TSC の個別の病変・症状別のガイドラインの必要性も高まった。TSC に固有で、TSC における合併率が高く、生命予後や QOL を脅かすいくつかの主要な病変・症状がある。これらは特定の診療科が担当して、専門性が高いことに加え、近年では患者の全身に対する配慮も上述の如く必要となるからである。

B．研究方法

厚生労働科学研究・難治性疾患政策研究の成果

をもとに、日本結節性硬化症学会が該当する病変・症状を担当する診療科・学会に呼びかける形でガイドラインの作成に取り掛かった。対象とした病変・症状は腎臓の血管筋脂肪腫、脳の上衣下巨細胞性星細胞腫、そしててんかんである。

1. 腎血管筋脂肪腫の診療ガイドライン

日本泌尿器科学会と日本結節性硬化症学会が共同し、「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2007」に基づいて作成した。2013 年 11 月から策定を開始した。

2. 上衣下巨細胞性星細胞腫の診療ガイドライン

日本結節性硬化症学会と連携しつつ、日本脳腫瘍学会が「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014」に基づいて作成した。2015 年 3 月から策定を開始した。

3. てんかんの診療ガイドライン

日本結節性硬化症学会と連携しつつ、日本小児神経学会がガイドライン策定ワーキンググループを立ち上げ、2018 年 2 月に策定を開始した。

（倫理面への配慮）

上衣下巨細胞性星細胞腫とてんかんのガイドライン策定においては、主体となる学会のガイドライン統括委員会に対してワーキンググループの委員全員が利益相反の有無を申告した上で、ガイドライン策定作業を進めた。

C．研究結果

1. 腎血管筋脂肪腫の診療ガイドライン

ガイドラインの策定は 2016 年 7 月に終了した。「結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫診療ガイドライン」は 2016 年 8 月、書籍として刊行された。また日本泌尿器科学会のホームページに掲載された。

2. 上衣下巨細胞性星細胞腫の診療ガイドライン

ガイドラインの策定は 2018 年 12 月に終了し、日本脳腫瘍学会のホームページ（小児脳腫瘍編）に掲載された。書籍としても近日刊行予定である。

3. てんかんの診療ガイドライン

「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2017」に基づいて策定を進めている。2018 年度末までにスコープと CQ を作成した。システムティックレビューに入ろうとしている。

D . 考察

日本では最近 10 年間に、TSC を含む難病の政策、医療、研究が大きく進んだ。

政策面では、TSC は古くから小児慢性特定疾患に指定されていたが、成人患者に対する医療費補助の制度はなかった。しかし 2014 年の法改正を受けて 2015 年には TSC も 2015 年 7 月、新たな指定難病として追加指定され、成人 TSC 患者に対する医療費補助の道が拓かれた。これとともに診断基準、重症度基準が改訂され、実地診療で活用された。

医療面では、mTOR 阻害薬の導入、普及とともに関係する多くの診療科が連携して、日本各地に TSC 診療チームや TSC ボードを立ち上げ、全人的診療が進められるようになった。TSC の全般および個別の病変・症状に関する診療ガイドラインの策定は、こういった診療体制の改革を後押しした。

研究面では、2012 年に基礎（病理学、遺伝学など）と臨床（小児科、皮膚科、脳神経外科、泌尿器科ほか）の研究者が結集して日本結節性硬化症学会を立ち上げた。同学会は厚生労働科学研究難治性疾患研究班と強い関連があり、日本皮膚科学会、日本泌尿器科学会、日本脳腫瘍学会、日本小児神経学会と連絡、協働して診療ガイドライン策定の推進力となった。

E . 結論

TSC の個別の病変・症状に関するガイドラインについて、それぞれの治療を担当する分野の学会にて策定が進んだ。

策定の過程で厚生労働科学研究難治性疾患政策研究班と日本結節性硬化症学会が協働することにより、全身の治療、TSC 全体のガイドラインとの整合性が確保された。

F . 研究発表

1. 論文発表

Nguyen TQN, Doan NMT, Trinh HT, Mizuguchi M. Novel mutation in EFCAB7 alters expression and interaction of Ellis-van Creveld ciliary proteins. *Congenital Anomalies (Kyoto)*. 2019; 59: 49-50.

Tanaka M, Sato A, Kasai S, Hagino Y, Kotajima-Murakami H, Kashii H, Takamatsu Y,

Nishito Y, Inagaki M, Mizuguchi M, Hall FS, Uhl GR, Murphy D, Sora I, Ikeda K. Brain hyperserotonemia causes autism-relevant social deficits in mice. *Molecular Autism* 2018; 9: 60.

Mizuguchi M, Ikeda H, Kagitani-Shimono K, Yoshinaga H, Suzuki Y, Aoki M, Endo M, Yonemura M, Kubota M. Everolimus for epilepsy and autism spectrum disorder in tuberous sclerosis complex: EXIST-3 substudy in Japan. *Brain and Development* 2019; 41(1): 1-10.

Kondo T, Niida Y, Mizuguchi M, Nagasaki Y, Ueno Y, Nishimura A. Autopsy case of right ventricular rhabdomyoma in tuberous sclerosis complex. *Legal Medicine (Tokyo)*. 2019; 36: 37-40.

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 - 改訂版 - . 日本皮膚科学会雑誌 2018; 128(1): 1-16.

水口雅. 結節性硬化症. *小児科診療* 2018; 81(Suppl): 833-835.

水口雅. [新しく開発された薬- 神経・発達障害] 結節性硬化症・腎血管筋脂肪腫：エベロリムス . *小児内科* 2018; 50(10): 1567-1571.

水口雅. 結節性硬化症. 「小児内科」「小児外科」編集委員会（共編）小児疾患の診断治療基準，第 5 版. *小児内科* 2018; 50(Suppl): 722-723.

水口雅. mTOR 阻害薬を用いた ASD の薬物治療. *児童青年精神医学とその近接領域* 2018; 59(4): 363-367.

水口雅（監修），石崎優子（編著）：小児期発症慢性疾患患者のための移行支援ガイド. じほう，東京，2018.

2. 学会発表

柏井洋文，佐藤敦志，笠井慎也，萩野洋子，古田島浩子，田中美歩，小林敏之，樋野興夫，池田和隆，岡明，水口雅. Gene expression profile corresponding to autism-like behaviors in mouse models of tuberous sclerosis. 第 60 回日本小児神経学会学術集会，千葉，2018 年 5 月 31 日

下田木の実，岩崎博之，森貴幸，柿本優，竹中暁，佐藤敦志，岡明，水口雅. 結節性硬化症の 1 令に合併した片側肥大- 体細胞変異による TSC1 遺伝子ホモ欠失とシロリムスの治療効果. 第 60 回日本小児神経学会学術集会，千葉，2018 年 5 月 31

目

Sato A, Tanaka M, Kashii H, Kotajima-Murakami H, Kasai S, Hagino Y, Kobayashi T, Hino O, Mizuguchi M, Ikeda K. Autistic-like behavioral deficits in Tsc2 than Tsc1 haploinsufficiency in mouse models of TSC. International Tuberous Sclerosis Complex Research Conference 2018, Tokyo, 2018年9月14日

Kashii H, Kasasi S, Sato A, Tanaka M, Kotajima-Murakami H, Hagino Y, Kobayashi T, Hino O, Oka A, Mizuguchi M, Ikeda K. Effects of long-term administration of rapamycin for social defect of Tsc2 heterozygous knockout mice. International Tuberous Sclerosis Complex Research Conference 2018, Tokyo, 2018年9月14日

Ishizaki Y, Mizuguchi M. Promotion of the transition of adult patients with childhood-onset chronic diseases among pediatricians in Japan. The 7th Congress of the European Academy of Paediatric Societies. Paris, 2018年10月30日～11月3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。

巨大な腫瘍を有した結節性硬化症に関する研究

研究分担者 金田眞理 大阪大学大学院医学系研究科情報総合医学講座皮膚科

研究要旨

大阪大学医学部附属病院では2012年に全国にさきがけてTSCボードを構築し、結節性硬化症の横断的診療を行ってきた。その中で単に通常の症例の治療やフォローを横断的に行うだけでなく、TSCボードでしかできないような、様々な特異な症例の集積や検討、新規の治療法の検討や現行の治療法の評価等についても検討し、それらをまとめてフォローし、最適な診療を行っていく事に勤めている。今回はその中で、巨大な腫瘍を呈した9例の結節性硬化症の患者の解明を目指した。

A．研究目的

最近、国内外において、横断的診療が推奨され、多くの施設でTSCボードやTSCクリニックと呼ばれる診療体制がくまれている。そうする事によって診療に難渋する患者、良い治療法の無い患者、非典型的で診断に苦慮する患者など様々な患者が多く集まってくる。今回は9例の巨大な腫瘍を形成した結節性硬化症の患者について、その腫瘍の組織学的、免疫組織科学的正常を検討し、その特徴をまとめると同時に、鑑別診断等についても検討した。

B．研究方法

9例の患者について臨床的特徴を検討した。9例うち、生検による組織サンプルのそろっていた6例についてはHEによる組織検査と同時にHMB45, MelanA, α -SMAなどの免疫組織科学検査を行ってその特徴を検討した。

（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

症例は3歳から54歳。女性5例男性4例。1例は左下肢の、もう1例は左上肢の過形成。他は軀幹の巨大な腫瘍であった。軀幹の腫瘍のうち1例は神経線維腫の瀰漫性神経線維腫様の比較的柔らかな腫瘍で、残りの6例はいずれも球状から丘状の長径15～25cm大の固い腫瘍で、色調は正常皮膚色で表面の一部にシャグリンパッチ様（豚皮様）の様相を示すものもあるが、通常は表面平滑。いずれも生下時より認めていたが、成長と共に軽

度増大あるいは隆起してきた。組織学的には通常のシャグリンパッチと同様に脂肪を混じた太く不規則に配列する膠原線維の増殖と弾性線維の減少/消失を認めた。免疫組織科学的染色では、通常のシャグリンパッチと同様に、 α -SMA、Desminは陰性でHMB45は陽性であった。

鑑別診断としては、デスマイドや乳児線維性過誤腫、線維肉腫、TSCに伴うFolliculocystic and collagen hamartomaなどが考えられたが、線維肉腫とは違い細胞数が少なく異型性や分裂像は認められなかった。また乳児線維性過誤腫に特徴的な間葉系の細胞が少なく、デスマイドで認められる筋層内への浸潤性増殖は認められず、通常デスマイドで陽性を呈する、 α -SMA、Desminは陰性で通常陰性であるHMB45が陽性であった。またTSCに伴うFolliculocystic and collagen hamartomaとは異なり、folliculocysticな組織像は認められなかった。

D．考察

TSCに認められた巨大な腫瘍は、組織学的、免疫組織科学的には通常のシャグリンパッチと類似していた。典型的な四肢の過形成と同様に、いずれも生下時より存在していたが、年齢の増加に伴って隆起が著明になる傾向が認められた。Folliculocystic and collagen hamartomaとは異なり、folliculocysticな組織像は認められなかった。TSCに認められた巨大な腫瘍はTSCに認められる過形成の一型と考え、現在病変部のエクソーム検索を施工中である。

E．結論

TSCに認められた巨大な腫瘍はいずれも生下時より認められ、組織学的にはシャグリンパッチと

類似で collagen hamartoma ではあるが
Folliculocystic な所見は有さず、むしろ過形成の
一型と考えるのがよいかと思われ、更に精査施工
中である。

G . 研究発表

1. 論文発表

・ 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. 2018 Mar;138(3):669-678.

・ Fei Yang1, Lingli Yang1, **Mari Wataya-Kaneda,*1**, Junya Hasegawa2, Tamotsu Yoshimori2, Atsushi Tanemura1, Daisuke Tsuruta3, 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

・ Murakami, Yukakoa, **Wataya-Kaneda, Mari,***, Kitayama, Kazukoa, Arase, Norikoa,b Murota, Hiroyukia, Hirayasu, Kouyukic, Arase, Hisashib, Katayama, Ichiroa Heightened BRAF and BRAF pseudogene expression levels in two Japanese patients with Erdheim-Chester disease Journal of Cutaneous Immunology and Allergy

・ **Wataya-Kaneda M,***, Ohno Y, Fujita Y, Yokozeki H, Niizeki H, Ogai M, Fukai K, Nagai H, Yoshida Y, Hamada I, Hio T, Shimizu K, Murota H. Sirolimus Gel Treatment vs Placebo for Facial Angiofibromas in Patients With Tuberous Sclerosis Complex: A Randomized Clinical Trial. JAMA Dermatol. 2018; Jul 1;154(7):781-788.

・ 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 J Dermatol. 2018 Mar;45(3):372-373.

2. 学会発表

・ **Mari Wataya-Kaneda**, Yuuki Ohno, Yasuyuki Fujita, Hiroo Yokozeki, Hironori Niizeki, Masaaki Ogai, Kazuyoshi Fukai, Hiroshi Nagai, Yuichi Yoshida, Izumi Hamada, Taihei Hio, Kenji Shimizu, Hiroyuki Murota Sirolimus gel treatment for tuberous sclerosis complex involving facial angiofibromas and cephalic plaques: a multicenter randomized controlled trial. 2018IID

・ **M. Wataya-Kaneda** Sirolimus gel treatment for facial angiofibromas in tuberous sclerosis Complex 2018 International TSC research

神経線維腫症 1 型の臨床調査個人票データを用いた
新規登録患者の 5 年フォローアップ情報の分析

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 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】指定難病の医療費助成申請時に提出される診断書（臨床調査個人票）情報を用い、2008年度の神経線維腫症 1 型（NF1）の新規申請患者データと2009年度以降の更新申請患者データのリンケージを行い、新規申請時点の年齢・重症度分類によって症状の悪化の動向に差が見られるか検討した。

【方法】厚生労働省健康局難病対策課から臨床調査個人票の匿名化電子データの提供を受けた。2008年度のNF1の医療費助成新規申請患者のデータと、2009～2012年の各年度の医療費助成更新申請患者のデータを匿名化データ上の個人識別番号でリンケージし、5年度分のフォローアップデータセットを作成・分析した。

【結果】重複例などを除外した2008年度の新規申請342例のうち、2009～2012年度に更新申請を行ったのは205例（60%）であった。新規申請時の年齢別に見た悪化事例の割合及び発生率（100人年対）は、いずれも0～19歳で最も高かった。とりわけ、0～19歳で新規申請時の重症度がステージ3または4の事例において、悪化事例の割合及び発生率が高かった。20～39歳で申請時の重症度がステージ1または2の事例においても悪化事例の割合及び発生率が高かったが、0～19歳では神経症状および骨病変の悪化が多いのに対し、20～39歳では皮膚病変の悪化が多いなどの相違が見られた。

【結論】本研究ではNF1の医療費助成新規申請患者の5年フォローアップデータセットを作成・分析した。新規申請時点で0～19歳の事例において悪化事例の割合及び発生率が高く、その多くは神経症状および骨病変の高度の異常によるものであった。

A . 研究目的

神経線維腫症 1 型（neurofibromatosis type 1; NF1）について、わが国では基本的な疫学情報でさえ十分に得られない状況にあり、代表的な患者像の把握が難しい状況が続いてきた。とりわけ、わが国では NF1 患者の重症度や生活状況などの経年的変化に関する疫学研究は報告されていない。本研究では、指定難病の医療費助成申請時に提出される診断書（臨床調査個人票）情報を用い、2008年度の NF1 の新規申請患者データと 2009 年度以降の更新申請患者データのリンケージを行い、新規申請時点の年齢・重症度分類によって症状の悪化の動向に差が見られるか検討した。

B . 研究方法
分析対象

厚生労働省健康局難病対策課から臨床調査個人票の匿名化電子データの提供を受けた。2008 年度の NF1 の医療費助成新規申請患者のデータと、2009～2012 年の各年度の医療費助成更新申請患者のデータを匿名化データ上の個人識別番号でリンケージし、5 年度分のフォローアップデータ

セットを作成・分析した。2008 年度新規申請患者 357 例のうち、重複事例、および重症度分類に関する情報が欠損していた 15 例を分析から除外し、最終的に 342 例を分析対象とした。

統計解析

2008 年度時点でステージ 1～4 の事例について、2009～2012 年度における重症度の悪化事例数、および年齢・重症度別の観察期間（人年）ならびに悪化事例の発生率（100 人年対）を算出した。

（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

2008 年度の新規申請患者 342 例（男性 148 例、女性 194 例、平均 39.2（SD 21.0）歳）のうち、

半数以上(180/342)が登録時点でステージ5であった(表1)。皮膚病変および骨病変の進行状況については、2008年度登録時点において年齢階級間で有意な相違が見られた。

342例のうち、2009~2012年度に更新申請を行ったのは205例(60%)であった(表2)。悪化が見られた事例は30例であり、悪化率は19%(30/162)、悪化事例の発生率(100人年対)は12.2であった。

申請時の年齢別に見た悪化事例の割合及び発生率(100人年対)は、いずれも0~19歳で最も高かった。とりわけ、0~19歳で新規申請時の重症度がステージ3または4の事例において、悪化事例の割合及び発生率が高かった。20~39歳で重症度がステージ1または2の事例においても悪化事例の割合及び発生率が高かったが、0~19歳では神経症状・骨病変の悪化が多いのに対し、20~39歳では皮膚病変の悪化が多いなどの相違が見られた。60歳以上では、皮膚・神経・骨の中等度の異常が高度の異常に進行した事例が多かった。

D. 考察

本研究では、2008年度のNF1新規申請データと2009年度以降の更新申請データのリンケージを行い、新規申請時点の年齢・重症度分類によって症状の悪化の動向に差が見られるか検討した。

2008年度の新規申請342例において、0~19歳および20~39歳ではステージ1または2の事例が多かった。本研究の分析対象者は医療費助成を申請し臨床調査個人票が作成・登録された事例であるが、わが国の単一医療機関(大学病院)におけるNF1患者の特徴を報告した研究¹⁾の結果と類似した傾向であることが示唆された。

342例のうち、2009~2012年度に更新申請を行ったのは約60%であった。とりわけ、2008年度にステージ1または2の事例で更新申請を行わなかった事例が多かった。わが国において医療費助成の対象となる重症度について時期により制度上の相違があったことに留意する必要があるが、このような傾向は、2008年度に重症度が低い状態で、その後2012年度までの間に大きな症状の進行がみられなかった患者が更新申請を行わなかったことに起因すると考えられる。

0~19歳の患者では神経症状・骨病変の悪化が多い傾向が見られたことについては、海外の臨床報告と整合的な結果と考えられた。とりわけ、神経症状については就学期のNF1患者は学習障害、発達障害を合併するリスクが高いことが報告されており²⁾、本研究においても同様の実態が示唆された。

また、20~39歳の患者では0~19歳の患者よりも皮膚病変の悪化が多い傾向が見られた。先行研

究で指摘されているように³⁾、悪性末梢神経鞘腫瘍(MPNST)の好発年齢が30歳前後であることに拠る可能性が考えられた。

本研究の対象者は2008年度の医療費助成新規申請者であることから、助成を申請しなかった事例は含まれないとともに、更新をしなかった事例についてもその理由は明らかでない。また、申請事例の登録状況には地域(都道府県)差が見られ、全体の結果を偏らせている可能性があることに留意する必要がある。

E. 結論

本研究ではNF1の医療費助成新規申請患者の5年フォローアップデータセットを作成・分析した。2008年度の新規申請342例のうち、2009~2012年度に更新申請を行ったのは約60%であった。新規申請時点で0~19歳の事例において悪化事例の割合及び発生率が高く、その多くは神経症状および骨病変の高度の異常によるものであった。

引用文献

- 1) Ehara Y, Yamamoto O, Kosaki K, Yoshida Y. Clinical severity in Japanese patients with neurofibromatosis 1 based on DNB classification. *J Dermatol.* 2017;44(11):1262-7.
- 2) Hyman SL, Arthur Shores E, North KN. Learning disabilities in children with neurofibromatosis type 1: subtypes, cognitive profile, and attention-deficit-hyperactivity disorder. *Dev Med Child Neurol.* 2006;48(12):973-7.
- 3) Anderson JL, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1. *Handb Clin Neurol.* 2015;132:75-86.

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. 神経線維腫症1型患者の5年フォローアップ情報の分析 第89回日本衛生学会学術総会, 愛知, 2019.2.1-2.3.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

表1. 2008年度の年齢別の患者の重症度および病変・症状

年齢	0-19歳	20-39歳	40-59歳	60歳以上	2
総数	74	109	89	70	
性別					
男	32	41	35	40	
女	42	68	54	30	
皮膚病変 ^{a)}					*
D1	24	9	4	3	
D2	17	25	13	9	
D3	13	42	47	38	
D4	18	33	25	20	
神経症状 ^{b)}					
N0	33	45	37	25	
N1	20	47	33	29	
N2	18	15	16	15	
骨病変 ^{c)}					*
B0	32	56	46	23	
B1	16	27	30	37	
B2	25	21	10	8	
重症度分類 ^{d)}					*
Stage 1, 2	18	24	8	7	
Stage 3, 4	9	29	41	26	
Stage 5	47	56	40	37	

注)

* P < 0.05.

a) 皮膚病変 (D)

D1: 色素斑と少数の神経線維腫が存在する

D2: 色素斑と比較的多数の神経線維腫が存在する

D3: 顔面を含めて極めて多数の神経線維腫が存在する

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

b) 神経症状 (N)

N0: 神経症状なし

N1: 麻痺, 痛み等の神経症状や神経系に異常所見がある

N2: 高度あるいは進行性の神経症状や異常所見あり

c) 骨病変 (B)

B0: 骨病変なし

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

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

d) 重症度分類 (DNB分類)

Stage 1: D1 であって N0 かつ B0 であるもの

Stage 2: D1 又は D2 であって N2 及び B2 を含まないもの

Stage 3: D3 であって N0 かつ B0 であるもの

Stage 4: D3 であって N1 又は B1 のいずれかを含むもの

Stage 5: D4, N2, B2 のいずれかを含むもの

表2. 2008年の登録時点の年齢および重症度別の更新状況および悪化事例の状況

	総事例数 (A)	2009-2012年更 新あり(B)	2009-2012年更 新なし	更新率 (B/A)	悪化事例数(C)				骨病変悪化事 例数	観察人年 (D) a)	悪化事例の割合 a)	発生率(100人 年)(C/D)
					悪化事例数 a)	皮膚悪化事例数	神経悪化事例数	悪化事例数				
総数	342	205	137	60%	30	13	16	8	245.0	19%	12.2	
年齢階級												
0-19歳	74	47	27	64%	7	1	4	4	28.0	26%	25.0	
20-39歳	109	65	44	60%	10	6	7	1	89.0	19%	11.2	
40-59歳	89	53	36	60%	6	4	2	1	77.5	12%	7.7	
60歳以上	70	40	30	57%	7	2	3	2	50.5	21%	13.9	
重症度分類												
Stage 1, 2	57	19	38	33%	10	6	7	2	63.0	18%	15.9	
Stage 3, 4	105	67	38	64%	20	7	9	6	182.0	19%	11.0	
Stage 5	180	119	61	66%	—	—	—	—	—	—	—	
年齢×重症度分類												
0-19歳												
Stage 1, 2	18	7	11	39%	3	0	2	1	20.0	17%	15.0	
Stage 3, 4	9	5	4	56%	4	1	2	3	8.0	44%	50.0	
Stage 5	47	35	12	74%	—	—	—	—	—	—	—	
20-39歳												
Stage 1, 2	24	9	15	38%	6	5	4	1	26.5	25%	22.6	
Stage 3, 4	29	20	9	69%	4	1	3	0	62.5	14%	6.4	
Stage 5	56	36	20	64%	—	—	—	—	—	—	—	
40-59歳												
Stage 1, 2	8	2	6	25%	1	1	1	0	10.5	13%	9.5	
Stage 3, 4	41	23	18	56%	5	3	1	1	67.0	12%	7.5	
Stage 5	40	28	12	70%	—	—	—	—	—	—	—	
60歳以上												
Stage 1, 2	7	1	6	14%	0	—	—	—	6.0	0%	0.0	
Stage 3, 4	26	19	7	73%	7	2	3	2	44.5	27%	15.7	
Stage 5	37	20	17	54%	—	—	—	—	—	—	—	

注)

a) 2008年新規申請時点でStage 1~4の事例について算出。

当科で診断した色素性D群患者の臨床的、疫学的特徴

研究分担者 森脇 真一 大阪医科大学皮膚科教授

研究要旨

我々は約20年にわたりXP診断センターを維持し、これまで151例のXP患者（すべて日本人）を新たに確定した。今回、当科にてXPA群（69例（46%））、XPバリエーション型（32例（20%））に次いで多く経験したXPD群（XP-D）患者19例（13%）を臨床的、疫学的に検討した。

19例のXP-D患者の臨床型は皮膚型XP-Dが15例（まだ表現型が不確かな小児例2例を含む）、神経型XP-Dが1例、XP-D/CSは3例であり、全例異常なサンバーンの既往と雀卵斑様の小色素斑がみられた。患者の出身は北海道から九州、沖縄（離島における創始者効果）まで広く分布していた。また、19例中12例で（成人例では12/17例）で露光部の皮膚癌発症（多発は6例）を認めた。15例の皮膚型XP-D患者（3～68歳、平均43歳で確定診断、60歳以上の確定診断は6例）では34歳以降に皮膚癌が発症し、神経型XP-D患者（1例のみ）では26歳ですでに皮膚癌の多発発症がみられた。XP-D/CSでは3例中2例が幼児期にそれぞれ肝不全、腎不全にて死亡、1例で2歳時に皮膚癌の発症がみられた。

今回の検討から本邦XP-D患者における以下の特徴が明らかになった。

- 1．本邦XP-D患者はほとんどが皮膚型（95%）である。
- 2．皮膚型XP-D患者の多くは異常なサンバーンの既往にもかかわらず中年以降に確定診断されている（小児診断例はわずかに2例）。
- 3．神経型XP-Dでは皮膚型XP-Dより皮膚癌を早期に発症する。
- 4．XP-D/CSでは早期に皮膚癌を発症しやすく、予後もきわめて不良である。

A．研究目的

色素性乾皮症（XP）は本邦では稀ではあるが日常の診療では遭遇する可能性の高い重篤な遺伝性光線過敏症である。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、露光部皮膚がんのハイリスクに加え、特に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。従って本邦では重症患者が過半数を占めるため、できるだけ早期（低年齢）での確定診断が患者予後、患者家族のQOL向上の観点からも必要である。一方で本邦ではXPA、XPVに次いで高頻度であるXP-D患者は、最も多様な臨床型を示し、神経型XPが多い海外症例とは異なり、大部分は皮膚型XPであるとされている。今回、XP-Dの自験症例の臨床・疫学的特徴を検討した。

B．研究方法

研究分担者は本年度を含むこの20年間、XP診断センターを維持し、全国から紹介されてきた450例以上のXP疑い患者を細胞生物学的、分子遺伝学的手法を駆使して解析し、これまで151例のXP患者（全例日本人）を新規に確定診断したが、今回、当科にてXPA群（69例（46%））、XPバリエーション型（32例（20%））に次いで多く経験したXPD群（XP-D）患者19例（13%）を臨床的、疫学的に検討した。

（倫理面への配慮）

本研究の一部（XP疑い患者の各種DNA修復解析、新規XP患者の遺伝子解析、データ集積など）は実臨床では保険収載され診療上必要な検査のひとつとして認められている。また患者解析自体は大阪医科大学ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査会、琉球大学医学部倫理委員会においてすでに承認されている。ヒトサンプルを用いる場合はその審査会の基準を遵守し、患者あるいは家族の文書による同意を得た後に施行し、その場合検体はコード化して連結可能匿名化して取り扱う。個人情報には十分配慮し、検体や検査結果、電子カルテ、紙カルテより得た臨床情報の保管も厳重に行った。以上、倫理面へは十分な配慮のもの、本研究を推進した。

（倫理面への配慮）

C．研究結果

1．我々が20年間で新たに確定診断したXP患者（すべて日本人）は151例であり、その中でXPD群（XP-D）患者は19例（13%）であった。

2．19例のXP-D患者の臨床型は皮膚型XP-Dが15例（まだ表現型が不確かな小児例2例を含む）

神経型 XP-D が 1 例、XP-D/CS は 3 例であった。

3. 全症例で異常なサンバーンの既往、雀卵斑様の小色素斑がみられた。

4. 患者の出身は北海道から九州、沖縄（離島における創始者効果あり）まで広く分布していた。

5. 19 例中 12 例で（成人例では 12/17 例）で露光部の皮膚癌発症（多発は 6 例）を認めた。15 例の皮膚型 XP-D 患者（3～68 歳、平均 43 歳で確定診断、60 歳以上の確定診断は 6 例）では 34 歳以降に皮膚癌が発症し、神経型 XP-D 患者では 26 歳ですでに皮膚癌の多発発症がみられた。SCC、BCC、AK いずれも同頻度で出現したが、自験例に MM の出現はなかった。

6. XP-D/CS では 3 例中 2 例が幼児期にそれぞれ肝不全、腎不全にて死亡、1 例で 2 歳時に皮膚癌の発生がみられた。

D. 考察

今回の検討から本邦 XP-D 患者における以下の特徴が明らかになった。

1. 本邦では XP-D は決して稀ではない。
2. 本邦 XP-D 患者はほとんどが皮膚型（95%）である。
3. 皮膚型 XP-D 患者の多くは異常なサンバーンの既往にもかかわらず中年以降に確定診断されている（小児診断例はわずかに 2 例）。
4. 神経型 XP-D では皮膚型 XP-D より皮膚癌を早期に発症する。
5. XP-D/CS では早期に皮膚癌を発症しやすく、予後もきわめて不良である。
6. 本邦 XP-D 患者ではメラノーマは出現しにくい可能性が示唆された。
7. 沖縄県の離島では XP-D 創始者効果の存在が確認できた。

E. 結論

本邦では皮膚症状が主の XP-D 患者においても早期診断が重要であり、サンバーン、雀卵斑様皮疹を見逃さないことが XP-D 早期診断、皮膚癌予防につながる。

その中で特に小児症例では稀な合併症（コケイン症候群）や稀な病型（神経型 XP）への進展に留意する必要がある。

XP-A 以外の XP 相補性群であり、多彩な表現型を呈しそれほど稀ではない XP-D 患者の臨床的特徴、重症度や患者数の把握は、厚生労働行政にとってもきわめて有用な情報をもたらすことができる。

また今回の結果は、個々の XP-D 患者に対しての患者家族の QOL を高めるためのきめ細かで適切なテーラーメイド対応の検討に寄与するものである。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

（英文）

(1)Moriwaki S Prenatal diagnosis of xeroderma pigmentosum group A, pp77-85 DNA repair disorders --clinical and molecular aspects-- (ed. Nishigori C, Sugasawa K.), Springer Nature Singapore Pte Ltd. 2019.

(2)Calmels N, Botta E, Jia N, Fawcett H, Nardo T, Nakazawa Y, Moriwaki S, Sugita K, Kubota M, Obringer C, Spits MA, Stefanini M, Laugel 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* 55:329-343, 2018

(3)Nakao A, Tanizaki H, Yu A, Araki A, Yoshioka A, Moriwaki S A case of xeroderma pigmentosum group A with West syndrome. *J Dermatol* 45(2):e334-e336, 2018doi: 10.1111/1346-8138.14487.

(4)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 Cutan Immunol Allergy* 1:23- 26, 2018

(5)Hirai Y, Noda A, Kodama Y, Cordova KA, Cullings HM, Yonehara S, Fujihara M, Moriwaki S, Nishigori C, Mabuchi K, Kraemer KH, Nakamura N. Increased risk of skin cancer in Japanese heterozygotes of xeroderma pigmentosum group A. *J Hum Genet* 63(11):1181-1184,2018 doi:10.1038/s10038-018-0495-y.

(6)Hirakawa Y, Futaki S, Tanizaki H, Furukawa F, Maemura K, Kondo Y and Moriwaki S. Enhanced expression of nidogen 1 around the nest of basal cell carcinoma compared with that around squamous cell carcinoma. *Medical Molecular Morphology* 2018 Oct.1. doi: 10.1007/s00795-018-0207-x

（邦文）

(1)森脇真一 光線過敏症 *Monthly Book Derma* 268:66-74, 2018

(2)森脇真一 光老化対策とビタミン D 臨時増刊号「美しく老いるために」 *皮膚科の臨床* 60(6):918-919, 2018

(3)森脇真一 日常診療における遮光指導～光線過敏症患者の患者ケアを中心に～ *日臨皮会誌* 35:898-900, 20182.

学会発表

(国外)

(1) Hirakawa Y, Futaki S, Tanizaki H, Furukawa F, Maemura K, and Moriwaki S
Expression of nidogen1 in basal cell carcinoma.
International Investigative Dermatology 2018
May 16-19 2018 (Orlando, FL)

(2) Moriwaki S Twenty years clinical research
on human photosensitive disorders
associated with defective DNA repair in Japan.
Special lecture, Korean Annual Meeting of
Society for Photomedicine June 16, 2018 (Seoul,
Korea)

(3) Moriwaki S Clinical characteristics,
genotype – phenotype correlations and founder
effects of xeroderma pigmentosum in Japan.
Keynote lecture. The 5th Eastern Asia
Dermatology Congress June 22, 2018
(Kunming, China)

(4) Moriwaki S Clinical characteristics,
genotype – phenotype correlations and founder
effects of xeroderma pigmentosum in Japan
International symposium of XP and other DNA
repair disorders March 21, 2019 (Cambridge,
UK)

(国内)

(1) 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)

(2) 森脇真一 日常診療に役立つ診療科横断的
「コケイン症候群診療ガイドライン」の策定
「皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的
研究」関西支部班会議 平成 30 年 2 月 6 日(大
阪)

(3) 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 – 太陽紫外線によ
る皮膚の老化 –」 平成 30 年 3 月 17 日(京都)

(4) 森脇真一 色素性乾皮症：日常診療で見逃さ
ないポイント 東北 6 県合同地方会 平成 30 年 5
月 12 日(仙台)

(5) 森脇真一 教育講演第 14-3 可視光線の功罪
117 回日本皮膚科学会総会 平成 30 年 6 月 1 日(広
島)

(6) 森脇真一 教育講演 34-2 外因性・内因性光
線過敏症：診断へのアプローチと患者への対応
第 117 回日本皮膚科学会総会 平成 30 年 6 月 2
日(広島)

(7) 森脇真一 教育講演 47-1 太陽光の皮膚への
作用と光老化皮膚の病態 第 117 回日本皮膚科学
会総会 平成 30 年 6 月 3 日(広島)

(8) 中尾有衣子、黒川晃夫、谷崎英昭、白土麻澄、
森脇真一 最近経験した色素性乾皮症の 2 例 第

117 回日本皮膚科学会総会 平成 30 年 5 月 31 日
(広島)

(9) 大塚俊宏、谷崎英昭、森脇真一、中村麻子 色
素性乾皮症バリエーション型患者由来細胞における
放射線照射後の DNA 損傷修復機能の検討 第 40
回日本光医学・光生物学会 平成 30 年 7 月 20 日
(仙台)

(10) 森脇真一 特別講演 色素性乾皮症研究：
50 年の歴史と自ら歩んだ 30 年 第 40 回日本光医
学・光生物学会 平成 30 年 7 月 21 日(仙台)

(11) 森脇真一 遺伝性皮膚疾患 第 21 回前期家
族性腫瘍セミナー 2018 年 8 月 24 日(西宮)

(12) 森脇真一 色素性乾皮症研究 50 年の歩み
シンポジウム 1 第 69 回日本皮膚科学会中部支部
学術大会 平成 30 年 10 月 27 日(大阪)

(13) 森脇真一 光皮膚科学 UPDATE：大阪医大光線
過敏外来からの話題提供 第 472 回日本皮膚科学
会大阪地方会 2019 年 3 月 9 日(大阪)

(14) 森脇真一 遺伝性皮膚疾患 第 21 回後期家
族性腫瘍セミナー 2019 年 3 月 15 日(東京)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
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。2017年度の一次調査に続いて、小児整形外科を対象とした「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」の二次調査を行った。さらに口腔衛生に関連して年長XP-A患者での栄養評価を行ったところ、3例で脂肪肝を認め、摂取カロリーの調整を試みた。

A．研究目的

A 群色素性乾皮症（XP-A）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）2017年度の一次調査に続いて、小児整形外科を対象とした「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」の二次調査を行った。
（2）2017年度まで臨床研究を進めた口腔衛生に関連して、年長 XP 患者において栄養状態についての臨床的検討を行った。
（倫理面への配慮）
東京北医療センター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）「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」の一次調査では12施設より回収され3施設から該当患者が報告された。2018年度は3施設に対して二次調査を行った。2施設から回答が得られ、患者は29歳男性、22歳男性であった。いずれも尖足がみられたが内反足を認めず、整形外科の手術は施行されず、リハビリテーション介入、理学療法が施行されていた。22歳男性では食事嚥下訓練も行われていた。
（2）口腔衛生に関連した栄養状態についての臨床的検討：口腔衛生との関連した栄養状態の検討を行った。経管栄養のXP-A患者（28歳、寝たきり）において、低アルブミン血症に対し摂取カロリーを

25 kcal/kg/日まで増やしたところ、肝機能障害、乳酸アシドーシス、インスリン抵抗性高血糖が出現し、遷延化した。摂取カロリーを15 kcal/kg/日に調整したところ、多くの症状が改善したが、脂肪肝は持続した。他にも23歳XP-A患者、33歳XP-A患者（高血糖も合併）でも脂肪肝が認められ、摂取カロリー調整を試みた。

D．考察

（1）今回の調査は小児整形外科研修施設28施設を対象とした。XPは希少疾患で患者数は少ないことから、今後、全国の整形外科研修施設を対象にした同様調査を行う必要性が示唆された。
（2）XP患者ではミトコンドリア機能の異常が報告されており、過剰な糖負荷が肝機能など全身状態増悪の原因になったと推察された。さらにXP患者においては通常の子供心身障害児・者と比べ必要カロリーが少ない可能性も予想された。

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（2017年度から進行中）年長XP患者での栄養評価・指導を進める。

F．健康危険情報 無し

G．研究発表

1. 論文発表

Hayashi M. Neurological disorders and challenging intervention in xeroderma pigmentosum and Cockayne syndrome. In Nishigori C, Sugawara K, eds. DNA Repair Disorders. Singapore: Springer,

2019, pp.87-98 (12 pages in 221 pages). doi: 10.1007/978-981-10-6722-8_7.

Niwa T, Okazaki T, Yoneda T, Shibukawa S, Suzuki K, Hayashi M, Imai Y. Characteristic phase distribution in the white matter of infants on phase difference enhanced imaging. *J Neuroradiol* 2018; 45(6):374-379. doi: 10.1016/j.neurad.2018.03.001.

Akutsu Y, Shirai K, Takei A, Goto Y, Aoyama T, Watanabe A, Imamura M, Enokizono T, Oto T, Hori T, Suzuki K, Hayashi M, Masumoto K, Inoue K. A patient with peripheral demyelinating neuropathy, central dysmyelinating leukodystrophy, Waardenburg syndrome, and severe hypoganglionosis associated with a novel *SOX10* mutation. *Am J Med Genet (A)* 2018; 176(5):1195-1199. doi: 10.1002/ajmg.a.38657.

林雅晴. 小児神経疾患におけるメラトニン研究と治療の試み. 淑徳大学看護栄養学部紀要 2018; 10:1-6.

渡邊肇子, 福水道郎, 林雅晴. 本邦で入手できるメラトニンサプリメントの品質評価. 脳と発

達 2018; 50(5): 364-366.

2. 学会発表

宮田理英, 山口明日香, 有坂敦子, 荒木聡, 林雅晴. A 群色素性乾皮症 2 例における消化器合併症. 第 60 回日本小児神経学会総会. 2018, 5.31, 千葉
安達恵利子, 宮田理英, 松原洋平, 清原鋼二, 鹿島田健一, 宮井健太郎. 遷延する乳酸アシドーシス, 肝合成能低下を認めた A 群色素性乾皮症の一例. 第 91 回日本内分泌学会, 2018, 4.26, 宮崎
(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
無し
2. 実用新案登録
無し
3. その他
無し

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)では神経症状がADL低下に対する大きな要因となっている。これまで我々は、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。今回さらにXPの末梢神経伝導検査において初めてとなる小児期でのコントロール症例との比較検討を行った。XP-A 18例とコントロール35例で神経伝導検査を行ったところ、DNA障害に起因する神経細胞死(neuronopathy)だけではなく、長さ依存性の多発性ニューロパチーの可能性も示唆された。さらに脳萎縮や重症度評価と同じく末梢神経障害も5歳前後から進行性に悪化することが示され、さらなる病態の解明が必要と考えられた。

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。今年度はXPの末梢神経伝導検査において初めてとなる小児期でのコントロール症例との比較検討を行った。(倫理面への配慮)

患者・家族への診察、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

XP-A 18例とコントロール35例で神経伝導検査を行い、従来から指摘されている下肢優位・感覚神経優位の軸索障害に矛盾しない末梢神経障害を認め、さらに5歳前後から経時的に進行するという結果が得られた。

D．考察

XPの神経障害における病態はDNA修復障害に起因する神経細胞死(neuronopathy)が考えられているが、この場合は神経障害の程度が神経軸索の長さ依存性ではない。一方で今回の結果は長さ依存性の多発性ニューロパチーに合致するものであり、XPの末梢神経障害はDNA修復とは異なる機序も併存している可能性が示唆された。さらに、臨床的に神経症状が目立ってくるのは10歳前後とされているが、脳萎縮や重症度評価と同じく末梢神経障害も5歳前後から進行性に悪化することが確認された。これらのことから、XPの神経症状が単一の病態で進行するわけではないことも考えられる。

E．結論

XP-Aにおける末梢神経障害は下肢優位・感覚神経優位の軸索障害が5歳前後から経時的に進行し、その機序としてDNA修復障害以外の要因も示唆された。

F．健康危険情報 なし

G．研究発表

1. 論文発表

Nishigori C, Nakano E, Masaki T, Ono R, Takeuchi S, Tsujimoto M, Ueda T. Characteristics of Xeroderma Pigmentosum in Japan: Lessons From Two Clinical Surveys and Measures for Patient Care. *Photochem Photobiol.* 2019; 95(1): 140-153. Review.

Sudo A, Chihara N, Takenaka Y, Nakamura T, Ueda T, Sekiguchi K, Toda T Paraneoplastic NMOSD associated with EG junction adenocarcinoma expressing unprotected AQP4. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2018; 5(5): e482.

Higuchi Y, Okunushi R, Hara T, Hashiguchi A, Yuan J, Yoshimura A, Murayama K, Ohtake A, Ando M, Hiramatsu Y, Ishihara S, Tanabe H, Okamoto Y, Matsuura E, Ueda T, Toda T, Yamashita S, Yamada K, Koide T, Yaguchi H, Mitsui J, Ishiura H, Yoshimura J, Doi K, Morishita S, Sato K, Nakagawa M, Yamaguchi M, Tsuji S, Takashima H. Mutations in COA7 cause spinocerebellar ataxia with axonal neuropathy. *Brain*. 2018; 141(6): 1622-1636.

2. 学会発表

上田 健博, 佐竹 渉, 立花 久嗣, 大塚 喜久, 千原 典夫, 関口 兼司, 古和 久朋, 苅田 典生, 戸田 達史. 当院で実施した常染色体優性遺伝性脊髄小脳変性症に対する遺伝学的検査の検討 第 59 回日本神経学会学術大会 札幌 2018 年 5 月 (発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

長期フォローアップ中の色素性乾皮症の2例

研究分担者 中野 英司 国立がん研究センター中央病院 医員

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、光線過敏と皮膚がんの発症が高頻度であることが特徴的である。また本邦で最も多い色素性乾皮症A群では原因不明で進行性の神経症状を呈する。次いでバリエーション型、D群が多く、皮膚症状が中心であるが、顔面を中心とする露光部に皮膚がんが多発するためその治療に難渋することも多い。今回、長期フォローアップ中の色素性乾皮症の2例を通じ皮膚がんの治療方針について検討した。

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、日本では2.2万人に1人と世界の中では高頻度に見られる。日本人はA群が最も多く、半数以上を占めており、次いでバリエーション型が30%程度、D群が1割弱となっており、症例数が少ないことから、臨床情報の蓄積が重要である。

B．研究方法

長期フォローアップ中の色素性乾皮症の患者の臨床経過を検討し、皮膚がんに対する治療方針を検討した。

C．研究結果

症例1 59歳、男性。成人になってから他院で色素性乾皮症と診断（詳細不明）。36歳時、他院で右頬腫瘍を切除され、左鼻翼の皮膚腫瘍に対して電子線36Gy/12fr照射した。46歳時に左下眼瞼皮膚腫瘍切除され、その後も顔面に多発する皮膚腫瘍に対して液体窒素冷凍凝固を複数回施行されている。47歳時に左頬有棘細胞癌の治療目的に当科紹介受診となった。左頬有棘細胞癌は切除、縫縮し、経過観察となったが、51歳時右外眼角にも有棘細胞癌を認めた。拡大切除、全層植皮を行い再度経過観察としたが、54歳時に左前額部に皮下結節が出現した。切除生検で有棘細胞癌と診断し、拡大切除、皮弁作成術を施行した。56歳時左眼瞼下垂、眼球突出を認め、CTにて左眼窩内に腫瘤性病変を認めた。有棘細胞癌の転移と考え、54Gy/27fr照射し、腫瘍は縮小し、症状も改善し

た。その後、顔面に基底細胞癌や有棘細胞癌の発生はあるものの、再発、遠隔転移は認めていない。

症例2 50歳、男性。4、5歳頃から顔のシミ、そばかすが多発しており、両親、自身で遮光するようにしていた。32歳時、前医で色素性乾皮症を疑われ、34歳時相補性試験でXP-Dと診断。35歳時、皮膚がんの有無、フォローアップ目的に当科紹介となった。神経症状は無い。以降、遮光継続して当科でフォローアップしているが、皮膚がんの発症は無く経過している。

D．考察

症例1ではバリエーション型疑いの男性患者で、顔面に皮膚がんが多発し左鼻翼に放射線照射歴があり、また経過中眼窩内転移を生じて同部にも放射線治療を行った。3年経過したが再発、転移は無く経過している。本症例においては放射線治療が有効であったと考えられるが、XPに対する放射線治療については定まった見解は無い。Schaffer JVらの報告（Dermatology 2011；223（2）：97-103）では、18例のうち皮膚病変13例、皮膚外病変5例をレビューし、16例で耐容可能であったと報告している。照射量は20-80Gyでフォローアップ期間は3か月から25年、平均8年で照射部に皮膚がんの発生は無かったとしている。しかし、このうち相補性群が分かっているのは8例のみでXP-C6例、XP-A1例、XP-V1例であり、照射量や相補性群、フォローアップ期間によっては皮膚がん発生のリスクになる可能性も否定できない。特に、XP-Vは損傷乗り越え修復の異常であり、放射線によるDNA障害については注意する必要がある。本症例でも過去に左鼻翼に放射線照射歴があり、顔面の皮膚がんの発症に寄与している可能性がある。

症例2は皮膚がんを発症しておらず、神経症状も合併していないXP-Dの患者である。XP-Dは本邦では3番目に多く、欧米の症例では神経症状を合併し若年で死亡することが報告されているが、本邦では神経症状合併しない症例が大部分を占める。以前、我々はこの症状の差異は遺伝子変異による差、つまり genotype-phenotype correlation があり、欧米で多く報告されているR683Wと同じコドンの変異であるR683Qが本邦で多くみられること、in silico ではこの二つの変異によってATP結合能に差があることを示した(Nakano E, et al. J Invest Dermatol. 2014;134(6): 1775-1778)。本症例でも神経症状の合併は無いが、今後も神経症状の顕在化に注意しつつ遮光を徹底し、皮膚がんの発生が無いか引き続きフォローしていく必要がある。

近年、皮膚がん領域では免疫チェックポイント阻害薬の出現によって治療方針が大きく変化してきている。日本では悪性黒色腫に初めて適用されたこともあり、皮膚がんの治療において注目されている。免疫チェックポイント阻害薬はがんの遺伝子変異の量(tumor mutation burden)と効果が相関することが報告されており、紫外線による発がんが多いXPの皮膚がんに対しては有効な可能性がある。Chambon Fらの報告(Pediatr Blood Cancer 2018; 65(2))では、XP-Cの6歳女兒に生じたSarcomatoid carcinomaに対してニボルマブを投与し劇的な効果を得たことを報告している。今後、XPに生じた皮膚がんの治療に有効な治療法の一つと考えられ、症例の蓄積が待たれる。

E. 結論

10年以上フォローしているXP患者の2例を経験した。放射線治療は手術不能な症例に対して有効な治療選択肢の一つとなりうるが、照射量、相補性群などの条件が確立しておらず今後の症例の蓄積が待たれる。また、日本人XP-D感ず兄は神経症状の合併が少ないが、皮膚がんの発生をフォローするとともに神経症状についても注意深く見ていく必要があると思われる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
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

遺伝性ポルフィリン症の遺伝子診断

研究分担者 中野 創 弘前大学大学院皮膚科学講座 准教授

研究要旨

全国から収集した遺伝性ポルフィリン症23家系について遺伝子診断を行い、13家系で原因遺伝子の病的変異を同定し、確定診断が得られた。変異が同定された病型は骨髄性プロトポルフィリン症9家系、急性間欠性ポルフィリン症2家系、先天性骨髄性ポルフィリン症1家系、晩発性皮膚ポルフィリン症1家系であり、生命予後を改善、また、遺伝的予後の推定に有用な情報が得られた。家族性晩発性皮膚ポルフィリン症の潜在的な症例が存在すると思われる、全国的な調査が望まれる。

A．研究目的

遺伝性ポルフィリン症はヘム合成系にかかわる8つの酵素のいずれかの活性異常により、皮膚症状、消化器症状、神経精神症状のいずれかを様々な程度に生じる疾患群の総称である。現在9病型が知られており、臨床症状とあわせて血液および尿中のポルフィリン体を定量することによって病型診断を行うことが可能であるが、非定型的な症例もしばしばみられるため、確定診断を得るためには遺伝子診断が必要になることが多い。呼吸麻痺などの急性症状を生じる病型では生命予後が不良なため、正確な診断が求められる。現在すべての病型について遺伝子診断が可能になっている。さらに近年、骨髄性プロトポルフィリン症の新たな原因遺伝子として *CLPX* が同定された。本研究では患者の生命予後および遺伝的予後を改善させるために、遺伝子診断による遺伝性ポルフィリン症の病型診断を行った。

B．研究方法

全国から依頼のあった遺伝性ポルフィリン症疑い家系23家系の発端者および血縁者47名の末梢血白血球からゲノムDNAを抽出し、ダイレクトPCRで原因として候補に挙げられた遺伝子のタンパク質コード領域およびその近傍を増幅し、サンガー法で塩基配列を決定した。スプライシング異常を生じると考えられる変異を同定した場合は末梢血白血球から全RNAを抽出し、RT-PCRで当該遺伝子のメッセンジャーRNAの一次構造を決定した。

（倫理面への配慮）

本研究はヘルシンキ宣言を遵守するとともに、患者あるいは患者の保護者に研究内容の説明をした上で、書面による同意を得て行われた。遺伝

子診断は弘前大学医学部倫理委員会の承認を得ている。

C．研究結果

遺伝性ポルフィリン症に属する9病型いずれかが疑われた23家系について遺伝子診断を行った。23家系の臨床的病型診断の内訳は骨髄性プロトポルフィリン（EPP）11家系、急性間欠性ポルフィリン症（AIP）6家系、先天性骨髄性ポルフィリン症（CEP）1家系、晩発性皮膚ポルフィリン症（PCT）2家系、病型不明3家系であった。EPP11家系のうち9家系に *FECH* の病的変異が同定された。変異が同定されなかった残りのEPP2家系においては他の候補遺伝子である *ALAS2* および *CLPX* も解析したが、病的変異は見出されなかった。AIP6家系では2家系に *HMB5* の病的変異が同定された。CEP1家系では *UROS* に病的変異が同定された。PCT2家系では1家系に *UROD* の病的変異が同定された。

D．考察

EPPで *FECH* に病的変異が同定できた家系では、家系内で遺伝子型を決定することによって、血縁者、特に発端者の次世代の個体が将来発症するかどうかを高い確率で推定することができる。本研究においても4家系において家系分析によって、正確な遺伝的予後推定を行うことができた。AIPにおいては6家系中4家系で変異が同定されなかったが、本症は臨床診断の段階では呼吸麻痺や腹部痙痛を訴える他の疾患との鑑別が非常に困難な場合がある。従って、今回解析した変異陰性の症例は真のAIPではない可能性があるため、ポルフィリン体検査を含め、慎重に臨床経過を観察する必要がある。変異が同定されたCEPは20歳代

での発症など、臨床症状が成書の記載と比較して軽度であり、典型的な CEP とはみなし難いが、遺伝子診断で病型を確定できた。PCT2 家系では 1 家系で病的変異が同定されたが、本家系は遺伝子診断で家族性 PCT と決定された本邦第 2 例である。PCT においては欧米では 20% 程度が家族性 PCT とされているが、本邦では家族歴がある PCT は 348 例中 4 例と報告されており、家族性 PCT の報告が極めて少ない。我々が報告した本邦第 1 例の家族性 PCT とあわせても、*PROD* に変異が同定されたものは現在 2 例しか存在しない。これら 2 例の家族性 PCT はいずれも家族歴がないため、変異解析が行われていない PCT の中には変異が陽性のものが含まれている可能性がある。

E . 結論

遺伝性ポルフィリン症は病型診断が難しいため、遺伝子診断が必要である。特に急性型の病型では確定診断によって、発症の誘因となる薬剤を回避することなど、生命予後を改善させる手段を講じることが可能であるから、遺伝子診断が積極的に行われることが望まれる。また潜在的な家族性 PCT が存在する可能性があり、全国調査を行う必要がある。

F . 健康危険情報

なし。

G . 研究発表

1. 論文発表

1. Matsui A, Akasaka E, Rokunohe D, Matsuzaki Y, Sawamura D, Nakano H. The first Japanese case of familial porphyria cutanea tarda diagnosed by a UROD mutation. J Dermatol Sci. 2019 Jan;93(1):65-67.
2. 丸田 志野, 宮下 梓, 中野 創, 尹 浩信. 骨髄性プロトポルフィリン症の家族例. 皮膚病診療 41 巻 1 号 Page17-20(2019.01)
3. 浦野 聖子, 宇佐神 治子, 中野 創, 戸倉 新樹. 遺伝子解析により診断した多様性ポルフィリン症の 1 例. 皮膚科の臨床 60 巻 9 号 Page1345-1348(2018.08)
4. 中野 創. 【これが皮膚科診療スペシャリストの目線! 診断・検査マニュアル-不変の知識と最新の情報-】 遺伝性皮膚疾患. Derma. 268 号 Page295-302(2018.04)
5. 中野 創. ポルフィリン症. 内科医のための皮膚疾患アトラス. 藤本 学編. 診断と治療 107 巻増刊号 Page67(2019.3)
6. 中野 創. ポルフィリン症. 皮膚疾患最新の治療. 古川 福実・佐伯 秀久編. 南江堂. Page154(2019.1)
7. 中野 創 .ポルフィリン症をどのように診るか .

Clinical Derma 20 巻 3 号 Page7-8(2018.09)

2. 学会発表

1. 中野 創 .教育講演 34 光線過敏症を基礎から学ぼう! 遺伝性皮膚ポルフィリン症の診断スキル. 第 117 回日本皮膚科学会総会 2018 年 6 月 2 日(土) 広島市 .
2. 中野 創 .皮膚ポルフィリン症: 未来への展望. 第 69 回日本皮膚科学会中部支部学術大会 2018 年 10 月 27 日(土)大阪国際会議場 大阪市 .

H . 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

ポルフィア症患者の機能解析に関する研究

研究分担者 竹谷 茂 京都大学 研究員

研究要旨

ポルフィ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FECH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

日本人 EPP 患者の FECH 遺伝子のバリエーションと肝障害の関係を再検討したが、有為な情報を得る事は出来なかった。仮想ポルフィリン輸送体である ABCB6 と ABCG2 遺伝子配列の変異を調べた結果、ポルフィリン蓄積に関係する結果を得る事は出来なかった。一方、FAM201A のヘム輸送への関与を調べて、ヘムたんぱく質の形成やポルフィリンの蓄積に関与する事がわかった。

D．考察

重症 EPP 患者遺伝子の対立遺伝子のバリエーションを全て抽出して、共通バリエーションを検索したが、同一の SNP は得られず、FECH 遺伝子の差異による症状の違いではなく、以前から考えられている関連遺伝子の変異との関係が示唆された。一方、ヘム輸送体と考えられる FAM201A の増減はカタラーゼ等の活性やビリルビンの産生の増減をもたらすことからヘムのミトコンドリア外への輸送に関与すると考えられた。また本蛋白質のノックダウンは可溶性ポルフィリンの蓄積をもたら

したので、ポルフィリン症の関連分子であることが考えられた

E．結論

日本人 EPP 患者の FECH 遺伝子のバリエーションと重症度を検討したが、有為な関係は得られなかった。FAM201A はポルフィリンの蓄積に関係する可能性がある。

F．健康危険情報

なし

G．研究発表

1. 論文発表

1. Yoshioka A, Fujiwara S, Kawano H, Nakano H, **Taketani S**, Matsui T, Katayama Y, Nishigori C. Late-onset Erythropoietic Protoporphyrin Associated with Myelodysplastic Syndrome Treated with Azacitidine. *Acta Derm Venereol.* (2018) 98(2):275-277.
2. Lai F, Kakudo N, Morimoto N, **Taketani S**, Hara T, Ogawa T, Kusumoto K. Platelet-rich plasma enhances the proliferation of human adipose stem cells through multiple signaling pathways. *Stem Cell Res Ther.* (2018) 9(1) 107.
3. Kakudo N, Morimoto N, Ogawa T, **Taketani S**, Kusumoto K. FGF-2 combined with bilayer artificial dermis composed of collagen matrix prompts generation of fat pad in subcutis of mice. *Med Mol Morphol.* (2018) Jul 18. doi: 10.1007/s00795-018-0203-1.
4. Matsushita T, Steinfeld J, Fujihara A, Urayama S, **Taketani S**, Araki M. Regulation of neuronal and photoreceptor cell differentiation by Wnt signaling from

iris-derived stem/progenitor cells of the chick in flat vs. Matrigel-embedding cultures. Brain Res. (2019) 1704, 207–218

5. Mikasa T, Kugo M, Nishimura S, **Taketani S**, Ishijima S, Sagami I
Interaction of SOUL, a heme-binding protein with ALG-2 in Ca²⁺-dependent manner ; thermodynamic analysis Int. J. Mol. Sci. (2018) 19, 3802; doi:10.3390/ijms19123802

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
Kanda F, Ueda T, Nishigori C	Neurological Symptoms in Xeroderma Pigmentosum.	Nishigori C, Sugasawa K	DNA Repair Disorders	Springer	Singapore	2019	41-47
Nishigori C, Nakano E	Epidemiological Study of Xeroderma Pigmentosum in Japan: Genotype-Phenotype Relationship.	Nishigori C, Sugasawa K	DNA Repair Disorders	Springer	Singapore	2019	59-76
水口雅	結節性硬化症	藤実彰一	小児の治療指針	診断と治療社	東京	2018	833-835
水口雅	結節性硬化症	小児内科「小児外科」編集委員会(共編)	小児疾患の診断治療基準 第5版.	東京医学社	東京	2018	722-723
Moriwaki S	Prenatal diagnosis of xeroderma pigmentosum group A	Nishigori C, Sugasawa K	DNA repair disorders	Springer	Singapore	2019	77-85
Hayashi M	Neurological disorders and challenging intervention in xeroderma pigmentosum and Cockayne syndrome.	Nishigori C, Sugasawa K	DNA Repair Disorders	Springer	Singapore	2019	87-98
中野 創	ポルフィリン症	古川 福実 佐伯 秀久	皮膚疾患最新の治療	南江堂	東京	2019	154

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
Hida T, Okura M, Kobayashi K, Yamashita T, Nishigori C, Uhara H	Xeroderma pigmentosum group D: Report of a novel combination of <i>ERCC2</i> variations and its phenotype.	J Dermatol	46(3)	e81-e82	2019

<u>Nishigori C,</u> <u>Nakano E,</u> Masaki T, <u>Ono R,</u> Takeuchi S, Tsujimoto M, <u>Ueda</u> <u>T</u>	Characteristics of Xeroderma Pigmentosum in Japan: Lessons From Two Clinical Surveys and Measures for Patient Care.	Photochem Photobiol	95(1)	140-153	2019
Masaki T, Tsujimoto M, Kitazawa R, <u>Nakano E,</u> Funasaka Y, Ichihashi M, Kitazawa S, Kakita A, Kanda F, <u>Nishigori C</u>	Autopsy findings and clinical features of a mild-type xeroderma pigmentosum complementation group A siblings: 40 years of follow-up.	JAAD Case Rep	5(3)	205-208	2019
<u>錦織千佳子</u>	色素性乾皮症	BRAIN and NERVE	71(4)	394-399	2019
Masaki T, <u>Nakano</u> <u>E,</u> Okamura K, Ono R, Sugawara K, Lee MH, Suzuki T, <u>Nishigori C</u>	A case of xeroderma pigmentosum complementation group C with diverse clinical features.	Br J Dermatol	178(6)	1451-145 2	2018
Tamesada Y, <u>Nakano E,</u> Tsujimoto M, Masaki T, Yoshida K, Niizeki H, <u>Nishigori C</u>	Japanese case of xeroderma pigmentosum complementation group C with a novel mutation.	J Dermatol	45(4)	e80-e81	2018
Hong WJ, Lee SE, Roh MR, Kim JE, <u>Nishigori C</u>	Angiosarcoma arising on the scalp in a Korean patient with xeroderma pigmentosum variant type.	Photodermatol Photoimmunol Photomed	34(5)	343-346	2018
Kunisada M, Yamano N, Hosaka C, Takemori C, <u>Nishigori C</u>	Inflammation Due to Voriconazole-induced Photosensitivity Enhanced Skin Phototumorigenesis in <i>χpa</i> -knockout Mice.	Photochem Photobiol	94(5)	1077-108 1	2018
Takaoka Y, Sugano A, Miura K, <u>Nakano E,</u> Ohta M, <u>Nishigori C</u>	<i>In silico</i> drug repositioning for treatment of xeroderma pigmentosum group D.	HPCI Research Report	3(2)	39-45	2018
<u>Nakano E,</u> Takeuchi S, <u>Ono</u> <u>R,</u> 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
<u>錦織千佳子</u>	遺伝子診断の臨床的意義と倫理	2018年度日本皮膚科学 会研修講習会テキスト - 選択(夏) - 遺伝性 皮膚疾患		18-21	2018

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
古村南夫	質疑応答「小児のカフェオレ斑、雀卵斑に対するレーザー治療は有用か？」	日小皮会誌	38(1)	47	2019
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
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型診療ガイドライン改定委員会	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
Yoshida Y, Ehara Y, Noma H, Yamamoto O	Simple method for estimating cutaneous neurofibromas in patients with neurofibromatosis 1.	J Dermatol	45(5)	626-627	2018
吉田雄一	[これが皮膚科診療スペシャリストの目線! 診療・検査マニュアル-不変の知識と最新の情報-] 母斑, 母斑症	MB Derma	268	137-142	2018
石地豊子、小野正恵、堺則康、吉田雄一、小崎健次郎、倉持朗、後藤孝也、貴志和生、石地尚興、新村真人、佐谷秀行	神経線維腫症1型(NF1)とレジウス症候群(LS)鑑別のための遺伝子診断に関するアンケート調査	日レ会誌	9(1)	29-33	2018
Yoshida Y, Ehara Y, Koga M, Imafuku S, Yamamoto O	Epidemiological analysis of major complications requiring medical intervention in patients with neurofibromatosis 1.	Acta Derm Venereol	98(8)	753-756	2018
松尾宗明	神経線維腫症1型.小児疾患の診断治療基準 第5版	小児内科	50(増)	724-725	2018
松尾宗明	神経線維腫症.小児の治療指針	小児科診療	81(増)	874-875	2018

Itoh G, Ishii H, Kato H, Nagano Y, Hayashi H, Funasaki H	Risk assessment of the onset of Osgood-Schlatter disease using kinetic analysis of various motions in sports.	PLoS ONE	13(1)	https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190503	2018
大西咲子、舟崎裕記、川井謙太郎、林大輝、相羽宏、岡道綾	筋疲労および脳疲労が神経・筋協調性に及ぼす変化- 大腿直筋と大腿二頭筋のsilent periodを用いた検討-	日本臨床スポーツ医学会雑誌	26(2)	236-241	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
Sato T, Mudathir SB, Suzuki K, Sakuma J, Fujii M, Murakami Y, Ito Y, Sugano T, Saito K	Utility and safety of a novel surgical microscope laser light source	PLoS ONE	13(2)	e0192112	2018
Sakuma J, Fujii M, Kishida Y, Iwami K, Oda K, Iwatate K, Ichikawa M, Mudathir S. B, Sato T, Waguri S, Watanabe S, Saito K	Skull base invasive low-grade meningiomas, a distinct genetic subgroup: A microarray gene expression profile analysis	bioRxiv		doi:10.1101/371716	2018
Mizuguchi M, Ikeda H, Kagitani-Shimono K, Yoshinaga H, Suzuki Y, Aoki M, Endo M, Yonemura M, Kubota M	Everolimus for epilepsy and autism spectrum disorder in tuberous sclerosis complex: EXIST-3 substudy in Japan.	Brain and Development	41(1)	1-10	2019
Kondo T, Niida Y, Mizuguchi M, Nagasaki Y, Ueno Y, Nishimura A	Autopsy case of right ventricular rhabdomyoma in tuberous sclerosis complex.	Legal Medicine (Tokyo)	36	37-40	2019

「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- 改訂版-	日皮会誌	128(1)	1-16	2018
水口雅	[新しく開発された薬- 神経・発達障害]結節性硬化症・腎血管筋脂肪腫: エベロリムス	小児内科	50(10)	1567-1571	2018
水口雅	mTOR阻害薬を用いたASDの薬物治療	児童青年精神医学とその近接領域	59(4)	363-367	2018
Fukumoto T, Iwanaga A, Fukunaga A, Wataya-Kaneda M, Koike Y, Nishigori C, 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	32(4)	e147-e149	2018
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	138(3)	669-678	2018
Yang F, Yang L, Wataya-Kaneda M, 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, Wataya-Kaneda M, Kitayama K, Arase Noriko, 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	1(1)	16-22	2018

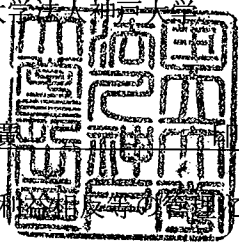
Wataya-Kaneda M, Ohno Y, Fujita Y, Yokozeki H, Niizeki H, Ogai M, Fukai K, Nagai H, Yoshida Y, Hamada I, Hio T, Shimizu K, Murota H	Sirolimus Gel Treatment vs Placebo for Facial Angiofibromas in Patients With Tuberous Sclerosis Complex: A Randomized Clinical Trial.	JAMA Dermatol	154(7)	781-788	2018
Murakami Y, Wataya-Kaneda M, Iwatani Y, Kubota T, Nakano H, Katayama I	Novel mutation of <i>OCRL1</i> in Lowe syndrome with multiple epidermal cysts	J Dermatol	45(3)	372-373	2018
Calmels N, Botta E, Jia N, Fawcett H, Nardo T, Nakazawa Y, Lanzafame M, Moriwaki S, Sugita K, Kubota M, Obringer C, Spitz MA, Stefanini M, Laugel V, Orioli D, Ogi T, Lehmann AR	Functional and clinical relevance of novel mutations in a large cohort of patients with Cockayne syndrome.	J Med genet	55(5)	329-343	2018
Nakao A, Tanizaki H, Yu A, Araki A, Moriwaki S	A case of xeroderma pigmentosum group A with West syndrome.	J Dermatol	45(12)	e334-e336	2018
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 Cutan Immunol Allergy	1	23-26	2018
Hirai Y, Noda A, Kodama Y, Cordova KA, Cullings HM, Yonehara S, Fujihara M, Moriwaki SI, Nishigori C, Mabuchi K, Kraemer KH, Nakamura N	Increased risk of skin cancer in Japanese heterozygotes of xeroderma pigmentosum group A.	J Hum Genet	63(11)	1181-1184	2018
Hirakawa Y, Futaki S, Tanizaki H, Furukawa F, Maemura K, Kondo Y, Moriwaki S	Enhanced expression of nidogen 1 around the nest of basal cell carcinoma compared with that around squamous cell carcinoma.	Med Mol Morphol		doi:10.1007/s00795-018-0207-x.	2018

森脇真一	光線過敏症	Monthly Book Derma	268	66-74	2018
森脇真一	光老化対策とビタミンD	皮膚科の臨床	60(6)	918-919	2018
森脇真一	日常診療における遮光指導～光線過敏症患者の患者ケアを中心に～	日臨皮会誌	35(6)	898-900	2018
Niwa T, Okazaki T, Yoneda T, Shibukawa S, Suzuki K, Hayashi M, Imai Y	Characteristic phase distribution in the white matter of infants on phase difference enhanced imaging.	J Neuroradiol	45(6)	374-379	2018
Akutsu Y, Shirai K, Takei A, Goto Y, Aoyama T, Watanabe A, Imamura M, Enokizono T, Ohtsuka T, Hori T, Suzuki K, Hayashi M, Masumoto K, Inoue K	A patient with peripheral demyelinating neuropathy, central dysmyelinating leukodystrophy, Waardenburg syndrome, and severe hypoganglionosis associated with a novel <i>SOX10</i> mutation.	Am J Med Genet (A)	176(5)	1195-1199	2018
林雅晴	小児神経疾患におけるメラトニン研究と治療の試み	淑徳大学看護栄養学部紀要	10	1-6	2018
渡邊肇子, 福水道郎, 林雅晴	本邦で入手できるメラトニンサプリメントの品質評価.	脳と発達	50(5)	364-366	2018
Sudo A, Chihara N, Takenaka Y, Nakamura T, Ueda T, Sekiguchi K, Toda T	Paraneoplastic NMOSD associated with EG junction adenocarcinoma expressing unprotected AQP4.	Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm	5(5)	e482	2018
Higuchi Y, Okunishi R, Hara T, Hashiguchi A, Yuan J, Yoshimura A, Murayama K, Ohtake A, Ando M, Hiramatsu Y, Ishihara S, Tanabe H, Okamoto Y, Matsuura E, Ueda T, Toda T, Yamashita S, Yamada K, Koide T, Yaguchi H, Mitsui J, Ishiura H, Yoshimura J, Doi K, Morishita S, Sato K, Nakagawa M, Yamaguchi M, Tsuji S, Takashima H	Mutations in <i>COA7</i> cause spinocerebellar ataxia with axonal neuropathy.	Brain	141(6)	1622-1636	2018

Matsui A, Akasaka E, Rokunohe D, Matsuzaki Y, Sawamura D, Nakano H	The first Japanese case of familial porphyria cutanea tarda diagnosed by a <i>UROD</i> mutation.	J Dermatol Sci	93(1)	pp65-67	2019
丸田志野, 宮下梓, 中野創, 尹浩信	骨髄性プロトポルフィリン症の家 族例.	皮膚病診療	41(1)	17-20	2019
浦野聖子, 宇佐神治子, 中野創, 戸倉新樹	遺伝子解析により診断した多様性 ポルフィリン症の1例	皮膚科の臨床	60(8)	1345-1348	2018
中野創	【これが皮膚科診療スペシャリス トの目線! 診断・検査マニュアル- 不変の知識と最新の情報-】遺伝性 皮膚疾患	Derma	268(増)	295-302	2018
中野創	ポルフィリン症内科医のための皮 膚疾患アトラス	診断と治療	107(増)	p67	2019
中野創	臨床所見による鑑別診断のポイン ト「ポルフィリン症をどのように診 るか」	Clinical Derma	20(3)	7-8	2019
Yoshioka A, Fujiwara S, Kawano H, Nakano H, Taketani S, Matsui T, Katayama Y, Nishigori C	Late-onset Erythropoietic Protoporphyrinemia Associated with Myelodysplastic Syndrome Treated with Azacitidine.	Acta Derm Venereol	98 (2)	275-277	2018
Lai F, Kakudo N, Morimoto N, Taketani S, Hara T, Ogawa T, Kusumoto K	Platelet-rich plasma enhances the proliferation of human adipose stem cells through multiple signaling pathways.	Stem Cell Res Ther	9 (1)	107	2018
Kakudo N, Morimoto N, Ogawa T, Taketani S, Kusumoto K	FGF-2 combined with bilayer artificial dermis composed of collagen matrix prompts generation of fat pad in subcutis of mice.	Med Mol Morphol		doi:10.1007/s00795-018-0203-1	2018
Mikasa T, Kugo M, Nishimura S, Taketani S, Ishijima S, Sagami I	Thermodynamic Characterization of the Ca ²⁺ -Dependent Interaction Between SOUL and ALG-2.	Int J Mol Sci	19 (12)	pii: E3802.	2018

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人神戸大学
 所属研究機関長 職名 学長
 氏名 武田 廣



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 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
3. 研究者名（所属部局・職名） 大学院医学研究科・教授
 （氏名・フリガナ） 錦織 千佳子・ニシゴリ チカコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	神戸大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	神戸大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。
 （※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> （有の場合はその内容：)

（留意事項） ・該当する口をチェックを入れること。
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年 2月18日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東京慈恵会医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 松藤 千弥

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)
- 2. 研究課題名 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
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・准教授
(氏名・フリガナ) 太田 有史 (オオタ アリヒト)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

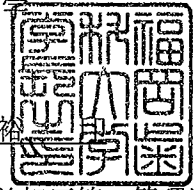
(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 福岡歯科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 高橋 裕



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 (所属部局・職名) 口腔歯学部・教授
(氏名・フリガナ) 古村 南夫 (フルムラ ミナオ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

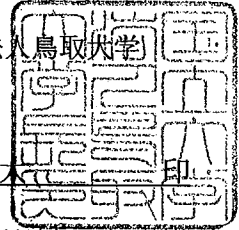
平成31年1月31日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人鳥取大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 豊島 良木



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業)

2. 研究課題名 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

3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・感覚運動医学講座・皮膚病態学分野・准教授

(氏名・フリガナ) 吉田 雄一・ヨシダ ユウイチ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	鳥取大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

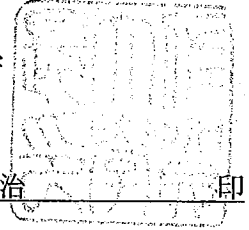
(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 佐賀大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 宮崎 耕治



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・教授
(氏名・フリガナ) 松尾 宗明・マツオ ムネアキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	佐賀大学医学部附属病院臨床研究倫理委員会	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年 2月18日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東京慈恵会医科大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 松藤 千弥

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)
- 2. 研究課題名 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
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・教授
(氏名・フリガナ) 舟崎 裕記 (フナサキ ヒロキ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成 30 年 6 月 18 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 福岡大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 山口 政俊



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 研究課題名 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
- 研究者名 (所属部局・職名) 福岡大学医学部皮膚科学教室・教授
(氏名・フリガナ) イマフク シンイチ 今福 信一

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	福岡大学病院臨床研究審査委員会	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

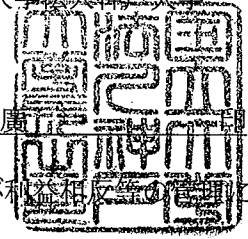
当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和元年 5月 28日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人神戸大学
所属研究機関長 職名 学長
氏名 武田 廣



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 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
- 3. 研究者名（所属部局・職名） 大学院医学研究科・助教
 （氏名・フリガナ） 小野 竜輔・オノ リュウスケ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	神戸大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	神戸大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> （有の場合はその内容：)

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年3月27日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 公立大学法人福島県立医科大学

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 竹之下 誠一



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

2. 研究課題名 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

3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・教授

(氏名・フリガナ) 齋藤 清・サイトウ キヨシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	福島県立医科大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年 3 月 12 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東京大学

所属研究機関長 職名 総長

氏名 五神 真 印

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 研究課題名 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
- 研究者名（所属部局・職名） 大学院医学系研究科 教授
(氏名・フリガナ) 水口 雅 (ミズグチ マサシ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東京大学大学院医学系研究科	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東京大学大学院医学系研究科	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

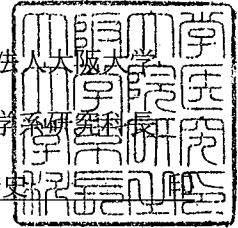
研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容：)

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

機関名 国立大学法人大阪大学
 所属研究機関長 職名 大学院医学系研究科長
 氏名 金田 安史



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学系研究科 情報統合医学講座皮膚科学教室・講師
 (氏名・フリガナ) 金田真理・カネダマリ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年 2月18日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東京慈恵会医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 松藤 千弥

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)
- 2. 研究課題名 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
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・教授
(氏名・フリガナ) 須賀 万智 (スカ マチ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

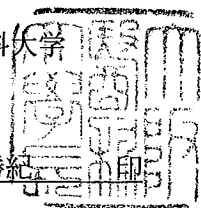
平成 31 年 3 月 31 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 大阪医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 大槻 勝紀



次の職員の平成 30 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

2. 研究課題名 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

3. 研究者名（所属部局・職名） 皮膚科学 ・ 教授

（氏名・フリガナ） 森脇 真一 ・ モリワキ シンイチ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	大阪医科大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容：)

（留意事項） ・ 該当する□にチェックを入れること。
・ 分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

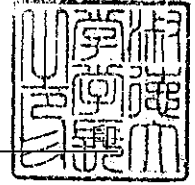
平成31年3月12日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 淑徳大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 磯岡 哲也



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 （所属部局・職名） 淑徳大学看護栄養学部看護学科 教授（医学系）
（氏名・フリガナ） 林 雅晴 ・ ハヤシ マサハル

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東京北医療センター	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査の場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

（留意事項） ・該当する口にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2019年 4月 1日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立研究開発法人国立がん研究センター
 所属研究機関長 職名 理事長
 氏名 中釜 齊



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 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
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 中央病院 皮膚腫瘍科・医員
 (氏名・フリガナ) 中野英司 ナカノエイジ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	神戸大学大学院医学研究科等医学倫理委員会	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。

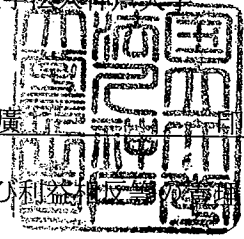
令和元年 5月 16日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人神戸大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 武田 廣



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 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
- 3. 研究者名 （所属部局・職名）医学部附属病院・特命講師
（氏名・フリガナ） 上田 健博・ウエダ タケヒロ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

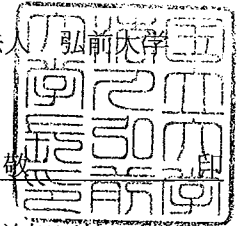
研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容：)

（留意事項） ・該当する口にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

機関名 国立大学法人
 所属研究機関長 職名 学長
 氏名 佐藤 敬



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 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
3. 研究者名（所属部局・職名） 大学院医学研究科・准教授
 （氏名・フリガナ） 中野 創・ナカノ ハジメ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立大学法人弘前大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> （有の場合はその内容：)

- （留意事項）
- ・該当する□にチェックを入れること。
 - ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

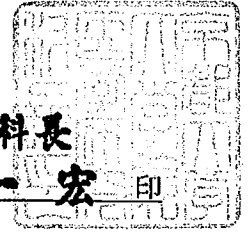
平成31年 3月 14日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 京都大学

所属研究機関長 職名 医学研究科長

氏名 岩井 一宏 印



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業)
- 研究課題名 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
- 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・研究員
(氏名・フリガナ) 竹谷 茂・タケタニ シゲル

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する口をチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2019年4月2日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 埼玉医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 別所 正美 印



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 (所属部局・職名) 皮膚科・教授
(氏名・フリガナ) 倉持 朗・クラモチ アキラ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する口チェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。