

厚生労働科学研究費補助金  
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

令和元年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 錦織 千佳子

令和2（2020）年 5 月

# 目次

## I. 総括研究報告

神経皮膚症候群に関する診療科横断的な診療体制の確立

錦織 千佳子 ----- 1

## II. 分担研究報告

1. 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  
臨床症状における欧米との比較

太田 有史 ----- 7

2. 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：新しいレーザー治療の  
エビデンスと課題

古村 南夫 ----- 9

3. 神経線維腫症1型の体表におけるびまん性神経線維腫の特徴について

吉田 雄一 ----- 16

4. 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 ----- 19

5. 神経線維腫症1型に伴う骨病変とQOLに関する研究

舟崎 裕記 ----- 21

6. 皮膚腫瘍切除を行ったNF1入院患者の医療収入を含む詳細に関する研究

今福 信一 ----- 23

7. 神経線維腫症2型に対する治療体制の構築

齋藤 清 ----- 25

8. 結節性硬化症の診療に関する研究

水口 雅 ----- 29

9. 結節性硬化症の最近の特徴に関する研究

金田 眞理 ----- 32

10. 臨床調査個人票からみた神経線維腫症2型患者の社会的自立状況 須賀 万智、山内 貴史、大越 裕人	34
11. 色素性乾皮症の遺伝型・表現型関連に関する研究—稀な病型；XPE群の経験— 森脇 真一	40
12. 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	43
13. 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	45
14. 色素性乾皮症全国調査 中野 英司	47
15. 遺伝性ポルフィリン症の遺伝子診断による確定診断法の確立に関する研究 中野 創	50
16. ポルフィリン症の疫学調査に関する研究 川原 繁	52
<b>Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表</b>	<b>53</b>

## 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

神経と皮膚に病変を生ずる希少難治性疾患である神経皮膚症候群（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）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が、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いので、これらの疾患について全国的な診療体制を確立させるために、各疾患を担当する班員が協同して研究計画を実施した。NF1:小児期から成人期へシームレスに診療科横断的にNF1に合併する症状、遺伝子型-症状相関、骨質マーカーの検討し、それらの全体像を把握するために難病プラットフォームを利用してレジストリを構築する準備をおこなった。NF2:進行性の脳腫瘍を生じ生命予後が悪いので「時期を逸さない治療」による治療成績の向上をめざして、脳神経外科施設アンケート調査の結果から全国の治療施設を公開し、NF2患者が適切な治療を受けることができる治療体制をHPで公開し、Bevacizumabの治験を開始した。TSC:全身の臓器に病変を生じ、脳・心臓病変、皮膚・腎臓・肺の病変で、発症時期が異なるため、診療科横断的な関与が必須であるが、近年mTOR阻害薬の導入により個別臓器治療から全身治療への転換が生じたため、本邦の実情に適した診療ガイドラインの改訂版の公開と周知した。XP:XP疑い患者のDNA修復能検査、遺伝学的検査により確定診断を行った。18年度に疫学研究班と連携して実施した全国規模の網羅的な患者調査の2次調査を実施し、最近のXPの実態を把握するとともに、XP診療指針の再評価、現状に則した診療ガイドラインの改訂作業への原資料とした。難病プラットフォームを利用したレジストリの開始に向けて準備を進めた。ポルフィリン症:ポルフィリン症の疑い例について遺伝子解析による確定診断し、全国疫学調査を実施した。

### A. 研究目的

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

NF1:Webによるレジストリを小児神経科で始めたが、登録数が伸びないので、別の方法を検討し、皮膚科、整形外科とも連携し、小児期から成人期へシームレスに診療科横断的にNF1に合併する症状、遺伝子型-症状相関、骨質マーカーの検討を含めた全体像を把握する。NF1診療ガイドライン2018の周知・啓発を行い、全国レベルでの診療体制の構築を行う。

NF2:進行性の脳腫瘍を生じ生命予後が悪いので「時期を逸さない治療」による治療成績の向上が必要である。脳神経外科施設アンケート調査の結果から全国の治療施設を公開し、NF2患者が適切

な治療を受けることができる治療体制を構築し、bevacizumabの治験を進める。

TSC:全身の臓器に病変を生じ、脳・心臓病変は小児期に、皮膚・腎臓・肺の病変は思春期以降、成人期に好発するため、診療科横断的な関与が必須で、近年mTOR阻害薬の導入により、個別臓器治療から全身治療への転換が生じたため、本邦の実情に適した診療ガイドラインの改訂版の公開と周知する。

XP:XP疑い患者のDNA修復能検査、遺伝学的検査により確定診断を行う。難病プラットフォームを利用したレジストリの開始に向けて準備を進める。そのために、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、麻酔に関して臨床的検討、患者のQOL調査を実施する。18年度は疫学研究班と連携して全国規模の網羅的な患者調査を実施したので、2019年度はそれを解析し、XPの実態を把握し、XP診療指針の再評価、現状に則した診療ガイドラインの改訂作業に資する。

**ポルフィリン症**：ポルフィリン症の疑い例について遺伝子解析による確定診断を行う。全国疫学調査、診療ガイドラインの作成を行う。

本研究班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に特色がある。

#### 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）  
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（神戸大学）  
中野 創（弘前大学）  
川原 繁（金沢赤十字病院）

## B. 研究方法と結果

全期間を通じて、**NF1**、**XP**、**ポルフィリン症**の診断に必要な検査で外部委託できないものについて引き続き研究班で患者血液、細胞を用いて、細胞生物学的、生化学的、遺伝学的検査を実施した（太田、錦織、森脇、中野、川原）。診断困難例については、AMEDの関連する班とも連携して支援を受けた。

**NF1**：遺伝子型-症状相関の解析・変異のタイプと臨床症状についてさらに詳細な検討を行なった（太田）。

慈恵医大設を受診した20歳以上の216人のレックリングハウゼン病患者を対象として、臨床症状について米国 Stanford 大学皮膚科での同様の調査結果\*と比較検討したところ、皮膚神経線維腫 cutaneous neurofibroma (CN) (>100個)：128人 (59.3%)、側弯：99人 (45.8%)、びまん性神経線維腫 diffuse neurofibroma (DN)：74人 (34.3%)、痛み：73人 (33.8%)、CN(11-100個)：61人 (28.2%)、髄膜瘤：29人 (13.4%)、骨病変：21人 (9.7%)、spinal neurofibromatosis・MPNST：14人 (6.5%)、CN(1-10個)：12人 (5.6%)、乳癌：7人 (3.2%)、GIST・脳腫瘍・脳動脈瘤・蝶形骨異形成：5人 (2.3%)、視神経膠腫・CN(0個)：3人 (1.4%)、褐色細胞腫：1人 (0.5%) であり、Stanford 大

学皮膚科での側弯：45%、spinal neurofibromatosis：35%、視神経膠腫：18%、MPNST：4%、蝶形骨異形成：3%と比較して、視神経膠腫の進捗が低かった。

2007～2018年までに鳥取大学病院と福岡大学病院を受診し、NF1と診断された354名の患者(NIHの診断基準を満たすもの)について調査を行なった。カルテおよび臨床写真を用いて解析を行なった。

NF1と診断された354名のうち、びまん性神経線維腫を合併した40名について解析を行なった。男性16名、女性24名、平均年齢は30歳(0-65歳)であった。びまん性神経線維腫の発生部位は躯幹(57.4%)、頭頸部(19.2%)、下肢(12.8%)、上肢(10.6%)の順であった。躯幹と頭頸部では75%が体表の後面に発生しており、その傾向は有意に躯幹に高かった( $p=0.026$ ) (吉田)。

福岡大学と鳥取大学の2施設で皮膚腫瘍切除を入院下に行なった96例のNF1患者を対象に過去10年間(2007～2017)のカルテを用いて後ろ向きに統計解析を行なった。

男性28例、女性68例、3歳～83歳(平均37.5歳±17.4)を対象とした。計216回の手術が行われ、そのうちcNFは、のべ188回で、dNFは、のべ22回であった。全身に1000個以上のNFがあった患者は、14.6%であり、100個未満は33.3%であった。cNFの手術回数は平均して2.2回であった。出血量は、cNFで18.4ml±31.1で、dNFで137ml±107.9でdNFが有意に多かった。入院総費用はcNFが487500円±114433でdNFが660008円±286753で入院期間はcNF患者が9日±3.5でdNF患者が13.8日±7.7日と入院総費用と相関を示した(Pearson's correlation coefficient:  $r=0.757$ )。しかしながら手術費用(保険請求)は、cNF患者が98590円±62438に対してdNF患者では101160円±62992で有意差はなかった(今福)。

DEXA法による骨密度測定、骨形成、吸収マーカー、ペントシジンの測定による骨密度、骨質に合わせた投薬治療、その効果判定(舟崎)なども含めて、これまでの診療科横断的なNF1の合併症の把握により得られた情報をもとに診療体制を確立した。NF1の患者のレジストリは難病プラットフォームを用いる方針に変更した(松尾)。NF1のカフェオレ斑の重症例で患者QOLの向上に役立つレーザー治療のプロトコールについて、ピコ秒レーザーとQスイッチレーザーの有用性を比較した(古村)。作成した診療ガイドラインに基づき、早期に最適な治療を実施、周知した(吉田)。

**NF2**：全国867の脳神経外科基幹および連携施設にアンケート調査を行い治療の実情を把握した。この調査をもとに全国のNF2治療病院を選定し、

脳神経外科学会の承認を得て公開した。また、2019年10月からベバシズマブ治療の医師主導治験を開始した（齋藤）。

臨床調査個人票の匿名化電子データの提供を受け、2004～2013年の10年間の医療費助成新規申請患者のうち、就労・就学世代である6～64歳の臨床調査個人票「社会活動」項目から、「就労」「就学」「家事労働」に該当した者を社会的自立生活者、「在宅療養」「入院」「入所」に該当した者を社会的非自立生活者と分類し、統計的に解析した。

2004～2013年度新規申請患者で申請時に6～64歳であった379人のうち必要な情報を得られたのは334人（88.1%）で、社会的自立生活者264人（79.0%）、非自立生活者70人（21.0%）であり、多変量解析で、両側聴力低下（オッズ比（OR）4.54）、片側聴力低下（OR 2.58）、失明（OR 5.06）、半身麻痺（OR 6.23）、痙攣発作（OR 4.22）で社会的非自立状態と有意な関係を認めた。

**TSC**：学会、患者会での教育講演などを通してTSCの包括的ならびに臓器別診療ガイドラインの周知をはかった。改訂箇所に関してはTSC学会や皮膚科学会のホームページなどに公開しパブリックコメントを得た。2012年のinternational TSC consensus conferenceの改訂版の公開に伴って本邦の総合ガイドラインも更なる改訂を行い、診療科連携に関する世界の情報を交換し、得られた情報を活用して2020年度までに国内の連携体制を検討する予定である（水口、金田）。

(1)乳児期における抗てんかん薬ビガバトリン（VGB）の超早期投与と(2)幼児期以降におけるmTOR阻害薬everolimusの抗てんかん薬としての応用に関する文献（過去10年間）をPubMedおよび医学中央雑誌で集め、レビューし、TSCのてんかんに対するeverolimus内服薬の有効性と安全性に関しては、2歳以上の難治性てんかん患者を対象とした国際的な第3相臨床試験（EXIST-3試験）（二重盲検、プラセボ対照ランダム化試験）により確認された。

日本人患者を対象としたEXIST-3のsub-studyで私たちは、てんかんに加え自閉症スペクトラム症に対する効果も調べ、18週の治療期間後、てんかん発作に対する効果や副作用に関してはstudy全体とほぼ同様の結果が、自閉症に関しては、PARSスコア5点以上の減少（症状の改善）がプラセボ群では8例中1例のみであったのに対し、everolimus群では11例（per protocolでは10例）中4例に見られ、てんかんのみでなく自閉症にも有効である可能性が強く示唆された。

TSCの患者259人に関して、顔面の血管線維腫とてんかん、自閉症、学習障害との関係を調べた

ところ、いずれの年齢においても顔面血管線維腫の程度とてんかん、自閉症、学習障害の程度には、それぞれ相関がある事が示された。

**XP**：XPの診断は錦織、森脇により引き続き進めており、本年度はXP-E群（XP77HM）1例とXP-C群（XP180K0）を新規に診断した。2018年度に実施した疫学研究班との連携による網羅的な全国患者調査の二次調査の解析を進めた（錦織、中野、森脇、上田、林）。二次調査の集計は196名であり、対象を小児科、脳神経内科医にも広げたことで、皮膚科以外からも20名ほどの患者が見つかった。重複と考えられる症例を除いた179名について解析したところ、年齢分布や皮膚がん、神経症状の合併の分布などは従来の調査と同様であったが、相補性群不明の患者が増え、A群の頻度が減少し、相対的にD群、バリエーション型の頻度が上がった（森脇、錦織）。

これまでに実施したXPの頭部MRI、末梢神経伝導検査、重症度スコアなどを統合して解析することで、XPの神経症状を適切に評価し予後推測因子となる項目を検討し（上田）、重症度スコアのtotal scoreの（誌上開催）悪化は、頭部MRIの灰白質容積の減少、末梢神経伝導検査の脛骨神経CMAP（複合筋活動電位）の減少とそれぞれ有意な相関を示し、いずれの指標でも5歳以降での経年的な悪化が示された。

年長XP患者において栄養状態についての臨床的検討を継続して行ない、XP-Aの寝たきりの患者では、摂取カロリーの減量により体重を維持し体調も良好となる例もあるが、血糖コントロールが困難な例もあり、又、ホルター心電図検査でMobiz II型房室ブロック頻発を確認した症例もみられた。

関連するAMED班と連携し、XP疑いの患者の診断センターを維持し（錦織、森脇）、XP患者の集積に努めるとともに、（中野英司、上田）詳細な臨床情報も合わせて集積し、レジストリー登録の相談を難病プラットフォームと行なった。

**ポルフィリン症**：全国からホームページ等を通じて収集した遺伝性ポルフィリン症患者の臨床症状、臨床検査データを集計するとともに、遺伝子診断結果と照合分析した。全国アンケート調査を行なうために、2018年9月1日から2019年8月31日までに診療を行った調査対象9疾患の診断基準を満たす患者数を問う調査票を送付した。対象施設643施設にアンケートを送付し、281施設から回答があり、20施設で過去1年間に45症例の診療実績があることが判明した。日常診療に有用な診療ガイドラインを作成する予定である（中野創、川原）。

## C. 考察

**NF1:** 臨床症状に関して、spinal neurofibromatosis、視神経膠腫の頻度がStanford 大学皮膚科に比べ、顕著に少なかった。これは、調査した母集団の数が少なかったことに起因する。十数倍の母集団が必要と思われる。

過去の報告ではびまん性神経線維腫は頭頸部に多いとするものや躯幹に多いとするものがあったが、我々の研究結果からは躯幹に最も多かった。この差はNF1患者の受診する診療科(皮膚科、頭頸部外科、形成外科等)の違いが影響しているのではないかと推測された。また、体幹でも特に後面(背部)にびまん性神経線維腫が好発することが明らかとなったが、神経線維腫の構成細胞であるシュワン細胞は神経堤由来とされており、NF1の機能を消失したシュワン細胞が遊走し、体表に移行することがびまん性神経線維腫の解剖学的分布に影響しているのではないかと推測された。

dNF手術は術中、術後の出血が多く、大変な労力を要する。cNFと比較して医療収入はdNF患者群の方が多く、手術費用は両者に差がなかった。

**NF2:** 希少疾患のNF2に対するbevacizumabの適応は海外でも得られていない。我々の開始した医師主導治験は、おそらく世界最大規模であり、初めての多施設共同無作為化二重盲検比較試験である。かねて患者および患者会からの要望が強かった治療であり、全国で症例を確保して結果が得られるように治験を進めている。

**TSC:** Everolimusの抗てんかん薬としての作用は日本も参加した臨床試験によりすでに確立され、日本の保険診療で使える薬として2019年度に認可されたところであるが、発作の改善度は、患者により開きがあり、患者ごとの反応を事前に予測する指標は現在ない。血中濃度に基づく投与量調節の方法も確立したとまでは言えず、2歳未満の患者における有効性・安全性のデータは未だに乏しい現状であるが、2歳以上の難治性てんかん患者で多くの有効例があること、学童～成人の自閉症症状を改善するポテンシャルが期待されることは、他の抗てんかん薬(VGBをも含む)では到底及ばないeverolimusの長所である。

顔面血管線維腫の程度と中枢神経症状の程度との間には、相関関係がある事が確認できた。

**XP:** 本邦4例目の新規XP-E症例(57歳、男性、皮膚型XP)は、MED正常、UDS正常、紫外線感受性がカフェイン添加で増強し、XP-Vと近似する臨床像と細胞生物学的特性を示したので、XP-EとXP-Vとの鑑別は慎重に行なう必要があると考え

られる。

C群であることが明らかとなったXP180K0では下口唇の有棘細胞癌がリンパ節転移をきたし永眠しており、日本人XP-C症別も欧米と同様皮膚がんの重症度は高いと考える。

皮膚がんを契機にXPと診断される症例も多く、疾患概念の周知や遮光の重要性を啓発していく必要があると思われた。

年長XP-A患者では必要カロリー量の少なさ、糖尿病の合併が生じることが確認され、DNA損傷修復の障害に伴うmitophagy低下やSIRT1機能低下の関与が示唆された。年長XP-A患者では心機能モニタリングを行う必要性も示唆された。

**ポルフィリン症:** 疫学一次調査により、10年前の調査時と比較して骨髄性プロトポルフィリン症の患者数が著しく増加したのは、市民公開講座や患者会の活動により本疾患に対する認知度が高まったためと推測された。

## D. 結論

NF1、NF2、TSC、XP、ポルフィリン症ともに患者の実態把握により患者ケアを含む、診療指針改訂に資することができ医療の質の向上に寄与した。

**NF1:** 様々な臨床症状の出現頻度と重症度、合併する際の相関関係(オッズ比)について、欧米と比較検討した。発症頻度に差がみられる症状が存在するため、日本人特有の好発症状を意識して診療することは重要である。

びまん性神経線維腫は小児期に急速に増大するため、経過観察の際には注意が必要である。近い将来、MEK阻害薬がNF1のびまん性神経線維腫の治療薬として認可される可能性があり、今回、明らかとなった日本人NF1ではびまん性神経線維腫が背部体幹に多いという結果は将来的な治療を行う際に有用な臨床情報となり得ると考えられた。

dNFの切除には近年、高度な止血機能を持つ機器の有効性が少数例ではあるが報告されているが、現在までに保険請求はできなく、各病院が経済的に負担し、使用しているのが現状である。dNFで術中の出血を減らすことはPt QOL医療経済的に良い。dNFの手術の困難さが認識され、高度止血機器の使用が承認されることを期待したい。

**NF2**の全国治療体制の構築により、患者にどの病院を受診すればよいか分かり、患者の不安を軽減し、治療集約と成績向上及び患者QOL改善に資するとともに、新しい治療開発の基盤となることが期待できる。

開始した bevacizumab 医師主導治験によりこの治療が保険収載になれば、約半数の患者で早期治療により腫瘍の成長制御が可能になる。

NF2 患者の約 80% が社会的に自立した状態であったが、社会的非自立生活者では、(両側・片側)聴力低下、失明、半身麻痺、痙攣発作の 4 つの症状は社会的自立の阻害因子として有意な関係を認められた。

**TSC** の診療指針の整備により、本邦における本症の実態の把握が可能になり、今後の医療体制の整備の参考になった。希少難治性疾患の診療の機会が少ない医療施設においても、本疾患の周知が可能となり同時に診療が容易となった。

TSC に合併するてんかんの治療は、最近 10 年間に大きく進んだ臨床研究の成果に基づき、現在大きな変貌を遂げつつある。その主役は、乳児期のてんかんにおいては VGB、幼児期以降のてんかんにおいては mTOR 阻害薬 everolimus である。

結節性硬化症の顔面血管線維腫の程度とてんかん、自閉症、学習障害の程度には相関関係があり、最近の神経症状の無い患者の増加に伴って、顔面の血管線維腫の程度も軽い患者の割合が増加していると考えられた。

**XP** の診断センター維持は全国の皮膚科医、小児科医にとって有用である。新たな観点からの口腔衛生分野、整形外科分野、全身麻酔を含む XP の診療やケアの情報が盛り込まれた XP 診療ガイドライン改訂に寄与した。XP 患者のレジストリーの準備とその稼働開始が期待できる。

**ポルフィリン症** の診断を確定し、臨床症状、検査成績を分析することにより治療の選択、発症予防、遺伝カウンセリングに有用な情報が得られた。新規患者の掘り起こしも期待できる。

## E. 健康危険情報

なし

## F. 研究発表

- 論文発表
1. 錦織千佳子: 色素性乾皮症. BRAIN and NERVE 71(4):394-399, 2019
2. 錦織千佳子: 色素性乾皮症. 日本医師会雑誌 生涯教育シリーズ-96 指定難病ペディア 2019 148 特別号(1):108, 2019
3. 錦織千佳子: 神経線維腫症 I 型. 日本医師会雑誌 生涯教育シリーズ-96 指定難病ペディア 2019 148 特別号(1): 137-138, 2019
4. 錦織千佳子: 物理・化学的皮膚障害. 標準皮膚科学第 11 版、照井正、石河晃編、医学書院、pp147-169、2020

5. 錦織千佳子: ポルフィリン (コプロポルフィリン、プロトポルフィリン、ポルホビリノゲン). 内科 125(4)増大号: 776-777, 2020
6. Nishigori C: Sunlight and ultraviolet radiation Affecting skin cancer incidence in many countries. World Cancer Report: cancer research for cancer prevention, Edited by Christopher P. Wild, Elisabete Weiderpass, Bernarf W. Stewart, IARC Publications, pp77-83, 2020
7. Yamano N, Kunisada M, Kaidzu S, Sugihara K, Nishiaki-Sawada A, Ohashi H, Yoshioka A, Igarashi T, Ohira A, Tanito M, Nishigori C: Long-term effects of 222 nm ultraviolet radiation C sterilizing lamps on mice susceptible to ultraviolet radiation. Photomed Photobiol, 2020 Mar 29 [Epub ahead of print]
8. Yamauchi T, Suka M, Nishigori C, Yanagisawa H: Evaluation of neurofibromatosis type 1 progression using a nationwide registry of patients who submitted claims for medical expense subsidies in Japan between 2008 and 2012. Orphanet J Rare Dis 14(1):166, 2019. 7
2. 学会発表
1. 錦織千佳子: 遺伝性光線過敏症かも? と思ったら. 第 35 回日本臨床皮膚科医会総会・臨床学術大会 (シンポジウム). 2019. 4
2. 山野希、国定充、海津幸子、杉原一暢、西明愛子、大橋広行、吉岡愛育、五十嵐龍志、谷戸正樹、錦織千佳子: 222nm 殺菌ランプは紫外線皮膚発癌を起こさないー色素性乾皮症 A 群モデルマウスでの検討. 第 118 回日本皮膚科学会総会. 2019. 6
3. Nishigori C: DNA repair disorders update. 24th World Congress of Dermatology. 2019. 6
4. Nishigori C: New developments in photocarcinogenesis. 24th World Congress of Dermatology. 2019. 6
5. 錦織千佳子: 光線過敏症アップデート. 第 394 回日本皮膚科学会新潟地方会 (教育講演). 2019. 6
6. 錦織千佳子: 光線過敏症の臨床. 第 29 回関東臨床皮膚疾患研究会 (特別講演). 2019. 7
7. 大越裕人、山内貴史、須賀万智、錦織千佳子、柳澤裕之: 本邦における臨床調査個人票から見た神経線維腫症 II 型患者の社会的自立状況. 第 90 回日本衛生学会学術総会 (誌上開催). 2020. 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

## 日本人レックリングハウゼン病患者の NF1遺伝子変異と臨床症状に関する研究

臨床症状における欧米との比較

研究分担者 太田有史 東京慈恵会医科大学皮膚科学講座准教授

### 研究要旨

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

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

### A. 研究目的

臨床症状の出現頻度と重症度、合併する際の相関関係（オッズ比）について、米の報告と比較検討した。

### B. 研究方法

我々の施設を受診した 20 歳以上の 216 人のレックリングハウゼン病患者（病因と考えられる NF1 遺伝子異常が判明した患者）を対象として、臨床症状について米国 Stanford 大学皮膚科での同様の調査結果\*と比較検討した。

なお、倫理面への配慮として、患者の個人情報には匿名のもとで検討した。

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

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

### C. 研究結果

216 人の臨床症状は次のとおりである。好発順に、皮膚神経線維腫 cutaneous neurofibroma (CN) (>100 個) : 128 人 (59.3%)、側弯 : 99 人 (45.8%)、びまん性神経線維腫 diffuse neurofibroma (DN) : 74 人 (34.3%)、痛み : 73 人 (33.8%)、CN (11-100 個) : 61 人 (28.2%)、髄膜瘤 : 29 人 (13.4%)、骨病変 : 21 人 (9.7%)、spinal

neurofibromatosis・MPNST : 14 人 (6.5%)、CN (1-10 個) : 12 人 (5.6%)、乳癌 : 7 人 (3.2%)、GIST・脳腫瘍・脳動脈瘤・蝶形骨異形成 : 5 人 (2.3%)、視神経膠腫・CN (0 個) : 3 人 (1.4%)、褐色細胞腫 : 1 人 (0.5%) であった。

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

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

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

## D. 考察

臨床症状に関して、spinal neurofibromatosis、視神経膠腫の頻度がStanford 大学皮膚科に比べ、顕著に少なかった。これは、調査した母集団の数が少なかったことに起因する。十数倍の母集団が必要と思われる。

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

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

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

## E. 結論

様々な臨床症状の出現頻度と重症度、合併する際の相関関係 (オッズ比) について、欧米と比較検討した。発症頻度に差がみられる症状が存在するため、日本人特有の好発症状を意識して診療することは重要である。

## G. 研究発表

1. 論文発表  
なし。
2. 学会発表  
なし。

## H. 知的財産権の出願・登録状況

- なし。
1. 特許取得、実用新案登録  
なし。

厚生労働科学研究費補助金（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：  
新しいレーザー治療のエビデンスと課題

研究分担者 古村 南夫 福岡歯科大学口腔歯学部 教授

研究要旨

神経線維腫症 1 型 (NF1) のカフェオレ斑に対して、従来のナノ秒 Q スイッチレーザーに代わる新世代治療器であるピコ秒レーザー治療や、新規照射法の低フルエンス Q スイッチ Nd:YAG レーザー (1064 nm) 治療が 2015 年以降試みられている。今回はそのエビデンスを調べた。ピコ秒レーザー治療の臨床研究は、後ろ向き症例集積研究の 6 論文 (アレキサンドライトレーザーと 532 nm Nd:YAG レーザー各 3 件) があり、アレキサンドライトでは 6 例中、3 例が 50-74% の改善率、残り 3 例は 25-50% であった。Nd:YAG (532 nm) では、32 症例の改善率の平均値判定で 3.40 (50-74% に相当) であり、効果はナノ秒レーザーとほぼ同等であった。Q スイッチレーザーでみられる遷延性毛孔一致性色素増強は起こらず、再発率はナノ秒レーザーと比べて低かった。照射時の痛みは少なく治療の忍容性はナノ秒レーザーより高く、患者満足度は高かった。ピコ秒レーザーは 2014 ~15 年に 3 社から国内販売され効果検証と適応検討が進められているが、国内薬事承認は 1 機種に留まり高コストの問題もある。色素性皮膚病変に対する保険適用を学会が申請したが 2020 年度報酬改定では収載されなかった。他方、従来の 532 nm Q スイッチ Nd:YAG レーザーに代わりフルエンスが低めで 2.2~3.0 J/cm<sup>2</sup> の Q スイッチ Nd:YAG レーザー (1064 nm) を用いる新規治療法の有用性も近年 4 件の論文があいついで報告されている。安全性が高く他の Q スイッチレーザーに匹敵する効果が得られ、照射時の痛みや再発、色素増強も少ない。Q スイッチ Nd:YAG レーザーの最新機器は数年前から国内薬事承認され 2020 年度からは Nd:YAG レーザーも色素性皮膚疾患への保険適用となった。私共の施設でも日常診療での活用を目的として医事承認 Q スイッチ Nd:YAG レーザー承認器を購入し NF1 カフェオレ斑治療の準備を開始した。加えて、ピコ秒レーザーでも Q スイッチと同様の低フルエンス照射の適応疾患が模索されており、新たな治療法の展開に対して、今後の国内での検討が待たれる。

A. 研究目的

神経線維腫症 1 型 (neurofibromatosis type1, NF1) の主症候であるカフェオレ斑 (café-au-lait macule, CALM) は合併頻度が 95% と高く、最早期からの NF1 の診断根拠

となる。CALM が疑われた多くの新生児や乳幼児が皮膚科を NF1 診断希望で受診するが、黒褐色調が目立ち、整容上の改善のため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、周囲組織への熱影響は最小限でクロモフォアを含む細胞や組織を選択的に破壊できる。周囲に熱影響を及ぼす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。

例えば有効率をみると、老人性色素斑の90%以上と比べてNF1のCALMを含む扁平母斑全体では著効率が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。

ピコ秒レーザーはナノ秒レーザーと比べて、数十分の1の数百ピコ程度のパルス幅でピークパワーが極めて高く、メラニン色素をより細かく破壊できるため治療効果の向上が得られる。さらに、破壊時には光音響作用が増え光熱作用の割合が少なくなるため、色素斑の皮膚における熱損傷の軽減により照射時や照射後の痛みが少なく、炎症後色素沈着や瘢痕形成などの副作用も軽減する。

一方で、ピコ秒レーザーの問題として、高度な技術の応用で、装置とメンテナンスコストが高価である。また高い治療効果で実治療回数が減れば総治療費は低下するため医療者側の負担が増加する。

2018年10月には色素性病変の治療装置として薬事承認を受け、基幹医療施設への導入が始まった。しかし、2020年時点では承認機は1機種にとどまり治療効果や安全性について国内では未だ十分に確認されていない状況にある。

今回は、治療アルゴリズムのためのエビデンス収集を目的として、ピコ秒レーザーの治療効果のエビデンスを文献検索により収集した。

また、2015年以降新たに試みられ韓国から

複数の有用性報告がある低フルエンスQスイッチNd:YAGレーザーという新しい治療法については、使用するレーザー機器が薬事承認され、2020年度からNd:YAGレーザー治療も治療保険収載となったため基幹病院でも色素性皮膚病変の通常治療で使用可能な状況となった。

このことから、低フルエンスNd:YAG(1064nm)レーザー照射法を用いたCALM治療の最新の状況についてもエビデンスを文献検索で確認し考察を加えた。

当施設でも1064nm Nd:YAGレーザーを活用できるような機器の新規導入を進めて、CALMの治療環境を整えた。

## B. 研究方法

文献検索：

1) 系統的レビュー(CALMの治療に用いられるピコ秒レーザーの有用性について)

Pubmed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>)にて、令和2年3月31日の時点で、検索式① picosecond[All Fields] AND ("lasers"[MeSH Terms] OR "lasers"[All Fields] OR "laser"[All Fields]) AND ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields]) AND cafe-au-lait[All Fields] AND ("2014/01/01"[PDat] : "2020/03/31"[PDat]) の条件で文献検索した。

抽出された6論文を文献として渉猟し内容を読み合わせて、エビデンスレベルなどについて検討した。

2) 系統的レビュー(CALMの治療に用いられるQスイッチナノ秒Nd:YAG(1064nm)レーザーの有用性について)

Pubmed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>)にて、令和2年3月31日の時点で、検索式② (Q-Switched[All Fields] AND 1064-nm[All Fields] AND ("laser therapy"[MeSH Terms] OR ("laser"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "laser therapy"[All Fields]) AND cafe-au-lait[All Fields]) AND

“2015/01/01”[PDat] :  
“2020/03/31”[PDat])  
の条件で文献検索した。

抽出された4論文の内容を読み合わせて、  
エビデンスレベルなどについて検討した。

福岡歯科大学医科歯科総合病院皮膚科・形成  
外科外来に Fotona QX(Q スイッチヤグレー  
ザーQX)(製造元:Fotona d.o.o. Ljubljana,  
Slovenia)を導入した。

本機の薬事承認内容は、体表面の刺青と色  
素性病変の治療で 1064 nm は、太田母斑、異  
所性又は持続性蒙古斑、外傷性色素沈着症等  
の深在性色素性病変及び黒青系の色の刺青の  
治療に使用する。532 nm は、扁平母斑、雀卵  
斑、老人性色素斑等の表在性色素性病変及び  
赤系の色の刺青の治療に使用するとなくなっ  
ている。1064 nm の Nd:YAG の全波長では 8 ミリ  
スポットで 10 Hz の低フルエンス照射にも対応  
できる設定も有する。

CALM などの斑状色素斑に対する、低出力  
Nd:YAG レーザー照射方法について、様々な大  
きさ、形状への照射方法などについて、当院  
所属の形成外科専門医とともに、当科外来担  
当医に対するトレーニングプログラムを実行  
した。

### C. 研究結果

検索式①を用いて、ピコ秒レーザーが販売  
開始された 2014 年以降、約 6 年間で発表され  
た論文を Deepdyve などオンラインサービス  
を通じて入手し、複数の学内皮膚科専門医に  
よる読み合わせを行って検討した。その結果、  
治療効果のエビデンスの参考論文として表 1  
に選択された 6 件の論文の研究結果をまとめ  
た。

6 件はいずれも後ろ向きの症例集積試験で  
あり、症例数 10 例以上が 2 件あった。これ  
らの 6 件の内訳は、ピコ秒アレキサンドライ  
ト (755 nm) レーザーを用いた報告が 3 件、  
ピコ秒 Nd:YAG レーザー (532 nm) の報告が 3  
件であった。試験に組み入れられた総症例数  
は、ピコ秒アレキサンドライト (755 nm) レ  
ーザーを用いた報告が 10 例、ピコ秒 Nd:YAG  
レーザー (532 nm) の報告が 32 例であった。  
効果判定可能な症例は、ピコ秒アレキサン

ドライト (755 nm) レーザーでは 6 例、ピコ秒  
Nd:YAG レーザー (532 nm) では 31 例であっ  
た。

照射プロトコールは表 1 に示す通りで、有  
用性は、担当医の主観的判定が用いられてい  
る。いずれの報告でも 0~100%の改善率スケ  
ールで判定を行い、25%刻みでグレード 1~  
4 の 4 段階 (一部は 0%の場合グレード 0、  
100%もしくは完全消失の場合グレード 5 の  
6 段階) で評価している。

ピコ秒アレキサンドライトレーザーでは、  
治療患者合計の 6 例中 3 例が 50~74%の改善  
率で grade 3 (good)の判定、残り 3 例が 25~  
49%の改善率で grade 4 (fair)の判定であっ  
た。

ピコ秒 Nd:YAG レーザー (532 nm) では、改  
善率スケールによると、32 例の平均値の判定  
で 3.40 であり、無効の患者が 1 例あった。

ピコ秒アレキサンドライトレーザーの副作  
用、再発を含めた有用性・安全性の評価に関  
して、照射術後一過性に軽度の紅斑、浮腫、  
痛み、痂皮形成が認められたが 1 週間でいず  
れも軽快した。Q スイッチナノ秒アレキサン  
ドライトレーザー (755 nm) は、色素脱失の  
副作用がこれまで比較的高頻度で報告されて  
いるが、ピコ秒アレキサンドライト治療例で  
も 10 例中 1 例で認められたものの、6 か月間  
のフォローアップ中に軽快した。

一方、治療後の経過期間中の再発につい  
ては、アレキサンドライトレーザーでは経過観  
察期間中の再発は認められなかった。

ピコ秒 Nd:YAG レーザー (532 nm) 治療の副  
作用、再発を含めた有用性・安全性の評価に  
関しては、照射時の痛みや照射後の副作用に  
ついて、従来の Q スイッチ Nd:YAG レーザーに  
比べて痛みや副作用の客観的、主観的出現頻  
度と程度が相対的に低いため評価が明らかに  
高かった。照射時の熱感や痛みの少なさから  
患者の忍容性の高さと照射後の一過性の色素  
増強の程度が軽微であることがメリットとさ  
れた。

一方、治療後の経過期間中の再発につい  
ては、部分的な再発が 9 か月間に 32 例中 2 例認  
められており、その結果として、CALM 治療に  
対する従来の Q スイッチ Nd:YAG レーザー治

療の症例報告結果と比較して、治療回数と再発率に関する明らかな優位性はみられないとされた。

続いて、検索式②を用いて系統的レビュー（CALMの治療に用いられる低フルエンスQスイッチナノ秒Nd:YAG(1064 nm)レーザーの有用性について）のために発表された論文を検索した。その結果、治療効果のエビデンスとして表2に選択された4件の論文の研究結果をまとめた。

4件のうち、1件は6名のRCT（観察者側単盲検法）と、患者32名病変39か所のCALMの前向き症例集積研究の組み合わせ。2件は後ろ向き症例集積研究でそれぞれ4名と35名を検討、1件は症例報告(1例報告)であった。

試験に組み入れられた症例総数は72で検討した症例数も同数であった。被検者はすべてアジア人（韓国人）でスキンタイプはⅢおよびⅣであった。

照射プロトコールは表2の通りで、フルエンスは2.2~3.0 J/cm<sup>2</sup>、1-2パスと美容医療で用いられる肝斑のレーザートーンングとほぼ同レベルかやや高めである。施術間隔は1-2週間で、施術回数は6~50回となっている。

有用性は、担当医の主観的判定が用いられており、いずれの報告でも0~100%の改善率スケールで判定を行い、25%刻みでグレード1~4の4段階（一部は0%の場合グレード0、100%もしくは完全消失の場合グレード5の6段階）で評価している。

低フルエンスQスイッチNd:YAGレーザー症例集積研究の有用性をまとめたところ、50%以上の改善が得られたのは72例中40例（55.6%）で、残り32例の39か所のCALM病変の29病変（74.4%）でも50%以上の改善が得られた。

低フルエンスQスイッチNd:YAGレーザーの症例集積研究の副作用、再発を含めた有用性・安全性の評価についてまとめたところ、照射術後数時間軽度の紅斑が認められたが、論文報告の4件中3件で、炎症後色素沈着、色素脱失、再発のいずれも認められなかった。

一方、残る1報告で表2の通り、39病変のうち、虫食い状の色素脱失が15.4%に、再発が平均3.9か月経過後に29病変の改善病変

のうち24.1%の病変で認められた。

この、副作用の報告を記した論文では、低フルエンスQスイッチNd:YAGレーザー(1064 nm)を2週間間隔で繰り返し6回照射した唯一のRCT（観察者側単盲検法にて、6か所のCALMに従来のQスイッチNd:YAGレーザー(532 nm)単回照射と半分ずつ分けて照射）が行われた。

その結果、CALM除去の有効個数が低フルエンス1064 nm 6例中6例50%以上とサイドバイサイドで比較された従来のQスイッチNd:YAGレーザー(532 nm)単回照射6例中4例に比べて多かった。

加えて照射時の痛み、施術後の不快感（痲痺形成や熱感）が少なく、ダウンタイムがない（数時間の紅斑のみ）、虫食い状の色素脱失、炎症後色素沈着がこの6例では見られず、6か月の短い観察期間であるが、再発率も6例中1例と従来のQスイッチNd:YAGレーザー(532 nm)の6例中2例よりも少なかった。

以上から総合的に判断して、QスイッチNd:YAGレーザー(532 nm)に比べて優れていると判断された。

#### D. 考察

元々刺青除去用であったピコ秒レーザーの色素性皮膚病変への応用が近年進んでいる。2018年には“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機が発売され、基幹医療施設への導入が可能になった。

その後、皮膚色素性病変を適用疾患にして、ピコ秒レーザー治療の保険収載を日本レーザー医学会が働きかけたが、今回の2020年度報酬改定では収載されていない。

今回のエビデンスをもとにした解析では、改善率を基にした有用性ではナノ秒Qスイッチレーザーを超える効果は見いだせなかった。しかし、照射時の痛みやダウンタイムの少なさが特徴で、広範囲あるいは多発病変への治療が容易に行うことが出来るため、繰り返し治療の忍容性が高い点では有利である。その一方で、高コストである点が複数回の治療の障壁となろう

また、ナノ秒Qスイッチレーザーでは、遷

延性の毛孔一致性炎症後色素沈着が副作用として時に生じる。今回のピコ秒レーザー治療のエビデンスの結果でも私共が以前調査した国内のエキスパートオピニオンと同様にこのような報告はなかった。

ピコ秒レーザーでは、メラニン色素などを非常に細かく破壊し効率的、少ない治療回数で治療可能との仮説もあるが、CALM に関して治療後に一部残存傾向がみられることが多く、対応として治療を繰り返す必要があり、早期に治療効果が得られる傾向は明らかでない。

CALM の治療後の長期観察後の有用性のエビデンスは得られていない点から、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。

CALM に対する新規治療法として 2015 年から韓国で行われている、低フルエンス Q スイッチ Nd:YAG レーザー治療の有用性についても近年複数の報告があり、多数回の繰り返し治療が必要だが安全性が高くある程度の効果がみられ、照射時の痛みや再発も少ない点が利点とされる。治療回数が 5 回以上数十回に上る点が最大のデメリットである。

このような治療に実地診療上対応できる最新機器が近年相次いで国内で薬事承認され、2020 年度から、J054-2 皮膚レーザー照射療法への Q スイッチ付ヤグレーザーの追加も行われ、ルビー、アレキサンドライト Q スイッチレーザーと同様保険治療ができるため、施設で承認機器を購入すれば、自由診療あるいは後ろ向き症例蓄積研究や、前向き試験をはじめることが実質的に可能となった。そのため症例の蓄積と解析が国内でも進むことが期待される。

## E. 結論

神経線維腫症 1 型 (NF1) の CALM に対して、従来のナノ秒 Q スイッチレーザーに代わる新世代治療器であるピコ秒レーザー治療や、新規治療法である低フルエンス Q スイッチ Nd:YAG レーザー (1064 nm) 治療が 2015 年以降試みられている。今回はそのエビデンスを検討した。

いずれの治療法も、照射時の痛みや再発が少ない点が利点として挙げられる。

従来の Q スイッチレーザーと比べて改善率がやや高く治療上の問題も少ないこれらの治療が今後普及していくためには、保険適用や機器の普及とコスト面、治療回数の問題など解決すべき問題も多いと考えられた。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表 (令和元年度)

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表 1

カフェオレ斑のピコ秒レーザー治療のエビデンス 論文リスト					
Reference	Type of study	Laser	Location, Skin type	Results	Comments
Chan JC et al. 2016	Retrospective studies	PS-Alex 3.52 J/cm2 3.5 Hz 2.8 mm 2.8 Tx (4-6 week interval)	5 Asian, skin type III, IV	40% Pts had 50-74% clearance, (good) 60% Pts had 25-49% clearance (fair)	Adverse events were only mild in severity (transient erythema, swelling, pain, and crust formation) and resolved within 1 week (self-limiting). Transient hypopigmentation were noted in one patient (2.83 J/cm2, 2.5Hz, 3 mm). Aft 6M follow-up, no re-darkening, no lesional recurrence.
Levin MK et al. 2016	Retrospective case series	PS-Alex 1.59 J/cm2 2.5 mm 1 Tx	2 cases (one case result not described) Skin type III	50-74% clearance (good)	Aft 18.21 week follow-up, no lesional recurrence.
Belkin DA et al. 2017	Retrospective case series	PS-Alex multiple Tx	3 cases (2cases PS alone)	PS results not shown	
Artzi O et al. 2018	Retrospective case series	PS-532 0.8-1.6 J/cm2 4-5 mm 1-4 Tx (4-8 week Interval)	16 cases, Skin type II:7, III: 7, IV: 2 Face 8, extremities 33, trunk 4 Average 25.7 y.o.	Improvement scale average:3.43 1 case: no response	Aft 9M, 2 partial recurrence (skin type III and IV). Satisfaction and tolerance levels were high
Kung KY et al. 2019	Retrospective case series	PS-532 0.36-0.87 J/cm2 3-6 mm 5 Tx	2 cases, Skin type III and IV	1 case had 50-74% clearance, (good), 1 case had 75-94% clearance (excellent)	
Mehrabi JN et al. 2020	Retrospective case series	PS-532 0.8-1.6 J/cm2 4-5 mm 1-2 Passes 2.5 Tx (5.3 week Interval)	14 cases, Skin type I: 1, II: 6, III: 5, IV: 2 Face 7, extremities 3, trunk 4 Average y.o.	Improvement scale* average:3.60	No advantage over QS lasers in terms of preventing recurrence and average Tx number to achieve clearance

\*Improvement scale: 0-5%: grade0, 6-24%: grade1, 25-49%: grade2, 50-74%: grade3, 75-99%: grade4, 100%clearance: grade5.

表 2

カフェオレ斑の低フルエンスQスイッチNd:YAGレーザー(1064 nm)治療のエビデンス 論文リスト					
Reference	Type of study	Laser	Location, Skin type	Results	Comments
Kim JS et al. 2009	Case report	Qswitch Nd:YAG 1064 nm First: 1.6J/cm <sup>2</sup> 2 pass 6 mm Subsequent: 2.5-2.8 J/cm <sup>2</sup> 2 pass 4mm 10 Tx (2 week interval)	1 Asian, Korean Skin type IV	A clinical response of >50% clearance	No satisfactory improvement by dermabrasion, Q-switched laser or bleaching agent. No recurrence at 6 months follow-up after the last treatment. No PIH.
Kim HR et al. 2015	RCT Prospective case series	Qswitch Nd:YAG 1064 nm 2.6-3.0 J/cm <sup>2</sup> 10 Hz, 3 pass 7 mm 6 Tx (2 week interval)	32 Asian, Korean	A clinical response of >50% clearance in 74.4% of 39 CALMs,	Low fluence 1064-nm QS Nd:YAG > 532 nm conventional QS Nd:YAG Recurrence rate : 24.1%, Side effects of mottled hypopigmentation: 15.4% No PIH.
Kim J et al. 2018	Retrospective case series	Qswitch Nd:YAG 1064 nm 2.4-2.5 J/cm <sup>2</sup> 10 Hz, 1-2 pass until the appearance of mild erythema 7 - 7.5 mm 12-24 Tx (2 week interval)	4 Asian, Korean Face 3, lower extremities 1	2 cases: 75-99% clearance (marked) 1 case: 50-74% clearance (moderate) 1 case 99% clearance (complete)	no post-treatment mottled hypopigmentation no rebound hyperpigmentation. no evidence of recurrence over 1-2 years after treatment.
Beak JO et al. 2018	Retrospective case series	Qswitch Nd:YAG 1064 nm (Fotona Qx-Max) 2.2-2.4 J/cm <sup>2</sup> 10 Hz, slow single sliding- stacking pass 7 mm 20-50 Tx (1 week interval)	35 Asian, Korean 1-40 y.o. mean 18.5 y.o. Skin type III: 3, IV: 32	All treated CALMSs showed more than 50% clinical improvement. Grade 5: 69%, grade 4: 26%, grade 3: 6%	No scarring, mottled hypopigmentation, or PIH. No recurrence after 12 months of follow-up.

\*Improvement scale: 0-5%: grade0, 6-24%: grade1, 25-49%: grade2, 50-74%: grade3, 75-99%: grade4, 100%clearance: grade5.

## 神経線維腫症1型の体表におけるびまん性神経線維腫の特徴について

研究分担者 吉田雄一 鳥取大学医学部感覚運動医学講座皮膚病態学分野

### 研究要旨

神経線維腫症1型 (neurofibromatosis 1: NF1) は皮膚をはじめ、各種臓器に多彩な病変を生ずる遺伝性の疾患である。NF1 では20%程度にびまん性神経線維腫を合併し、しばしば整容的あるいは機能障害を引き起こす。そこで今回我々はびまん性神経線維腫の体表における好発部位について検討を行なった。

2007～2018年までに鳥取大学病院と福岡大学病院を受診し、NF1と診断された354名について解析を行った。びまん性神経線維腫を合併した患者は40名（男性16名、女性24名、平均年齢は30歳（0-65歳）であった。その発生部位は躯幹（57.4%）、頭頸部（19.2%）、下肢（12.8%）、上肢（10.6%）の順であった。さらに躯幹と頭頸部では75%が体表の後面に発生しており、その傾向は有意に躯幹に高かった（ $p=0.026$ ）。

以上の結果から、NF1の体表におけるびまん性神経線維腫は背部に好発するため、follow upの際には注意が必要である。

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遺伝性の疾患である。

診断基準にも用いられているびまん性神経線維腫は20%程度の患者に見られるが、徐々に増大し、整容的な問題のみならず機能障害を引き起こす。また、些細な外力による腫瘍内出血や悪性末梢神経鞘腫瘍の発生の可能性もあり、患者の quality of life を著しく低下させる原因となる。これまでMRIを用いてびまん性神経線維腫の好発部位を検討した報告は散見されるが、体表におけるびまん性神経線維腫の特徴については未だ不明な点も多い。

そこで今回、我々は体表におけるびまん性神経線維腫について検討を行うこととした。

### B. 研究方法

2007～2018年までに鳥取大学病院と福岡大学病院を受診し、NF1と診断された354名の患者（NIHの診断基準を満たすもの）について調査を行った。カルテおよび臨床写真を用いて解析を行った。

(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かった。

本研究は鳥取大学医学部および福岡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

NF1と診断された354名のうち、びまん性神経線維腫を合併した40名について解析を行った。男性16名、女性24名、平均年齢は30歳（0-65歳）であった。びまん性神経線維腫の発生部位は躯幹（57.4%）、頭頸部（19.2%）、下肢（12.8%）、上肢（10.6%）の順であった（表1）。躯幹と頭頸部では75%が体表の後面に発生しており（図1）、その傾向は有意に躯幹に高かった（ $p=0.026$ ）。

### D. 考察

過去の報告ではびまん性神経線維腫は頭頸部に多いとするものや躯幹に多いとするものがあったが、我々の報告では躯幹に合併が最も多かった。この理由としてはNF1患者の受診する診療科（皮膚科、頭頸部外科、形成外科等）の違いが影響しているのではないかと推測された。

今回の我々の検討により、体表では特に後面（背部）にびまん性神経線維腫が好発することが明らかとなったが、神経線維腫の構成細胞であるシュワン細胞は神経堤由来とされており、NF1の機能を消失したシュワン細胞が遊走し、体表に移行することがびまん性神経線維腫の解剖学的分

布に影響しているのではないかと推測された。

## E. 結論

今回の我々の検討により、NF1 患者の体表のびまん性神経線維腫は背部に好発することが明らかとなった。びまん性神経線維腫は小児期に急速に増大するため、経過観察の際には注意が必要である。近い将来、MEK 阻害薬が NF1 のびまん性神経線維腫の治療薬として認可される可能性があり、今回の結果は将来的な治療を行う際に有用な臨床情報となり得ると考えられた。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

- 論文発表
- 論文発表
- 吉田雄一: 神経学のための皮膚アトラス. 神経線維腫症 1 型. Brain and Nerve 71(4): 368-372, 2019
- 吉田雄一: 13. 母斑・母斑症 神経線維腫症 1 型 (Recklinghausen 病). ジェネラリスト必携! この皮膚疾患のこの発疹(編集: 宮地良樹、安部正敏), 医学書院, 2019, p147-148
- 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. 日レ会誌 10(1): 9-11, 2019
- 吉田雄一: 神経線維腫症 1 型(レックリングハウゼン病)の診療ガイドライン 2018 と治療の現状. 小児外科 51(12): 1163-1166, 2019
- Ehara Y, Koga M, Imafuku S, Yamamoto O, Yoshida Y: Distribution of diffuse plexiform neurofibroma on the body surface in patients with neurofibromatosis 1. J Dermatol 47(2): 190-192, 2020
- 学会発表
- 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おける検討.  
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
- 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
- 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
- Ehara Y, Koga M, Imafuku S, Yamamoto O, Yoshida Y.

Features of diffuse plexiform neurofibroma on the body surface in patients with neurofibromatosis 1.

2019 NF conference

Sep 21-24, 2019, San Francisco, USA

- Koga M, Yoshida Y, Ehara Y, Imafuku S.  
Medical costs of surgical intervention in hospitalized patients with neurofibromatosis 1 in Japan.  
2019 NF conference  
Sep 21-24, 2019, San Francisco, USA
- 江原由布子, 吉田雄一, 山元 修.  
悪性黒色腫を合併した神経線維腫症 1 型.  
第 11 回日本レックリングハウゼン病学会  
2月9日 2020年 東京

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

- 特許取得  
なし
- 実用新案登録  
なし
- その他  
なし

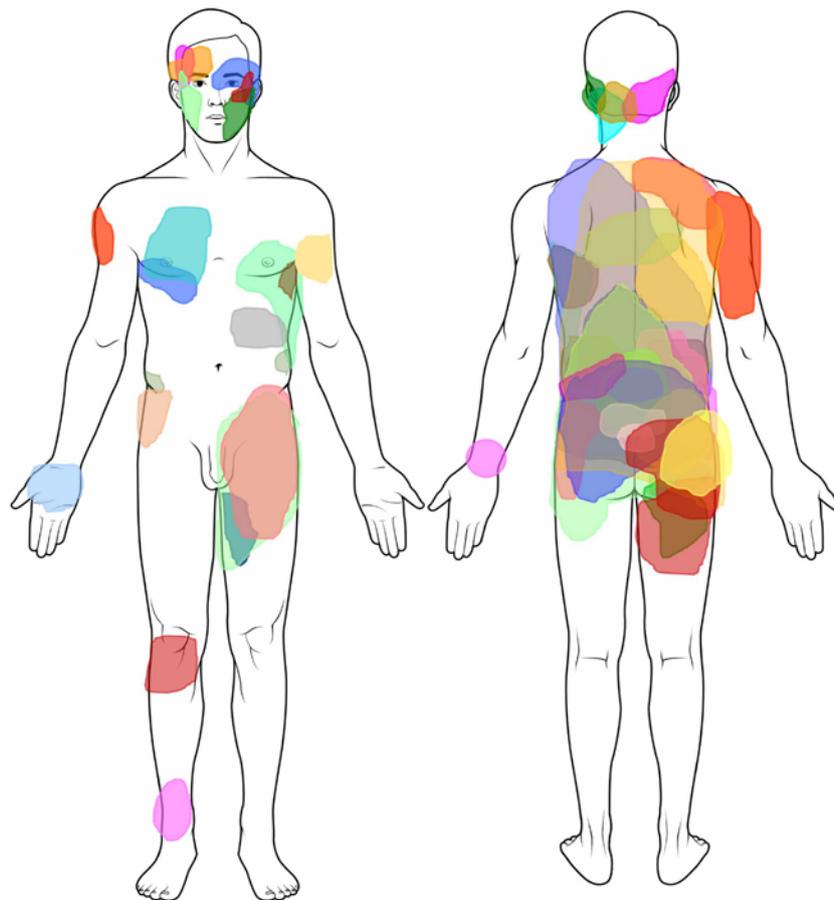
表 1. Clinical features of superficial diffuse plexiform neurofibromas in our study.

Location	No. of diffuse plexiform neurofibromas (ratio %)	Ventral	Dorsal
Head and neck	9 (19.2%)	5	4
Trunk	27 (57.4%)	4	23
Upper limbs	5 (10.6%)	NA	NA
Lower limbs	6 (12.8%)	NA	NA
		9	27*

N.A., not applicable.

\* p = 0.026

图1.



## 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、登録医は 49 名、登録症例数は 10 例にとどまり機能していない。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、登録医は 49 名、登録症例数は 10 例にとどまった。

### 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

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。今後は、難病プラットフォームを利用し、登録対象を今後の治験の対象となるようなびまん性神経線維腫や大型褐色斑を有する患者に限定してレジストリーの構築を予定している。

#### **F. 研究発表**

##### **1. 論文発表**

松尾宗明：神経線維腫症 1 型の病態と治療：小児外科医のかかわり・役割.長期フォロー体制—小児科の立場から。小児外科 51 巻。12 号, p1178-9. 2019.

#### **H. 知的財産権の出願・登録状況**

(予定を含む。)

##### **1. 特許取得**

なし

##### **2. 実用新案登録**

なし

##### **3. その他**

なし

## 神経線維腫症1型に伴う骨病変とQOLに関する研究

研究分担者 舟崎 裕記 東京慈恵会医科大学整形外科教授

### 研究要旨

著者らは、神経線維腫症1型患者の骨密度、骨質と骨折の関連性について報告し、骨粗鬆症治療薬の骨密度と骨質に対する効果について文献的考察を行った。今回、過去にビスフォスホネート（Bis）による治療歴のある3例の治療効果を検討したところ、T scoreが改善したものが2例、うち骨質改善はビタミンD3製剤(vitD)を併用した1例のみに観察され、Bis単独投与では骨質改善効果は得られにくいという過去の文献と一致していた。本症の骨病変は主に脊柱変形、下腿偽関節であるが、骨病変がQuality of life(QOL)に与える影響を表す統一された患者立脚型の評価法は存在しないため、今回、文献的に検討した結果、Short-Form 36-Item Health Survey (SF36)が最適と考えられた。

### A. 研究目的

1. 骨粗鬆症に対して治療歴のある神経線維腫症1型(NF1)患者3例における骨密度、骨質の改善効果を調査した。
2. 骨病変がNF1患者のQOLに与える影響を評価するにあたり、最も適切な患者立脚型評価法を文献的に考察した。

### B. 研究方法

1. 女性の3例で、年齢はそれぞれ60, 68, 70歳、平均66歳であった。骨病変を認めたものは2例で過去に脊柱変形に対する固定術の既往があった。内服治療開始後の経過観察期間は平均7年であった。治療薬はいずれの症例に対してBisが投与され、1例ではVitDを併用していた。これらの症例につき、投与開始前と後のT score、ならびに骨質劣化の指標であるペントシジン(pent)量を比較した。
2. Pub medを用い、key wordをneurofibromatosis type 1、QOLとした。  
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

1. 3例における投与前、後におけるT scoreは、それぞれ(-2.1, -2.9)、(-2.6, -2.4)、(-4.1, -3.9)であり、改善は2例に認められた。一方、投与後のpentはそれぞれ0.0433、0.0407、0.0258であり、正常範囲であったものは1例のみであった。この1例はBisに加え、VitDを併用しており、投与前のpentは0.0806と高値を示していた。
2. 骨病変のNF患者のQOLへの影響について患

者数が50例以上の論文は2編<sup>1,2)</sup>が抽出された。いずれの文献でも対象年齢は18歳以下に限局され、また、評価法はChildren's Dermatology Life Quality Index (CDLQI)とPediatric Quality of Life Inventory (PedsQL)が使用されていた。一方、NF1に伴う骨、関節病変の好発部位で、患者立脚型評価法として整形外科の各専門学会で推奨されている評価法は側彎症:SRS22、上肢:Quick DASH、肩:Shoulder 36、股関節:JHEQ、下腿:LEFS(英語版)、足:SAFE-Qであった。これらの評価法はShort-Form 36-Item Health Survey (SF36)と強い相関が認められていた<sup>3)</sup>。

### D. 考察

著者らは、神経線維腫症1型(NF1)患者では骨質劣化と骨密度低下がそれぞれ独立して約30%に存在し、骨質劣化と病的骨折には強い関連性があることを報告した。さらに、各種の骨粗鬆症治療薬の骨密度と骨質に対する効果について文献的考察を行った。今回、過去にBisによる内服治療歴がある3例において、治療前、後の骨密度、骨質に対する治療効果を後ろ向きに調査した結果、骨密度の改善は2例、うちVitD併用の1例では骨質の改善が得られていた。骨粗鬆症薬の文献考察では、Bisは、骨密度改善効果は高いが、骨質改善効果はないとされ、本症においても同様の結果であったことから、各治療薬の骨密度、骨質に対する効果を考慮し、各々の患者に適応した治療薬を用いるテーラーメイド療法を行うことにより、本症患者の骨折リスクの軽減が得られると考えた。

本症に伴う骨病変は主に脊柱変形と下腿偽関節

であるが、著者らは関節病変に関しても患者の日常生活（ADL）に及ぼす影響が大きいことを報告した。患者のQOLは、これらの骨、関節病変の種類、部位、重症度、さらに手術前と手術後によっても大きく異なるが、患者立脚型の評価法は未だ統一されていないのが現状である。これは、異なる骨病変を有する患者間の比較や手術前、後の比較に極めて重要である。そこで、今回、文献的に本症に伴う骨病変が本症患者のQOLに及ぼす影響を及ぼしているか、文献的検索を行い、最適な評価法を検討した。その結果、近年、整形外科領域の各部位別の評価法には患者立脚型の評価法が用いられているものも多く、これらの検証ではSF36と強い相関が認められていた。SF36は、大きく身体的側面、精神的側面、社会的役割に分類され、患者に36個の質問形式から構成されている<sup>4)</sup>。現在まで、SF36を用いたNF1患者のQOL評価に関する文献はあるが<sup>5-7)</sup>、骨病変の関与に言及したものはない。骨病変に関してしてみると、脊柱変形の客観的評価項目として主にCobb角、冠状、矢状面バランス、肺活量などがあるが、一般的に側彎症では疼痛を伴うことが少ないため、その評価基準はない。しかし、NF1患者における脊柱変形では、手術によって変形の進行を抑制することが可能であってもdural ectasiaは進行し、成人になっても同部の疼痛を訴える患者をしばしば経験する。今後、骨病変を有する患者に対してSF36を用いたQOL評価を行い、それぞれの骨病変がQOLに及ぼす影響を及ぼすか、骨病変に対する手術前と後における患者のQOLの改善度などについて調査する必要がある。

## E. 結論

本症に伴う骨粗鬆症に対しては、それぞれの患者の骨密度、骨質に応じたテーラーメイド療法が必要である。

本症に伴う骨病変を有する患者のQOL評価はSF36が最も適切と考えられ、今後、骨病変がQOLに与える影響を調査する必要がある。

## F. 文献

- 1) Wolkenstein P, et al. Impact of neurofibromatosis 1 upon quality of life in childhood: a cross-sectional study of 79 cases. *Br. J Dermatol.* 160, 2008.
- 2) Saltik S, Basgl S. Quality of life in children with neurofibromatosis type 1, Based on their mothers' reports. *Turkish J Psychiat.* 2013.
- 3) 中丸宏二ほか. 下肢疾患外来患者における日本語版Lower Extremity Functional Scaleの信頼性・妥当性・反応性の検討. *理学療法学* 41, 2014.
- 4) 福原俊一, ほか: SF-36 日本語版マニュアル (ver1.2) パブリックヘルスリサーチセンター, 東京, 2001.

5) Page PZ, et al. Impact of neurofibromatosis on quality of life: a cross-sectional study of 176 American cases. *Am J Med Genet A.* 140, 2006.

6) Kodra Y, et al. Health-related quality of life in patients with neurofibromatosis type 1. *Dermatology.* 218, 2009.

7) Merker VL, et al. Relationship between whole-body tumor burden, clinical phenotype, and quality of life in patients with Neurofibromatosis. *Am J Med Genet Part A.* 164, 2014.

## G. 研究発表

舟崎裕記. 神経線維腫症1型(NF-1)に伴う脊椎変形の病態と外科治療. *小児外科* 51:1202-1206, 2019.

## H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

## 皮膚腫瘍切除を行ったNF1入院患者の医療収入を含む詳細に関する研究

研究分担者 今福信一 福岡大学医学部皮膚科

### 研究要旨

神経線維腫症1型（NF1）患者に生じる神経線維腫（NF）は、一般の皮膚良性腫瘍と異なる性質を持つ。多発する皮膚のNF（cNF）やびまん性蔓状NF（dNF）は、患者の生活の質を低下させる大きな要因となっているが、現在まで外科的切除以外に有効な治療法はない。cNFは多発する性質があり、dNFは術中、術後の出血のリスクが非常に高く、ともに大変な労力を要する。本研究では、入院してNF切除を行ったNF1患者96例を対象に、患者背景、医療収入、術後の出血量、入院期間など臨床の実情に関する項目について検討を行った。その結果、dNF患者はcNF患者よりも入院期間が長く入院総費用が高かった。しかしながらdNF患者は有意に出血量が多かったが、手術手技に関する費用に関してはcNF患者とdNF患者の間に有意差はなかった。

### A. 研究目的

NF1患者に生じるNFは一般的な皮膚良性腫瘍とは異なる性質を持つ。多発したり、大量に出血したりと術者に大きな負担をかけるが、現在まで医療収入を含む詳細を調査した研究はない。本研究では、それらについて明らかにする。

### B. 研究方法

福岡大学と鳥取大学の2施設で皮膚腫瘍切除を入院下に行った96例のNF1患者を対象に過去10年間（2007～2017）のカルテを用いて後ろ向きに統計解析を行った。

#### （倫理面への配慮）

両施設の倫理審査委員会にて本研究の承認を得た。

### C. 研究結果

男性28例、女性68例、3歳～83歳（平均37.5歳±17.4）を対象とした。計216回の手術が行われ、そのうちcNFは、のべ188回で、dNFは、のべ22回であった。全身に1000個以上のNFがあった患者は、14.6%であり、100個未満は33.3%であった。cNFの手術回数は平均して2.2回であった。出血量は、cNFで18.4ml±31.1で、dNFで137ml±107.9でdNFが有意に多かった。入院総費用はcNFが487500円±114433でdNFが660008円±286753で入院期間はcNF患者が9日±3.5でdNF患者が13.8日±7.7日と入院総費用と相関を示した（Pearson's correlation coefficient:  $r = 0.757$ ）。しかしながら手術費用（保険請求）は、cNF患者が98590円±62438に対してdNF患者では101160円±62992で有意差はなかった。

### D. 考察

dNF手術は術中、術後の出血が多く、大変な労力

を要する。cNFと比較して医療収入はdNF患者群の方が多いが、手術費用は両者に差がなかった。

### E. 結論

dNFの切除には近年、liga sureなどの高度な止血機能を持つ機器があり、その有効性が少数例ではあるが報告されている。しかし現在までに保険請求はできなく、各病院が経済的に負担し、使用しているのが現状である。dNFの手術の困難さが認識され、高度止血機器の使用が承認されることを期待したい。

### F. 健康危険情報

後ろ向き研究であり、健康危険情報はない。

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

古賀文二、吉田雄一、今福信一：神経線維腫症1型（NF1）患児にみられるhalo現象の臨床的特徴について～症例集積研究～、日本レックリングハウゼン病学会雑誌10(1)：32, 2019.

古賀文二：長期フォロー体制 - 皮膚科の立場から - ,小児外科51(12)：1175-1177, 2019.

#### 2. 学会発表

Monji Koga, Yuichi Yoshida, Yuko Ehara, Shinichi Imafuku: Medical costs of surgical intervention in hospitalized patients with neurofibromatosis 1 in Japan. 2019 NF Conference. (San Francisco, USA).

### H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得 なし。

2. 実用新案登録 なし。

3. その他 なし。

## 神経線維腫症2型に対する治療体制の構築

研究分担者 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）の治療は難しい。関連学会専門医と協議して治療指針を改定したが、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し、NF2患者が全国どこでも専門病院を受診できるように、結果を公開する。全国867の脳神経外科基幹病院および関連病院にアンケートを送付したところ、2015～2017年に計93施設で297名が治療を受けており、52施設が専門病院としての選定を希望された。アンケート調査結果の公表について日本脳神経外科学会に相談したところ、施設名と2015～2017年の治療経験の有無について公表の許可を得た。そこで、新たに本研究班のNF2ホームページを開設し、疾患解説、治療指針と共に、本アンケート調査結果と治療専門病院として52施設を公表した。また、調査を送付した867施設にアンケート調査の結果を郵送でフィードバックした。治療指針に記載しているbevacizumab治療および聴覚の再建については、「神経線維腫症2型に対するベバシズマブの有効性及び安全性を検討する多施設共同無作為化二重盲検比較試験（BeatNF2 trial）」を、2019年10月より福島県立医科大学で開始し、全国8大学でも順次開始している。2019年度には、本学において人工内耳による聴覚再建を1例実施した。さらに、NF2に伴う末梢神経鞘腫について、摘出手術の安全性について検討し、後遺症なく摘出できることが多いことを確認した。

藤井正純 福島県立医科大学脳神経外科准教授  
原 政人 愛知医科大学脊椎脊髄センター教授

### A. 研究目的

神経線維腫症2型（NF2）治療指針を改定して周知に務めてきたが、治療を積極的に行っている施設は少なく、NF2の長期予後の改善には至っていない。治療成績改善のために、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、治療体制を構築した。本年度の目的は、治療体制の公開と周知である。また、治療指針に記載している bevacizumab 治療について医師主導治験を進めるとともに、聴覚の再建についても症例を増やして有効性を検証する。さらに、本年度は一般には敬遠されている末梢神経鞘腫の摘出手術についても、手術の安全性を検証する。

### B. 研究方法

昨年度までに実施したアンケート調査結果の公表範囲について日本脳神経外科学会に相談したところ、施設名と2015～2017年の治療経験の有無（治療症例数は含めない）について公表の許

可を得た。そこで、新たに本研究班のNF2ホームページを開設し、NF2の疾患解説・治療指針と共に、治療専門病院として52施設を公表することとした。また、アンケート調査を送付した867施設にアンケート調査の結果を郵送でフィードバックする。

Bevacizumab治療の医師主導治験については、学内および共同研究をお願いしている8大学の担当者会議を開催し、各施設における体制整備、治験申請など進捗を確認し、実施する。

聴覚の再建については、人工内耳または聴性脳幹インプラントの適応例があれば実施する。

末梢神経鞘腫の摘出手術については、手術症例の多い愛知医科大学に術後後遺症の有無、手術安全性の検証を依頼した。

（倫理面への配慮）

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

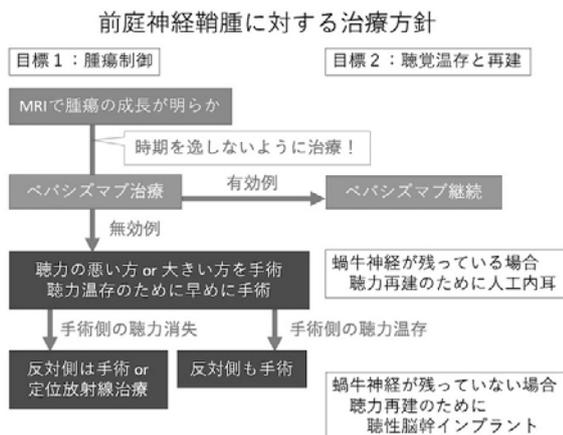
・神経線維腫症2型に対するベバシズマブの二重盲検比較試験（プロジェクト番号：ISO1001）：承認

### C. 研究結果

本研究班の神経線維腫症 2 型 Neurofibromatosis type 2 (NF2) ホームページを立ち上げた。

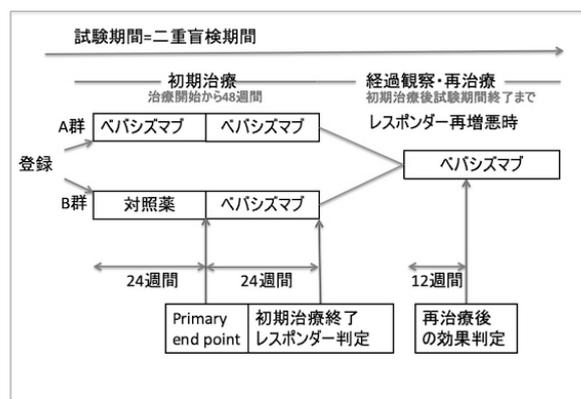
<http://plaza.umin.ac.jp/nf2guideline/chiken.html>

このホームページには、疾患概要とともに、治療指針として総論と各論、各論には聴神経鞘腫（前庭神経鞘腫）、脊髄神経鞘腫、三叉神経鞘腫、髄膜腫、その他の腫瘍を記載し、前庭神経鞘腫に対する治療方針フローチャートは、2つの目標「腫瘍制御」と「聴覚温存と再建」が分かりやすいように改訂して掲示した。



また、NF2 アンケート調査の結果と NF2 治療の専門病院についての記載では、「全国 867 の脳神経外科基幹病院および関連病院にアンケートを送付したところ、2015～2017 年に計 93 施設で 297 名が治療を受けており、52 施設が専門病院としての選定を希望された。」ことを記載し、52 施設の名前を 2015～2017 年の治療実績の有無とともに掲載した。

Bevacizumab 治療の医師主導治験「神経線維腫症 2 型に対するベバシズマブの有効性及び安全性を検討する多施設共同無作為化二重盲検比較試験 (BeatNF2 trial)」は学内の治験審査委員会承認を得て、2019 年 10 月より福島県立医科大学で開始した。その後全国 8 大学でも順次開始して症例が登録されている。対象は 18 歳以上 65 歳未満の NF2 確定例で、標的病変は放射線未治療で最高語音明瞭度 80% 以下かつ平均聴力が 0～100dB の聴神経腫瘍、主要評価項目は治療開始 24 週時点での最高語音明瞭度評価に基づく聴力 20% 以上の改善患者 (レスポンド) の割合である。24 週までは二重盲検でベバシズマブまたはプラセボ薬を投与するが、その後 48 週までは全員にベバシズマブを投与して 48 週時点でも効果を判定する。また、48 週以降、レスポンドの聴力が再度悪化した場合には再投与を行なって、その効果も判定する。2019 年 10 月～2021 年 2 月のエントリー期間に 60 例の登録を目標としている。



ベバシズマブ: 5mg/kg, 2週毎

治療専門病院の公表と医師主導治験の開始については、患者会などにも連絡し周知をお願いした。また、アンケート調査を送付した全国脳神経外科基幹および連携 867 施設には、アンケート調査の結果および医師主導治験の内容を郵送でお知らせした。

聴覚再建については、20 歳代の男性に人工内耳手術を実施した。未治療の聴神経鞘腫のために聴力が 105dB 以下まで悪化していたが、人工内耳手術により有効聴力を回復している。

NF2 に伴う末梢神経鞘腫では、運動障害がある場合は当然として、しびれ・痛みなどの感覚障害で日常生活に支障がある場合も手術適応である。神経症状の部位診断と責任病変の同定が重要で、実際の手術では、腫瘍被膜を神経走行に沿って切開し、腫瘍のみを被膜内摘出する。NF1 に伴う神経線維腫とは違って、正常神経は周囲に圧迫されて巻き込まれていない。今回の検証の結果、術直後に 5% 程度の新たな神経症状が出現するが、比較的すみやかに症状が改善することが多いことが明らかとなった。

### D. 考察

NF2 に対する最適な治療には、1. 腫瘍の成長制御と神経機能維持、2. 成長する腫瘍に対する時期を逸しない治療、3. 失われた聴覚の再建が求められる。

腫瘍の成長制御と神経機能維持の方法として、現在有効性が確認されているのは bevacizumab 点滴治療と VEGFR1/2 ペプチドワクチン (慶應義塾大学で臨床研究中) である。血管内皮成長因子 VEGF の抗体である bevacizumab については、これまでに多くの論文発表があり、約半数の患者に有効で腫瘍の縮小と有効聴力の改善がみられることが報告されている。しかし、希少疾患の NF2 に対する bevacizumab の適応は海外でも得られていない。我々の開始した医師主導治験は、おそらく世界最大規模であり、初めての多施設共同無作為化二重盲検比較試験である。かねて患者および患者会からの要望が強かった治療であり、全国で症

例を確保して結果が得られるように治験をすすめている。

成長する腫瘍に対する時期を逸しない治療について、今年度は末梢神経鞘腫に対する治療を検討した。これまでは、「末梢神経鞘腫を摘出すると発生母地の神経を切断するために神経障害の後遺症が必発である」との考えから、末梢神経鞘腫の手術は敬遠されてきた。しかし、実際には正常神経は周囲に圧迫されていて、腫瘍の被膜内摘出では後遺症は生じないことが多いことが明らかになった。一般に再発例では合併症率が高いといわれており、手術を行う場合には被膜内剥離による腫瘍の全摘出を目指すべきと考えている。

失われた聴覚の再建には、蝸牛神経が残っている場合の人工内耳（保険診療）と、残っていない場合の聴性脳幹インプラント（自由診療）がある。今回末治療超神経鞘腫にともなう高度難聴（>100dB）に対して、人工内耳挿入により聴力が改善した例を経験した。耳鼻咽喉科学会を含めて、この治療の有効性についても周知が必要と考えている。

## E. 結論

改訂した治療指針では、時期を逸しないように治療を勧めているが、治療が遅れて不十分な治療に終わる患者が多く、NF2 予後は不良である。本研究で全国の NF2 治療専門病院を周知したので、患者不安を軽減し、治療集約と成績向上及び QOL 改善に資すると期待している。また、開始した bevacizumab 医師主導治験によりこの治療が保険収載になれば、約半数の患者で早期治療により腫瘍の成長制御が可能になる。次年度以降は、NF2 で最も QOL 悪化に関係している聴覚の現状と脊髄および末梢神経鞘腫の治療について調査を行う予定である。NF2 のホームページを開設したので、引き続き最新情報を周知して NF2 治療の改善に貢献したい。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

齋藤 清, 藤井正純: 神経皮膚症候群. 内科学書 vol.6: 血液・造血器疾患 神経疾患 改訂第9版、2019、463-471、中山書店

齋藤 清: 神経線維腫症 II 型. 日本医師会雑誌 第148 巻・特別号(1) 指定難病ペディア 2019、2019、139、日本医師会

渡邊 督, 齋藤 清: 頭蓋底腫瘍. 脳神経外科周術期管理のすべて 改訂第5版、2019、228-237、メディカルビュー

Fujii M, Ichikawa M, Iwatate K, Bakhit M, Yamada M, Kuromi Y, Sato T, Sakuma J, Saito K: Bevacizumab therapy of neurofibromatosis type 2 associated

vestibular schwannoma in Japanese patients. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 60: 75-82, 2020

Ito Y, Suzuki K, Ichikawa T, Watanabe Y, Sato T, Sakuma J, Saito K: Intraoperative fluorescence cerebral angiography by laser surgical microscopy: comparison with xenon microscopy and simultaneous observation of cerebral blood flow and surrounding structures. *Opera Neurosurg* 16: 700-706, 2019

Murakami Y, Saito K, Ito H, Hashimoto Y: Transferrin isoforms in cerebrospinal fluid and their relation to neurological disease. *Proc Jpn Acad Ser B* 95: 198-210, 2019

Iwami K, Fujii M, Kishida Y, Jinguji S, Yamada M, Bakhit M, Nishio N, Fujimoto Y, Owaga T, Takanari K, Kamei Y, Saito K: Role of transcranial sphenoidotomy in skull base surgery: classification of surgical techniques based on the surgical anatomy of the sphenoid sinus. *J Neurosurg* 131: 1658-1667, 2019

齋藤 清, 市川優寛, 岩楯兼尚, 藤井正純: 神経線維腫症 2 型 (NF2) の治療: ベバシズマブ医師主導治験を含めて. *脳神経外科速報* 30: 276-282, 2020

齋藤 清, 藤井正純: 特集 神経線維腫症 1 型

(Recklinghausen 病) の病態と治療: 小児外科医のかかわり・役割 中枢神経系の病変に対する治療. *小児外科* 51: 1192-1196, 2019

### 2. 学会発表

長井健一郎, 岩楯兼尚, 佐久間 潤, 佐々木寛人, 原 政人, 齋藤 清: 一期的に多発皮下・脊髄・腕神経叢腫瘍摘出術を行った神経線維腫症 2 型の 1 例. 第 56 回日本脳神経外科学会東北支部会, 3/16, 2019, 新潟

黒見洋介, 長井健一郎, 佐久間 潤, 岩楯兼尚, 原 政人, 齋藤 清: 神経線維腫症 2 型に発生した腕神経叢神経鞘腫の 1 例. 第 3 回末梢神経の外科研究会, 5/11, 2019, 東京

藤井正純, 齋藤 清, 栗栖 薫, 後藤剛夫, 田宮隆, 中富浩文, 長谷川光広, 武笠晃丈, 森田明夫, 山口 秀: 神経線維腫症 2 型に対するベバシズマブ治療. 第 28 回日本聴神経腫瘍研究会, 6/8, 2019, 東京

岸田悠吾, 渡邊 督, 永谷哲也, 関 行雄, 齋藤 清: 内視鏡・外視鏡を取り入れた、新時代の髄膜腫摘出術. 第 31 回日本頭蓋底外科学会, 7/11-12, 2019, 神戸

根本未緒, 長井健一郎, 蛭田 亮, 山田昌幸, 佐藤祐介, 岩楯兼尚, 市川優寛, 小島隆生, 藤井正純, 佐久間潤, 齋藤 清: 鼻腔内神経鞘腫の一例. 第 31 回日本頭蓋底外科学会, 7/11-12, 2019, 神戸

藤井正純, 齋藤 清, 山口 秀, 森田明夫, 中富浩文, 長谷川光広, 後藤剛夫, 栗栖 薫, 田宮隆, 武笠晃丈: 神経線維腫症 II 型に対するベバシ

ズマブの有効性及び安全性を検討する医師主導  
治験. 一般社団法人日本脳神経外科学会第 78 回  
学術総会, 10/9-12, 2019, 大阪

**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

てんかんは結節性硬化症(TSC)患者の大多数に生じ、中でも乳児期発症の難治性てんかんは知的障害・自閉症を併発しやすい。2010年以降、TSCのてんかんについての研究が世界・日本で進み、新しい治療法が開発されつつある。乳児期にはビガバトリン超早期（予防的）投与によりてんかん発作のみならず知的発達についても長期的予後が改善される可能性が示され、現在、欧米で臨床研究が進められている。幼児期以降はmTOR阻害薬everolimusに抗てんかん薬としての作用のあることが示された。さらに私たち日本の研究により、自閉症症状の改善効果も強く示唆された。

### A. 研究目的

結節性硬化症(TSC)は *TSC1* または *TSC2* 遺伝子の機能喪失変異のため mTOR 系が過度に活性化する病態である。全身の諸臓器に多彩な症状が生じるが、中でもてんかんは TSC 患者の 80~90% が合併する。てんかん発作型は焦点性てんかんと全般てんかんの両方にまたがる。前者は全年齢で発症し得るが、後者の代表である West 症候群（點頭てんかん）は乳児期に好発する。點頭てんかんのような早期（3 歳未満）発症のてんかんは重度の知的障害や自閉症を併発しやすく、患者 QOL 低下の最大の要因となることが多い。

TSC のてんかん焦点はほとんどの場合、皮質結節の周辺に位置する。TSC におけるてんかんの機序として、mTOR 系の過度の活性化から神経細胞の発生（形態形成）、GABA 作動性（抑制性）介在ニューロンの発達、アストロサイトのグルタミン酸（興奮性神経伝達物質）取り込みなどの異常が生じ、ひいてはシナプスの数と形の異常、興奮/抑制のアンバランスをきたして、てんかんの発症に繋がるものと推測されている。

TSC のてんかんは、患者の 50% 以上で薬物（抗てんかん薬）に抵抗して難治性である。抗てんかん薬の中ではビガバトリン(VGB)の奏率が最も高いが、非可逆的な網膜障害など重大な副作用も多く、使いづらい薬剤でもある。VGB は欧米では TSC のてんかんの第一選択薬とされているが、日本での適応は現在、點頭てんかんにのみ限定されている。副腎皮質刺激ホルモン ACTH（筋注）は、點頭てんかんに対しては VGB とほぼ同等の有効性を持つ。しかし一般的なステロイドの副作用（肥満、高血圧、胃潰瘍、緑内障ほか）に加え脳の退縮（時に硬膜下血腫を合併）が高率に起きる上、

TSC では心臓横紋筋腫の増大による心症状の増悪も時に招く。

TSC の難治性てんかんに対しては近年、てんかん外科手術の実施される例が増えている。病巣切除術では皮質結節の周囲、または前・側頭葉、海馬扁桃体が摘除される。複数の焦点の切除を要する例も少なくない。遮断・離断術としては海馬多切術、脳梁離断術が焦点性発作の二次性全般化を阻止する目的で行われる。近年は迷走神経刺激術も難治性てんかんの発作回数を減らす目的で行われる。

食事療法の一つであるケトン食療法も時に行われる。難治性てんかん発作の抑制ないし減少に有効という利点の反面、長期の維持が難しいという欠点もある。ケトン食が効果を発揮する機序の一部は、グルコース・インスリン・IGF-1 の低下を介した mTOR 系活性抑制にあると推定される。

TSC のてんかんに対して上記の如く多くの治療法があるものの、現在それらの効果は満足できるレベルからは程遠く、未だに多くの患者が乳幼児期発症の難治性てんかんから重度の知的障害・自閉症をきたし、障害児・者として一生を過ごしている状況がある。そこで本年度の研究では、TSC のてんかんに対する新しい治療のうち特に有望視されている 2 つ、すなわち(1)乳児期における VGB の超早期投与と(2)幼児期以降における mTOR 阻害薬 everolimus の抗てんかん薬としての応用に関する現在進行中の研究の進捗状況（一部に本研究における私たちの成果）をレビューして、今後の研究の方向性を探る手がかりとした。

### B. 研究方法

(1)乳児期における VGB の超早期投与と(2)幼児

期以降における mTOR 阻害薬 everolimus の抗てんかん薬としての応用に関する文献(過去 10 年間)を PubMed および医学中央雑誌で集め、レビューした。また現在進行中の研究の進行状況に関しては国際学会における研究発表や共同研究グループ・製薬企業のホームページの内容も参照した。

## C. 研究結果

### 1. 乳児期における VGB の超早期投与

TSC 患者で乳児期にてんかんが発症した際、臨床発作出現後早期に VGB 投与を開始すると発作・知能の予後がやや良くなることを、2010~2011 年にイタリアの研究グループが case series および case-control study の結果に基づいて報告した (Bombardieri et al. Eur J Paediatr Neurol. 2010;14:146-9, Cusumai et al. Epilepsy Behav. 2011;22:735-9) .

2011 年ポーランドのグループは早期乳児期に経時的脳波検査を行い、「予防的」治療(脳波にてんかん性発射が出現した直後から VGB 投与開始)と標準的治療(臨床発作出現後早期に投与開始)の 2 群間で前向き case-control study を行い発作・てんかんの予後を比較した。2 歳(24 月齢)の時点で「予防的」治療群は標準的治療群に比し有意に知能障害の頻度が低く、程度が軽かった。さらにてんかん発作消失率が高く、薬剤抵抗性てんかんと抗てんかん薬多剤治療の率が低かった (Jozwiak et al. Eur J Paediatr Neurol. 2011;15:424-31)。同グループが学童期までフォローアップを継続した結果でも、知能指数は「予防的」治療群(中央値 94)が標準的治療群(同 46)より高く、臨床発作消失率も前者(50%)が後者(5%)より高かった (Jozwiak et al. Pediatr Neurol. 2019;101:18-25)。この目覚ましい効果に基づき、同様の方法によるより大規模な国際的臨床研究 EPISTOP が現在、欧米において進められている (Moavero et al. J Clin Med. 2019;8:E788)。

### 2. 幼児期以降における mTOR 阻害薬 everolimus の抗てんかん薬としての応用

TSC のてんかんに対する everolimus 内服薬の有効性と安全性に関しては、2 歳以上の難治性てんかん患者を対象とした国際的な第 3 相臨床試験 (EXIST-3 試験) (二重盲検、プラセボ対照ランダム化試験)により確認された。有効性については everolimus 実薬群(低容量群と高容量群)でプラセボ群に比し有意な反応(50%以上の発作減少)率の向上と発作頻度の低下が見られた。副作用は複数報告されたが、重篤なもの頻度は低く、概ね忍容範囲内と考えられた (French et al. Lancet 2016;388:2153-63)。EXIST-3 の延長の研究では、効果は小児と成人の両者でみられ、1 年間の治療後も持続した (Curatolo et al. Lancet Child

Adolesc Health. 2018;2:495-504, Franz et al. Neurol Clin Pract. 2018;8:412-20)。また日本人患者を対象とした EXIST-3 の sub-study で私たちは、てんかんに加え自閉症スペクトラム症に対する効果も調べた。18 週の治療期間後、てんかん発作に対する効果や副作用に関しては study 全体とほぼ同様の結果が得られた。自閉症に関しては、PARS スコア 5 点以上の減少(症状の改善)がプラセボ群では 8 例中 1 例のみであったのに対し、everolimus 群では 11 例(per protocol では 10 例)中 4 例に見られ、てんかんのみでなく自閉症にも有効である可能性が強く示唆された。なお、従来の抗てんかん薬と everolimus とでは有効性の分子基盤が大きく異なるため、薬物血中濃度に基づいた投与量調節についても新たな方法が必要と考えられ、案が提唱された (Franz et al. Epilepsia 2018;59:1188-97) .

なお、2 歳未満の乳児患者における everolimus の有効性と安全性に関するエビデンスは、現時点ではわずかしかない (Saffari et al. Orphanet J Rare Dis. 2019;14:96)。

## D. 考察

TSC 患者の過半数で胎児期に心臓に腫瘍(横紋筋種)が生じる。TSC に特異的な腫瘍であるため、心臓腫瘍の検出は TSC の超早期診断の契機となりやすい。一方で近年、妊婦健診における超音波検査は、日本を含む多くの国でルーチン化した。これらの理由により、妊婦健診の際に胎児の心臓腫瘍が発見され、出生前から TSC の診断が強く疑われる例が著増した。このような患者においては、新生児期に各種画像検査(頭部 MRI など)を施行して TSC の診断を確定し、乳児期早期から脳波検査を経時的・定期的に行うことにより、てんかんの臨床発作の出現に先立つ早い時期に脳波上のてんかん性発射の出現を検知して、超早期の(「予防的」という表現が時に使われる)抗てんかん薬(現時点では、専ら VGB)投与を開始することが可能となる。2011 年に発表された preliminary な研究結果の成果は衝撃的と言えるほど素晴らしく、その後のさらに大規模な国際共同研究 (EPISTOP) の欧米における展開に繋がった。一方、日本では VGB の副作用に関する警戒が強く、使用への制限が厳しいため、EPISTOP に参加できていない現状である。しかし今後の EPISTOP の成果次第で、日本でも TSC のてんかんの治療方針をより積極的なものに切り替える必要が出てくると予測される。

Everolimus の抗てんかん薬としての作用は日本も参加した臨床試験によりすでに確立され、日本の保険診療で使える薬として 2019 年度に認可されたところである。しかし EXIST-3 におけるてん

かん発作の改善度は、患者により著効から増悪まで幅が大きく、患者ごとの反応を事前に予測する指標は現在ない。また結果の項で述べたとおり、血中濃度に基づく投与量調節の方法も確立したとまでは言えず、2歳未満の患者における有効性・安全性のデータは未だに乏しい現状である。一方で2歳以上の難治性てんかん患者で多くの有効例があること、学童～成人の自閉症症状を改善するポテンシャルが期待されることは、他の抗てんかん薬（VGBをも含む）では到底及ばない everolimus の長所である。

さしあたってこれからの数年間における TSC のてんかんの研究では、乳児期の治療については VGB の超早期使用、幼児期以降の治療については everolimus の適応と使用方法の検討、自閉症症状改善の評価のための高感度かつ簡便なスケールの改善が喫緊の課題と考えられる。

## E. 結論

TSC に合併するてんかんの治療は、最近 10 年間に大きく進んだ臨床研究の成果に基づき、現在大きな変貌を遂げつつある。その主役は、乳児期のてんかんにおいては VGB、幼児期以降のてんかんにおいては mTOR 阻害薬 everolimus である。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

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.

水口雅. 非急性症候性または無症候性（増大あり）の SEGA に対して、外科的切除の対象とならない場合に mTOR 阻害薬投与は有効か？ 日本脳腫瘍学会（編）脳腫瘍診療ガイドライン 2019 年版. 金原出版, 東京, 2019, pp. 185-187

日本結節性硬化症学会（編）：結節性硬化症における新生児心横紋筋腫によるエマージェンシーに対するエベロリムス治療エキスパートオピニオンコンセンサス, 第 1 版, 2019. <http://tsres.org/wp-content/uploads/2019/12/0d8db932a12b76f3add0733dfb5e766b-1.pdf>

### 2. 学会発表

水口雅. mTOR 系神経伝達と知的機能の関連. 第 24 回認知神経科学会、東京、2019 年 7 月 13 日

水口雅. 結節性硬化症の治療- 全身を一生にわたって診る-. 第 8 回東海北陸重症心身障害ネットワーク研究会, 名古屋, 2019 年 9 月 13 日

水口雅. 結節性硬化症のガイドラインに基づく診

療. 第 53 回日本てんかん学会学術集会, 神戸, 2019 年 11 月 1 日

## G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

該当なし。

## 結節性硬化症の最近の特徴に関する研究

研究分担者 金田眞理 大阪大学医学部皮膚科 准教授

### 研究要旨

結節性硬化症は神経皮膚症候群の1つで、てんかんやTANDOといわれる認知障害や行動異常、学習障害等の中中枢神経症状と皮膚を初めとする全身の過誤腫や白斑を生じる疾患で、中枢神経症状、白斑、血管線維腫などの皮膚症状、LAMやAMLなどの程度も様々である。一昔前はてんかん、発達障害、顔面血管線維腫が3主徴と言われたが、最近では中枢神経症状を認めない症例も増えてきている。さらに、顔面の血管線維腫は軽度の患者も増加している。今回は皮膚症状の代表である顔面の血管線維腫と、てんかん、自閉症、学習障害などの中枢神経症状の関係を調べた。

### A. 研究目的

遺伝子検査をはじめとして、種々の新規の検査が可能になり、結果的に、一昔前であれば結節性硬化症と診断されなかった軽症の患者が増加している。それに伴い各症状の程度や頻度も異なってきた。特に中枢神経症状の出現割合の低下と顔面血管線維腫の軽症例の増多が認められるようになった。そこで顔面血管線の程度と中枢神経症状の程度との相関を調べた。

### B. 研究方法

過去10年間に当院受診中の結節性硬化症の患者259人に関して、顔面の血管線維腫とてんかん、自閉症、学習障害との関係を調べた。顔面血管線維腫は①なし、②軽度③中等度④重度の4段階に、てんかん①なし、②てんかんの既往はあるが現時点では治療の必要がなく症状が落ち着いている。③抗てんかん薬内服にて発作が起こっていない。④難治性てんかんの4段階に分けた。自閉症に関しては、①自閉傾向無し、②固執傾向などはあるがコンタクトが取れる、③コンタクトが取りにくい、④全くコンタクトが取れないの4段階、学習障害に対しても、①無し、②補助があれば自立出来る、③身の回りのことはできる、④日常生活に介助が必要の4段階に分け0～9 10～19、20～29、30～39、40～49・・・70～79 までの10歳ごとのグループに分けて検討した。

（倫理面への配慮）

侵襲の無い後ろ向き研究であり、大阪大学医学部の倫理委員会にかけて許可を得た。

### C. 研究結果

いずれの年齢においても顔面血管線維腫の程度とてんかん、自閉症、学習障害の程度には、それぞれ相関がある事が示された。現在さらにどのような機序で皮膚症状と神経症状の相関がおこるかさらなる研究を施行中である。

### D. 考察

我々は既に、結節性硬化症では神経症状をとまなわない症例が増加し、結果的に神経症状の無い患者の割合が増加していることを報告してきた。それらの患者においては腎病変や肺病編が生命予後に関与し、皮膚症状、なかでも顔面の血管線維腫は頻度はかわらないが軽症例が増加していた。そこで今回は顔面血管線維腫の程度とてんかん、自閉症、学習障害などの中枢神経症状の程度との関係を調べた。その結果、顔面血管線維腫の程度と中枢神経症状の程度との間には、相関関係がある事が確認できた。以上より、最近の神経症状の無い患者の増加に伴って顔面の血管線維腫も軽症の患者が増加していると考えられた。

### E. 結論

結節性硬化症の顔面血管線維腫の程度とてんかん、自閉症、学習障害の程度には相関関係があり、最近の神経症状の無い患者の増加に伴って、顔面の血管線維腫の程度も軽い患者の割合が増加していると考えられた。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

1. 論文発表

① Kazuko Kitayama, Shinichiro Maeda, Ayumi Nakamura, Ichiro Katayama, and **Mari Wataya-Kaneda**\*. Efficiency of sirolimus delivery to the skin is dependent on delivery route and formulation. J Dermatol Sci. 2019 Jun; 94 (3):350 - 353. doi: 10.1016.

② Kamitani T, Murota H, Arase N, **Wataya-Kaneda M**, Sato-Nishiuchi R, Sekiguchi K, Okuzaki D, Motooka D, Katayama I. Expression of polydym in dermal neurofibroma and surrounding dermis in von Recklinghausen's disease. J Dermatol Sci. 2019 Nov;96(2):73-80. doi: 10.1016.

③ Fei Yang, Lingli Yang, **Mari Wataya-Kaneda**, Lanting Teng, Ichiro Katayama, Epilepsy in a melanocyte-lineage mTOR hyperactivation mouse model: A novel epilepsy model. PLoS One. 2020 Jan 24;15(1):e0228204. doi: 10.1371.

④ Maekawa A, Arase N, Tamai K, Nomura, Kiyohara E, Arase **Wataya-Kaneda M**, K, Katayama I, Fujimoto M, Case of epidermolytic ichthyosis with impairment of pulmonary function and exacerbated skin manifestations in a late middle-aged adult J Dermatol. 2019 Sep 9. doi: 10.1111/1346-8138.15077.

⑤ Atsushi Tanemura, Madoka Takafuji, Yuma Hanaoka, Eiji Kiyohara, **Mari Wataya-Kaneda**, Manabu Fujimoto, Successful Treatment of Intra-Arterial Peplomycin Infusion for Recurrent Oral Florid Papillomatosis

⑥ Yuma Hanaoka<sup>1</sup>, Atsushi Tanemura<sup>1\*</sup>, Mari Tanaka<sup>1</sup>, Madoka Takafuji<sup>1</sup>, Eiji Kiyohara<sup>1</sup>, **Mari Wataya-Kaneda**, Manabu Fujimoto<sup>1</sup>, Naotsugu Haraguchi<sup>1</sup> A Rare Case of Small Bowel Intussusception Due to Metastatic Malignant Melanoma Journal of Cosmetics, Dermatological Sciences and Applications, 2019, 9, 107-112

⑦ Kamitani T, Murota H, Arase N, **Wataya-Kaneda M**, Sato-Nishiuchi R, Sekiguchi K, Okuzaki D, Motooka D, Katayama I.

⑧ Deno R, Nakagawa Y, Itoi-Ochi S, Kotobuki Y, Kiyohara E, **Wataya-Kaneda M**, Fujimoto M Fixed drug eruption caused by allylisopropylacetylurea mimicking contact dermatitis of the face Contact Dermatitis 2019 Aug 10. doi: 10.1111/cod.13382

## 2. 学会発表

① **Mari Wataya-Kaneda**<sup>1</sup>, Ayumi Nakamura<sup>2</sup>, Yoshiyuki Watanabe<sup>3</sup>, Ichiro Katayama<sup>○</sup> Sirolimus gel effectively reduced neurofibromas in neurofibromatosis type 1 in a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. Chicago, Illinois USA

② K. Kitayama, S. Maeda, A. Nakamura, I. Katayama, **Mari Wataya-Kaneda**<sup>1\*</sup>, Sirolimus delivery to dermis and blood via oral and topical sirolimus formulation in hairless mice. 77th Annual meeting of Society for Investigative Dermatology. USA Chicago, 2019 May 8-11 Chicago, Illinois USA

③ **Mari Wataya-Kaneda**<sup>1\*</sup> Tomo Kamitani, Saori Ishino, Keisuke Nimura, Manabu Fujimoto Characteristic Clinical symptoms and histological analysis of clinically diagnosed type 2 TSC nosaicism. 2019 International Tuberous Sclerosis Complex Research Conference 2019 6.20-22 Toronto Canada

④ **Wataya-Kaneda M**<sup>\*</sup>, Nagai H, Ohno Y, Yokozeki H, Fujita Y, Yoshida K, Ogai M, Yoshida Y, Asahina A, Tateishi C Safety and efficacy of sirolimus gel therapy for patients with TSC involving facial skin lesions in a long-term clinical trial 49th Annual ESDR meeting 2019. 18-21 Bordeaux, France

⑤ A. Takahashi, I. Katayama, M. Fujimoto, **M Wataya-Kaneda**<sup>\*</sup>. Characteristic distribution of the skin lesions in Tuberous Sclerosis. Characteristic distribution of the skin lesions in Tuberous Sclerosis 49th Annual ESDR meeting 2019. 18-21 Bordeaux, France

⑥ Yang F, **Wataya-Kaneda M**<sup>\*</sup>, Yang L, H. Murota, Katayama I. Morphological and functional analysis of M3R-mediated sweating in TSC1 k/o mouse 49th Annual ESDR meeting 2019. 18-21 Bordeaux, France )

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

### 1. 特許取得

① 脈管異常治療剤 K20180311 P C T 出願

② 局所適用外用剤 PCT/JP2020/006717  
(出願日：2020. 2. 20)

③ 全身作用型外用剤：PCT/JP2020/006722  
(出願日：2020. 2. 20)

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

## 臨床調査個人票からみた神経線維腫症2型患者の社会的自立状況

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 講師）  
研究協力者 大越 裕人（東京慈恵会医科大学大学院）

### 研究要旨

【目的】難病患者は治癒が見込まれないため、社会的に自立した状態を保ち、QOLを高めることが重要である。本研究では、臨床調査個人票を用いて就労・就学世代の神経線維腫症2型（NF2）患者の社会的自立状況と自立を妨げる要因を検討した。

【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。2004～2013年の10年間の医療費助成新規申請患者のうち、6～64歳を就労・就学世代と定義し、分析対象とした。社会活動状況から社会的自立生活者／非自立生活者に分類し、性、年齢、家族歴、日常生活状況、重症度分類に含まれる10個の臨床症状を $\chi^2$ 乗検定またはFisher正確検定により比較した。さらに、社会的非自立生活状態を目的変数、性、年齢、臨床症状を説明変数として多重ロジスティック回帰解析を行った。

【結果】2004～2013年度新規申請患者で申請時に6～64歳であったのは379人、そのうち必要な情報を得られたのは334人（88.1%）であった。内訳は社会的自立生活者 264人（79.0%）、非自立生活者 70人（21.0%）であった。社会的非自立生活者は臨床症状を有する割合が有意に高く、日常生活状況も要介護状態が有意に多かった。多重ロジスティック回帰分析では、聴力低下、失明、半身麻痺、痙攣発作が社会的非自立生活状態と有意な関係を認めた。

【結論】NF2患者に見られる臨床症状はいずれも社会的自立を阻害する要因になり得るが、中でも聴力低下、失明、半身麻痺、痙攣発作の影響が大きいことが示された。NF2患者の社会的自立を促進するには、これらの症状に対する適切な支援を行うことが重要であると考えられた。

### A. 研究目的

神経線維腫症2型（Neurofibromatosis type2：NF2）は、両側性に発生する聴神経鞘腫（前庭神経鞘腫）を主徴とし、その他の神経系腫瘍（脳及び脊髄神経鞘腫、髄膜腫、脊髄上衣腫）や皮膚病変（皮下や皮内の末梢神経鞘腫、色素斑）、眼病変（若年性白内障）を呈する常染色体優性の遺伝性疾患である1)。発症率は4万人に1人と推定される2)。最も多い症状は聴神経鞘腫による難聴・ふらつきで、脊髄神経鞘腫による手足のしびれ・知覚低下・脱力なども見られ、これら症状によりQOLが障害される。本邦におけるNF2患者の調査報告は、臨床経過を検討したものがいくつかあるが3),4)、社会的自立を検討したものはない。本研究では、臨床調査個人票を用いて就労・就学世代のNF2患者の社会的自立状況と自立を妨げる要因を検討した。

### B. 研究方法

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。2004～2013年の10年間の医療費助成新規申請患者のうち、6～64歳を就労・就学世代と定義し、分析対象とした。臨床調査個人票「社会活動」項目から、「就労」「就学」「家事労働」に該当した者を社会

的自立生活者、「在宅療養」「入院」「入所」に該当した者を社会的非自立生活者と分類した。

統計学的解析は、社会的自立生活者と非自立生活者で、性、年齢、家族歴、日常生活状況、重症度分類に含まれる10個の臨床症状を $\chi^2$ 乗検定またはFisher正確検定により比較した。さらに、社会的非自立生活状態を目的変数、性、年齢（6～24歳、25～44歳、45～64歳）、臨床症状（聴力低下（両側・片側）、顔面神経麻痺、小脳失調、顔面知覚低下、言語障害、失明、半身麻痺、記憶力低下、痙攣発作、脊髄障害）を説明変数として多重ロジスティック回帰解析を行った。

（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

2004～2013年度新規申請患者で申請時に6～64歳であったのは379人、そのうち必要な情報を得

られたのは 334 人 (88.1%) であった。

内訳は社会的自立生活者 264 人 (79.0%)、非自立生活者 70 人 (21.0%) であった。

単変量解析では、社会的非自立者は臨床症状を有する割合が有意に高く、日常生活状況も要介護状態が多かった(表 1)。

多変量解析では、両側聴力低下(オッズ比(OR) 4.54)、片側聴力低下(OR 2.58)、失明(OR 5.06)、半身麻痺(OR 6.23)、痙攣発作(OR 4.22)で社会的非自立状態と有意な関係を認めた(表 2)。

#### D. 考察

NF2 患者の約 80% が社会的に自立した状態であったが、社会的非自立生活者では、臨床症状を有する割合が高かった。中でも(両側・片側)聴力低下、失明、半身麻痺、痙攣発作の 4 つの症状は社会的自立の阻害因子として有意な関係を認められた。

臨床調査個人票を用いた NF2 患者の疫学研究はこれまでに 2 つ報告されている。Iwatate らは NF2 患者を 5 年間追跡し、重症度悪化に関する因子を検討した<sup>3)</sup>。その結果、25 歳以下、家族歴あり、治療歴ありの他、聴力低下、顔面麻痺、失明、半身麻痺が重症度悪化に関係していたと報告している。Iwatate らが挙げた聴力低下、失明、半身麻痺は、本研究において社会的自立を阻害する因子として示された。

一方、Matsuo らは、NF2 患者を 20 歳未満と 20 歳以上に分けて有症率を比較した<sup>4)</sup>。20 未満の患者に多い症状として、失明、半身麻痺、失語、痙攣発作、軽～中等度脊髄障害を挙げている。NF2 は臨床経過から 2 つのサブタイプに分けられる。1 つは Gardner type と呼ばれ、成人以降(平均 22～27 歳)に発症し、多くは両側聴神経腫瘍のみ発症し、経過も比較的緩徐なタイプである。もう一つは Wishart type と呼ばれ、Gardner type より若年(多くは 25 歳以下)で発症し、腫瘍も多発的で増大も早く、予後が悪いタイプである<sup>5), 6)</sup>。Matsuo らが挙げた症状が Wishart type に多いと考えると、本研究で社会的自立の阻害因子として示された失明、半身麻痺、痙攣発作は Wishart type を表わすものかもしれない。

本研究の限界として、データの欠損による選択バイアスの可能性が挙げられる。臨床症状の欠損は「症状なし」として扱ったが、日常生活状況のように推測不可能な項目が欠損している場合には対象から除外した。また、NF2 患者は症状に score(0～4)をつけ、その合計で重症度をステージ 0～4 の 5 段階で分類し、ステージ 1 以上が医療費助成の対象になる。したがってステージ 0 の患者は無症状であった場合、病院に受診あるいは通院していない可能性も考えられる。さらに臨床

調査個人票には死亡に関する情報は記載されていない。これによって、社会的非自立生活者の割合や、臨床症状との関係がゆがめられているかもしれない。

臨床調査個人票は本邦における NF2 の患者像を把握するデータとして貴重である。しかし、上述のようにデータが欠損しているものがあること、また、入力値が一部、不正確であることが問題点として挙げられる。申請書提出時のチェック体制の強化が必要であろう。

最後に、NF2 を始め、難病患者は現時点で決定的な治療法がないことから、QOL を長期に亘り良好に保つことが重要な課題になる。Maura らは NF2 患者の QOL に重要な影響を与えるものとして、心理社会的ストレスや痛みを挙げている<sup>7)</sup>。今回の研究で用いた臨床調査個人票にはまだ含まれていなかったが、現行の臨床調査個人票には痛みや精神状態に関する情報が追加されている。さらに、精神的・社会的サポート状況に関する情報があれば、QOL への影響や、QOL 向上のために必要な支援をより詳細に検討できると期待される。

#### 引用文献

- 1) 難病情報センター. 神経線維腫症 II 型 (指定難病 34). <http://www.nanbyou.or.jp/entry/123> (2019年11月2日アクセス)
- 2) 倉田 清子. 別冊日本臨床 領域別症候群シリーズ. No. 28. 神経症候群 III. 日本臨床社. 2000. P 492-494.
- 3) Iwatate K, Yokoo T, Iwatate E, Ichikawa M, Sato T, Fujii M, Sakuma J, Saito K. Population Characteristics and Progressive Disability in Neurofibromatosis Type 2. *World Neurosurg.* 2017;106:653-660.
- 4) Matsuo M, Ohno K, Ohtsuka F. Characterization of early onset neurofibromatosis type 2. *Brain & Development.* 2014;36:148-152.
- 5) Childhood neurofibromatosis type 2 (NF2) and related disorders: from bench to bedside and biologically targeted therapies. M. Ruggieri, A. D. Praticò, A. Serra, L. Maiolino, S. Cocuzza, P. Di Mauro, L. Licciardello, P. Milone, G. Privitera, G. Belfiore, M. Di Pietro, F. Di Raimondo, A. Romano, A. Chiarenza, M. Muglia, A. Polizzi, D. G. Evans. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2016; 36(5):345-367.
- 6) The different forms of neurofibromatosis. Ruggieri M. *Childs Nerv Syst.* 1999;15(6-7):295-308.
- 7) Maura K, Cosetti, John G. Golfinos, J. Thomas

Roland. Quality of Life (QoL) Assessment in Patients with Neurofibromatosis Type 2 (NF2).  
Otolaryngol Head Neck Surg.  
2015;153(4):599-605.

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Yamauchi T, Suka M, Nishigori C, Yanagisawa H. Evaluation of neurofibromatosis type 1 progression using a nationwide registry of patients who submitted claims for medical expense subsidies in Japan between 2008 and 2012. Orphanet J Rare Dis 2019;14:166

##### 2. 学会発表

- 1) 大越裕人, 山内貴史, 須賀万智, 錦織千佳子, 柳澤裕之. 本邦における臨床調査個人票から見た神経線維腫症2型患者の社会的自立状況. 第90回日本衛生学会学術総会, 岩手, 2020年.

#### 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 社会的自立/非自立で見た各要因の状況

	社会的自立者 (n=264)(79.0%)		社会的非自立者 (n=70)(21.0%)		カイ2乗検定 /Fisher 正確検定
	n	(%)	n	(%)	
<b>性別</b>					p=0.88
男性	127	(48.1)	35	(50.0)	
女性	137	(51.9)	35	(50.0)	
<b>年齢</b>					p=0.21
6-24 歳	81	(30.7)	16	(22.9)	
25-44 歳	110	(41.7)	28	(40.0)	
45-64 歳	72	(27.3)	25	(35.7)	
<b>家族歴</b>					p=0.40
あり	78	(29.5)	15	(21.4)	
なし	134	(50.8)	40	(57.1)	
不明	52	(19.7)	15	(21.4)	
<b>日常生活状況</b>					p<0.01
完全自立	123	(46.6)	4	(5.7)	
一部不自由	129	(48.9)	18	(25.7)	
要一部介助	12	(4.5)	36	(51.4)	
要介助	0	(0.0)	12	(17.1)	
<b>聴力低下</b>					p<0.01
両側	38	(14.4)	37	(52.9)	
一側	78	(29.5)	20	(28.6)	
なし	148	(56.1)	13	(18.6)	
<b>顔面神経麻痺</b>					p<0.01
あり	46	(17.4)	36	(51.4)	
なし	218	(82.6)	34	(48.6)	
<b>小脳失調</b>					p<0.01
あり	40	(15.2)	34	(48.6)	
なし	224	(84.8)	36	(51.4)	
<b>顔面知覚低下</b>					p<0.01
あり	41	(15.5)	32	(45.7)	
なし	223	(84.5)	38	(54.3)	
<b>言語障害</b>					p<0.01
あり	27	(10.2)	28	(40.0)	
なし	237	(89.8)	42	(60.0)	
<b>失明</b>					p<0.01
あり	4	(1.5)	14	(20.0)	
なし	260	(98.5)	56	(80.0)	
<b>複視</b>					p<0.01
あり	19	(7.2)	21	(30.0)	
なし	245	(92.8)	49	(70.0)	
<b>半身麻痺</b>					p<0.01
あり	9	(3.4)	25	(35.7)	
なし	255	(96.6)	45	(64.3)	
<b>記銘力低下</b>					p<0.01
あり	5	(1.9)	18	(25.7)	
なし	259	(98.1)	52	(74.3)	

<b>痙攣発作</b>					p<0.01
あり	9	(3.4)	17	(24.3)	
なし	255	(96.6)	53	(75.7)	
<b>脊髄障害</b>					p<0.01
あり	86	(32.6)	44	(62.9)	
なし	178	(67.4)	26	(37.1)	

---

表2 社会的非自立状態をアウトカムとしたロジスティック回帰分析

	単変量解析		多変量解析	
	オッズ比	(95%信頼区間)	オッズ比	(95%信頼区間)
<b>性別</b>				
男性	1.08	(0.6-1.8)	1.04	(0.5-2.1)
女性	(ref)		(ref)	
<b>年齢</b>				
6-24 歳	0.77	(0.4-1.5)	1.56	(0.6-3.8)
25-44 歳	(ref)		(ref)	
45-64 歳	1.42	(0.8-2.6)	1.79	(0.8-4.0)
<b>聴力低下</b>				
両側低下	11.09	(5.4-22.9)	4.54	(1.6-12.6)
一側低下	2.92	(1.4-6.2)	2.58	(1.05-6.3)
なし	(ref)		(ref)	
<b>顔面神経麻痺</b>				
あり	5.02	(2.8-8.8)	0.99	(0.4-2.4)
なし	(ref)		(ref)	
<b>小脳失調</b>				
あり	5.29	(3.0-9.4)	2.02	(0.9-4.7)
なし	(ref)		(ref)	
<b>顔面知覚低下</b>				
あり	4.58	(2.6-8.2)	1.35	(0.6-3.2)
なし	(ref)		(ref)	
<b>言語障害</b>				
あり	5.85	(3.1-10.9)	0.86	(0.3-2.3)
なし	(ref)		(ref)	
<b>失明</b>				
あり	16.25	(5.2-51.2)	5.06	(1.1-22.4)
なし	(ref)		(ref)	
<b>半身麻痺</b>				
あり	15.74	(6.9-35.9)	6.23	(2.2-17.8)
なし	(ref)		(ref)	
<b>記銘力低下</b>				
あり	17.93	(6.4-50.4)	1.64	(0.4-6.6)
なし	(ref)		(ref)	
<b>痙攣発作</b>				
あり	9.09	(3.8-21.5)	4.22	(1.3-13.4)
なし	(ref)		(ref)	
<b>脊髄障害</b>				
あり	3.5	(2.0-6.1)	1.37	(0.7-2.9)
なし	(ref)		(ref)	

## 色素性乾皮症の遺伝型・表現型関連に関する研究 —稀な病型；XPE群の経験—

研究分担者 森脇 真一（大阪医科大学皮膚科）

### 研究要旨

研究分担者は1998年10月に色素性乾皮症（XP）の診断システムを構築して以来、2019年8月の時点までで156例の新規本邦XP患者を確定診断した。その内訳はXP-A；72例（50%）、XP-B；なし、XP-C；4例、XP-D；19例、XP-E；1例、XP-F；7例、XP-V；35例（25%）である。今回、顔面に皮膚がんが多発し、患者細胞のDNA修復能（プラスミド宿主細胞回復能）に低下がみられず、紫外線感受性（コロニー形成能）がカフェイン添加で増強したため当初XP-Vを疑ったが、最終的に本邦で極めて稀なXP病型であるXP-Eであることが判明した症例（57歳、男性、XP77HM）を経験した。XP-E患者としては本邦で6例目（XP70T0、XP80T0、XP81T0、XP82T0、XP26K0、XP77HM）である。本邦XP-E報告例ではこれまで最初はXP-Eと診断されながら最終的にXP-F（XP89T0）、XP-V（XP43T0）、UVSSA（XP24K0）であることが明らかになった患者も散見される。XP-Eの診断には臨床像や細胞学的検査のみでは困難で遺伝子解析が唯一の同定方法である。

### A. 研究目的

色素性乾皮症（xeroderma pigmentosum；XP）は紫外線性DNA損傷の先天的な修復欠損で発症し、重篤な光線過敏症状、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。遺伝学的に異なる8つの群があり、本邦ではXP-Aが50%、次いでXPバリエーション型（XP-V）が25%と高頻度である。本邦ではこれまでXP-Bの報告例はなく、XP群の中ではXP-Vと臨床像が類似する皮膚型XPであるXP-Eが最も稀な病型である。今回、研究分担者はXP-Eの新規症例を経験したため、XP-Eの確定診断法に関して再考した。

### B. 研究方法

研究分担者は本年度を含む最近の約20年間、XP、XP類縁疾患の診断センターを維持し、全国から紹介されてきた500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156例のXP患者（全例日本人症例）を新規に確定診断した。その内訳はXPA群（72例（50%））、XP-V（35例（25%））、XPD群（XP-D）患者19例、XP-B；なし、XP-C；4例、XP-E；1例、XP-F；7例である。

今回、露光部皮膚がんを多発する57歳、男性

のXP症例（細胞名：XP77HM）を経験した。

患者は初診1年前から顔面に2個の悪性黒色腫、1個の基底細胞癌が出現した。サンバーンの既往なし。雀卵斑様の色素斑が徐々に増強してきていた。MEDは正常であった。神経学的に異常は認めなかった。

（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とで本研究を推進した。

### C. 研究結果

患者皮膚より樹立した初代培養線維芽細胞（XP77HM）を用いて各種検査を実施した。

- ① DNA修復能（UDS）：正常
- ② 紫外線感受性試験：正常（カフェイン添加で感受性がわずかに上昇）
- ③ 遺伝子検査：ex7:c.G1023+1T homozygous mutation (novel splicing mutation) in

XPE gene、XPV遺伝子に変異なし

#### D. 考察

XP-E は XP 頻度が比較的高い本邦を含め世界的に非常に稀な皮膚型の XP 病型である。今回、本邦 4 例目の新規 XP-E 症例 (57 歳、男性、皮膚型 XP) を見出した。皮膚症状のみの臨床所見、MED 正常、UDS 正常、紫外線感受性がカフェイン添加で増強したため当初 XP-V を疑った。しかし XP-V 遺伝子変異は確認されず、XPE の ex7:c. G1023+1T homozygous mutation の新規変異が同定された。本症例は XP-E としては本邦 6 例目 (XP70T0、XP80T0、XP81T0、XP82T0、XP26K0、XP77HM) である。これまで最初は XP-E と診断されながら最終的に XP-F (XP89T0)、XP-V (XP43T0)、UVSSA (XP24K0) であることが明らかになった症例も散見されるため、XP-E の診断は慎重に行うべきであると思われる。

#### E. 結論

1. XP-E は本邦では稀な皮膚型の XP 群である。
2. XPE 細胞では NER 低下が少なく、宿主細胞回復能を指標にした DNA 修復試験に異常はなく、従って相補性試験での NER の変化の検出は困難である。
3. XP-V との鑑別、あるいは類縁疾患である紫外線高感受性症候群 UVSS との鑑別は臨床所見、細胞学的検査のみでは困難である。
4. XP-E の診断には皮膚所見や細胞学的検査のみでは困難で遺伝子解析が唯一の同定方法である。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- ・森脇真一 光線過敏症 今日の治療指針 2019 年版—私はこう治療している pp1260-1261, 2019 福井次矢、高木誠、小室一成総編集 (医学書院)
- ・森脇真一 サンバーン こどもの皮膚のみかた p177-179, 2019 (宮地良樹、大嶋勇成編) (診断と治療社)
- ・森脇真一 色素性乾皮症 こどもの皮膚のみかた p340-342, 2019 (宮地良樹、大嶋勇成編) (診断と治療社)
- ・森脇真一 光線過敏症 今日の処方 p646-648 2019.3 改訂第 6 版 (浦部晶夫、島田和幸、川合真一編) (南江堂)
- ・森脇真一 光線過敏症患者に対するスキンケア (遮光指導) エビデンスに基づくスキンケア p55-61, 2019 宮地良樹・安部正敏編集 (中山書店)
- ・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.

- ・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 52 : 99-105, 2019

- ・Oneda Y, Moriwaki S Ultraviolet recall reaction following ultraviolet A exposure - the first reported case J Dermatol 42(12):e483-e484, 2019

- ・森脇真一 色素性乾皮症研究 50 年の歩み マルホ皮膚科セミナー(ラジオ NIKKEI) 262:28-32, 2019

##### 2. 学会発表

- ・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)

- ・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)

- ・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)

- ・森脇真一 光老化はどこまで防げるか? - これからの遮光指導を考える - 新時代の幕開け! サンスクリーンの活かし方 モーニングセミナー7 第 118 回日本皮膚科学会総会 2019 年 6 月 8 日 (名古屋)

- ・森脇真一 登山者に必要な紫外線の知識 第 1 回関西サマーセミナー (旧登山医学セミナー) 2019 年 7 月 7 日 (大阪)

- ・森脇真一 色素性乾皮症研究 50 年の歩み マルホ皮膚科セミナー ラジオ NIKKEI 2019 年 7 月 8 日

- ・森脇真一 光線過敏症患者への遮光指導 教育講演 I 第 37 回日本美容皮膚科学会 2019 年 7 月 27 日 (熊本)

- ・森脇真一 光老化対策: いま新たな時代を迎え再考する イブニングセミナー 第 37 回日本美容皮膚科学会 2019 年 7 月 27 日 (熊本)

#### 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。2019年度は、XP家族会を対象に歯科介入状況・歯列不正を主とした口腔機能に関する調査を実施した。また、2018年度報告した脂肪肝を呈した症例のフォローを進め栄養管理を試みた。さらに東京医科歯科大学摂食嚥下チームと協働し、厚生労働省科学研究「地域包括ケアシステムにおける効果的な訪問歯科診療提供体制等確率のための研究」のマニュアル作成に関与した。

### 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）XP 家族会を対象に、歯科介入状況および歯列不正を主とした口腔機能に関する調査を実施した。

（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継続して行った。

（3）東京医科歯科大学摂食嚥下チームと協働し、厚生労働省科学研究「地域包括ケアシステムにおける効果的な訪問歯科診療提供体制等確立のための研究」マニュアル作成での Q&A を考案した。

（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）XPA 患者家族 83 名（2～40 歳、平均 19.4 歳）から回答を得た。栄養方法については、経口摂取 55%、経口・経管栄養の併用 22%、胃瘻 22% であった。歯科・口腔問題は、なし 22%、歯列不正 33%、閉口不可 25%、顎関節脱臼 9% であった。かかりつけ歯科医については、なし 18%、近医 38%、訪問歯科 14%、大学病院等 26% であった。

（2）現在 30 歳の XPA の寝たきりの男性では、

摂取カロリーの減量により体重を維持し体調も良好となったが、肝機能、腹部超音波検査での脂肪肝所見は持続した。血糖コントロールも困難になってきており、HbA1C 値も上昇傾向を示した。夜間の徐脈に対して行ったホルター心電図検査で Mobitz II 型房室ブロック頻発を確認した。

（3）厚生労働省科学研究「地域包括ケアシステムにおける効果的な訪問歯科診療提供体制等確率のための研究」マニュアルの Q&A として、XPA 関連の項目「色素性乾皮症の患者さんでは、嚥下障害はいつから始まるのでしょうか？ また、どのような症状がありますか？」「胃瘻を作るのはどのようなときですか？」の 2 項目を考案した。

### D. 考察

（1）回答者の年齢が比較的若年であったため、半数超が経口摂取であった。一方、8 割前後の症例で歯列不正、閉口不可、顎関節脱臼など多彩な歯科・口腔衛生分野の問題がみられた。

（2）栄養面の調整を行っても、年長 XPA 患者では必要カロリー量の少なさ、糖尿病の合併が生じることが確認され、DNA 損傷修復の障害に伴う mitophagy 低下や SIRT1 機能低下の関与が示唆された。さらに栄養面の問題を抱える XPA 患者では心機能モニタリングを行う必要性も示唆された。

（3）XPA 患者での栄養面の問題を参照し、上記マニュアルの嚥下障害、胃瘻造設に関する記載の深化を進める必要性が示唆された。

### E. 結論

（1）XPA 患者において、歯列不正、閉口障害に対するアプローチが嚥下機能の維持につながる可能性が示唆された。

(2) XPA 患者では、通常の重症心身障害児・者と比べ必要カロリーが少なく、カロリー制限によってもコントロールされない高血糖、脂肪肝がみられることに留意すべきである。さらに栄養面の問題を抱える XPA 患者では心機能に注目する必要性が示唆された。

(3) 「地域包括ケアシステムにおける効果的な訪問歯科診療提供体制等確立のための研究」のマニュアル作成を進める。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Hasegawa S, Kumada S, Tanuma N, Tsuji-Hosokawa A, Kashimada A, Mizuno T, Moriyama K, Sugawara Y, Shirai I, Miyata Y, Nishida H, Mashimo H, Hasegawa T, Hosokawa T, Hisakawa H, Uematsu M, Fujine A, Miyata R, Sakuma H, Kashimada K, Imai K, Morio T, Hayashi M, Mizutani S, Takagi M. Long-Term Evaluation of Low-Dose Betamethasone for Ataxia Telangiectasia. *Pediatr Neurol* 2019; 100: 60-66. doi:10.1016/j.pediatrneurol.

### 2. 学会発表

林雅晴. 病理から重症心身障害児者—府中療育センターと私. 東京都立府中療育センター開設 50 周年シンポジウム. 2019,2.16, 府中.

(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

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

## 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 脳神経内科学分野 特命講師

### 研究要旨

XPの神経学的評価として頭部MRI、末梢神経伝導検査、重症度スコアそれぞれ及び相関関係の解析を行い、重症度スコアのtotal score、頭部MRIの灰白質容積、末梢神経伝導検査の脛骨神経CMAPを特に5歳以降でフォローアップすべき項目として同定した。個別の症候としては言語能力、排泄行為、起立・歩行、興味・関心が病状の進行と相関があり、日常臨床でも注意すべきと思われた。

### A. 研究目的

色素性乾皮症（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を検討することで、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

これまでに我々は頭部MRI、末梢神経伝導検査、重症度スコアをXPの神経症状に対する評価項目として確立した。これらの相関関係、副次項目について検討した。

（倫理面への配慮）

患者・家族への診察、検査、問診はすべて通常診療の範疇であり倫理面での大きな問題はないと思われた。患者の臨床データは全て匿名化した上で厳重に取り扱った。

### C. 研究結果

重症度スコアのtotal scoreの悪化は、頭部MRIの灰白質容積の減少、末梢神経伝導検査の脛骨神経CMAP（複合筋活動電位）の減少とそれぞれ有意な相関を示した。重症度スコアのサブ解析では、個別の項目で予後を予測させるような因子は認めなかった。これまでの検討から頭部MRI、末梢神経伝導検査、重症度スコアいずれも5歳以降での経年的な悪化が示された。

### D. 考察

A群重症型の患者において、経験的には10歳ごろまでは身体的な成長がみられ、高校卒業頃からADLが低下する場合が多い。一方で他覚的な評価では、5歳を契機に神経細胞の減少が進行することが示唆された。言語能力、排泄行為、起立・歩

行、興味・関心が病状の進行と相関があり、日常臨床でも注意すべきと思われた。

### E. 結論

重症度スコアのtotal score、頭部MRIの灰白質容積、末梢神経伝導検査の脛骨神経CMAPは特に5歳以降でフォローアップすべき項目と考えられた。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

Sekiguchi K, Hashimoto R, Noda Y, Tachibana H, Otsuka Y, Chihara N, Shiraishi Y, Inoue T, Ueda T. Diaphragm involvement in immune checkpoint inhibitor-related myositis. *Muscle Nerve*. 2019; 60(4): E23-E25.

Nishida Y, Nakamura M, Urata Y, Kasamo K, Hiwatashi H, Yokoyama I, Mizobuchi M, Sakurai K, Osaki Y, Morita Y, Watanabe M, Yoshida K, Yamane K, Miyakoshi N, Okiyama R, Ueda T, Wakasugi N, Saitoh Y, Sakamoto T, Takahashi Y, Shibano K, Tokuoka H, Hara A, Monma K, Ogata K, Kakuda K, Mochizuki H, Arai T, Araki M, Fujii T, Tsukita K, Sakamaki-Tsukita H, Sano A. Novel pathogenic VPS13A gene mutations in Japanese patients with chorea-acanthocytosis. *Neurol Genet*. 2019; 5(3): e332.

#### 2. 学会発表

上田 健博, 立花 久嗣, 大塚 喜久, 千原 典夫,

佐竹 渉, 関口 兼司. 当院で診断した多系統萎縮症の予後に関する検討. 第 60 回日本神経学会学術大会(2019. 11)

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

## 色素性乾皮症全国調査

研究分担者 中野 英司 神戸大学医学部附属病院皮膚科

### 研究要旨

2018年に疫学研究班との共同研究として、自治医科大学が主管、神戸大学大学院医学系研究科皮膚科学分野が共同研究機関となり色素性乾皮症全国調査を実施した。調査対象施設は皮膚科・神経内科・小児科の3科とし、皮膚科が899施設、神経内科が727施設、小児科が858施設で全体では2,484施設（全施設数は8,396）とした。二次調査の集計は196名であり、対象を小児科、脳神経内科医にも広げたことで、皮膚科以外からも20名ほどの患者が見つかった。重複と考えられる症例を除いた179名について解析したところ、年齢分布や皮膚がん、神経症状の合併の分布などは従来の調査と同様であったが、相補性群不明の患者が増え、A群の頻度が減少し、相対的にD群、バリエーション型の頻度が上がった。皮膚がんを契機にXPと診断される症例も多く、疾患概念の周知や遮光の重要性を啓発していく必要があると思われる。

### A. 研究目的

色素性乾皮症（Xeroderma Pigmentosum：XP）は8つの相補性群に分類され、紫外線によるDNA損傷の修復機構であるヌクレオチド除去修復が障害されているA～G群と、損傷乗り越え修復の異常であるバリエーション型である。XPはまれな常染色体潜性疾患であるものの、米国では25万人当たり1人、西ヨーロッパでは100万人当たり2.3人であるのに対し、本邦では2.2万人に1人であり、日本は世界的に見ると頻度が高い。日本人はA群が最も多く、全患者の半数以上を占めており、さらにA群患者の80%にはXPA遺伝子の同一の変異が認められ、創始者効果が見られる。近年の研究では、この創始者変異の保因者頻度は日本人の0.88%と考えられている。

前回の平成25年から27年の3年間における全国調査では、以前の全国調査と同様の相補性群や年齢の分布を認めていた。皮膚がんの発症頻度は減少し、初発年齢は上昇傾向であった。しかし、これまでの全国調査は皮膚科を対象にしたものがほとんどであり、本邦のXPが神経症状の高度なA群が半数以上を占めることを考えると、皮膚科を対象とした調査では患者を十分にカバーできていなかった可能性がある。今回、自治医科大学との共同研究で全国調査の手法を改め、皮膚科のみではなく神経内科や小児科も対象に含め再度全国調査を行うことで、本邦のXP患者の実態をより正確に把握することを目的とした。

### B. 研究方法

自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学

部門との共同研究で、「全国疫学調査マニュアル第3版」に従い全国調査を実施した。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る。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）を対象とし、対象施設は、皮膚科・神経内科・小児科の3科とした。これらの3つの科それぞれを、全国病院データをもとに、病床数により層化し、皮膚科899施設、神経内科727施設、小児科858施設、全体として2,484施設とした。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い、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い、具体的な臨床症状や診断時の所見などの情報を収集する。

（倫理面への配慮）

協力機関が本研究機関に患者情報を提供する場合、原則として書面あるいは口頭によりインフォームドコンセントを得る必要がある。しかし、二次調査はこの手続きが困難な例に該当する。二次調査で扱うデータは、対応表を有する匿名化された患者情報（既存情報）なので、インフォームドコンセントの手続きを簡略化できると考える。情報公開の文書を自治医科大学公衆衛生学および神戸大学のホームページで対象患者に通知あるいは公開し、さらに協力機関の長が、患者情報の提供に必要な体制および規定を整備することとして、他の研究機関への既存資料・情報の提供に関する届出書を3年間保管することとする。自治医科大学にも対象者がいるが、手続きとしては他の医療機関同様に当該診療科である皮膚科、神経

内科、小児科に調査を行う。さらに、協力機関の長が、患者情報の提供に必要な体制および規定を整備することとして、他の研究機関への既存資料・情報の提供に関する届出書を3年間保管することとする。

色素性乾皮症の遺伝子診断については現在保険収載となっているが、保険収載前の患者および、現在においても事務の指示によりその目的、方法、使用用途などについては「光線過敏症状を示す遺伝性疾患の早期診断と予後の推定」という研究課題で、神戸大学医学部倫理委員会に承認されている(第160号)。また、患者には診断以外にも医学研究に使用することについて文書でのインフォームドコンセントを受けており、神戸大学医学部倫理委員会の規約を遵守し、学内の現有設備を用いて研究を実施する。患者の個人情報機関外に漏洩せぬよう試料や解析データは神戸大学情報セキュリティポリシーに則り厳重に管理する。また、成果のとりまとめを行い、内外の学会や学術雑誌に積極的に研究成果の発表を行うが、発表に際しては個人情報漏洩することのないように、また患者やその家族に不利益のないように十分配慮する。

### C. 研究結果

一次調査の返信数は1659(67%)で、症例ありと回答した施設は140、症例数の合計は370名であった。二次調査の集計は196名であり、対象を小児科、脳神経内科医にも広げたことで、皮膚科以外からも20名ほどの患者が見つかり、重複と考えられる症例を除いた180名について解析した。各項目について空欄や不明は除外して集計、解析を行った。

年齢は3歳から91歳で中央値は38歳、男性が83名、女性93名でやや女性が多く、血族結婚がある患者は13名(14.3%)、家族歴がある患者は43名(37.4%)であった。皮膚がんの合併は88名(66.2%)であり、神経症状の合併は56名(49.1%)であった。相補性群についてはA群が47名(35.8%)であったのに対し、バリエーション型が55名(42.0%)と最多であった。D群が20名(15.3%)とやや多い傾向がみられた。診断確実例は125名で記載のあった症例の約8割を占めた。診断時期についてはA群が0-120か月、中央値18か月と最も早く、バリエーション型79-974か月、中央値550か月、D群28-910か月、中央値602か月とバリエーション型やD群患者では診断がかなり遅く、皮膚がんの発症を契機に診断されることが多いと推測された。

皮膚がんの発症に着目すると、A群では8名(17.0%)に皮膚がんの合併があり、基底細胞癌が6名(12.8%)、有棘細胞癌2名(4.3%)であ

った。平均初発年齢はそれぞれ16.6歳、16.5歳であった。D群では14名(70.0%)に皮膚がんの合併があり、基底細胞癌9名(45.0%)、有棘細胞癌7名(35.0%)、平均初発年齢は53.3歳、62.0歳であった。バリエーション型では40名(72.7%)で皮膚がんがみられ、基底細胞癌35名(63.6%)、有棘細胞癌20名(36.6%)、悪性黒色腫17名(30.9%)であり、平均初発年齢はそれぞれ56.1歳、62.5歳、64.2歳であった。

神経症状は相補性群不明な患者も含めると28名について回答が得られた。年齢別に症状に注目すると、10歳ころより聴力低下、補聴器の使用が始まり、12歳より嚥下機能の低下、むせなどが始まり徐々に悪化がみられた。腱反射は10歳ころから低下が始まり、12歳で病的反射がみられる患者もおり、その頃より歩行障害が徐々に顕在化してきており、10代後半では個人差が大きいものの歩行障害がみられる患者から寝たきりに近い患者も見られた。20代以降となると補聴器を使用し、嚥下機能低下、呼吸困難も出現し、22歳以降で胃瘻、気管切開がほとんどの患者で実施され、ほぼ寝たきりとなっている。

### D. 考察

当調査ではこれまでの手法とは異なる全国調査をおこなったが、患者年齢の分布、皮膚がんや神経症状合併者の年齢分布についてはこれまでと同様の結果であり、10代に神経症状を伴う患者のピークがあり、60代に皮膚がんを伴うピークを認めるという二峰性の患者年齢分布であった。それぞれA群とバリエーション型の患者の分布を示していると考えられる。一方で、相補性群別では従来半数以上を占めていたA群が約35%となり、バリエーション型が42.0%と逆転していた。患者数の年齢分布から見るとこれまでと大きな差はないため、実際にA群が減っているわけではないと思われる。おそらく皮膚科以外からの集計が増えた結果、相補性群を記載しない症例が増え、結果的に神経症状を合併しているA群は皮膚科以外から報告されることが多く、見かけ上A群が占める割合が減っていると思われる。

皮膚がんの発症について1988年の全国調査と比較してみると、A群では34%の患者に皮膚がんを認め、2016年調査では25%、今回は17%となっておりA群の皮膚がん頻度は減少してきている。これは年々XPの疾患概念が周知され、遮光が徹底されてきていることの反映であると考えられる。しかしながら、バリエーション型では前回の調査同様、皮膚がんの合併は80%程度であり、皮膚がんを契機にXPと診断されている症例がまだまだ多いことを示している。D群についても同様で、今回の調査では皮膚がんを70%に合併していた。これは

これまでの報告や前回の全国調査と比較しても高率であり、D 群患者が皮膚がんを契機に病院を受診すること、また近年の診断技術の向上により、D 群患者が増加していることと関連していると思われる。

また、A 群患者では以前より診断時期が皮膚がん発症に関連すると考えられていたが今回の調査では 12 か月以内に診断された患者 16 名で皮膚がんを発症した患者は 1 名のみであった。診断時期が 12 か月超の患者では 25 名中 6 名と、診断時期が遅れると皮膚がんが増える傾向がみられた。両群に年齢差があるため、比較はできないものの早期診断によって日光曝露を予防し、皮膚がんの減少につながる可能性がある。

調査対象を神経内科や小児科も増やしたことから神経症状についての記載が増えており、相補性群が明らかではない患者も増えたものの年齢別の神経症状の推移もより詳細に把握できるようになった。本邦での神経症状を合併する症例の多くは A 群と考えられ、今回の調査では 20 歳以上の症例が多く含まれており、これまでの調査では見られない傾向であった。20 歳以上の神経症状を合併する患者ではほぼ全例で嚥下、呼吸障害があり、気切、胃瘻を造設され、移動も寝たきりとなっていた。一方で 21 歳、22 歳の症例では車いす移動をしている患者もおり、患者間での差も見られていた。A 群の同じ遺伝子変異を有する患者においても、神経症状の差があることはしばしば経験されるため、今後も症例の蓄積が重要であることが示唆された。

## E. 結論

XP の全国調査を皮膚科だけではなく、小児科、神経内科に対象を拡大して実施した。年齢分布や皮膚がん、神経症状の合併の分布などは従来の調査と同様であったが、相補性群不明の患者が増え、A 群の頻度が減少し、相対的に D 群、バリエーション型の頻度が上がった。A 群の皮膚がん発症頻度は減少傾向であり、発がん年齢も上昇しているものの、D 群やバリエーション型では皮膚がんを契機に診断される傾向にあり、疾患概念の周知や遮光の重要性を啓発していく必要がある。神経症状の経時的な変化を把握することで患者間の差を解明できる可能性があり、患者登録制度の活用、症例の集積が望まれる。

## 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による確定診断法の確立に関する研究

研究分担者 中野 創 弘前大学大学院医学研究科皮膚科学講座 准教授

### 研究要旨

遺伝性ポルフィリン症（HP）の診断確定を目的として、全国から21家系を収集し、遺伝子診断を行った。うち11家系に遺伝子変異を同定し、確定診断を得た。遺伝子コピー数の解析で後天性の骨髄性プロトポルフィリン症（EPP）を1例確定診断した。肝移植が必要なEPP患者の家族に対して遺伝子診断を行い、ドナーとしての適否を決定した。現在、HPの8つの病型に対し、9つの原因遺伝子が確認されているが、これらすべての遺伝子に関して、遺伝子診断法を確立した。

### A. 研究目的

遺伝性ポルフィリン症（HP）は皮膚症状、消化器症状、神経症状を主症状とする8つの病型の総称である。予後不良となる肝不全や呼吸麻痺を生じる病型があるため、正確な病型診断が必要であるが、確定診断には遺伝子診断が必要である。本研究では全国からHP疑いの症例を収集し、治療方針の決定、遺伝的予後の推定、および肝移植ドナー選択のために遺伝子診断を実施する。

### B. 研究方法

弘前大学皮膚科ホームページ上にHPの遺伝子診断を随時行っている旨告知し、HP疑い症例を全国から収集した。患者およびその家族等から末梢血を採取し、ゲノムDNAを抽出し、HPの8病型すべての原因遺伝子の配列をダイレクトシーケンシング法で決定した。遺伝子コピー数はMLPA法で検討した。

（倫理面への配慮）

本研究における遺伝子診断は弘前大学医学部倫理委員会の承認を得て行われた（承認番号：2016-288）。遺伝子診断の被験者には検査の説明がなされ、書面による同意を得た。本研究はヘルシンキ宣言ならびに我が国のゲノム倫理指針に則り行われた。

### C. 研究結果

HPが疑われた21家系、33名の遺伝子変異解析を行い、うち、骨髄性プロトポルフィリン症（EPP）が12家系と最多であった。HP21家系中11家系で遺伝子変異を同定し、確定診断を得た。遺伝子コピー数の解析で後天性EPPを1例確定診断した。骨髄性プロトポルフィリン症の新規原因遺伝子であるCLPXの変異解析法を確立

したが、同遺伝子に変異を持つ症例はなかった。発端者に肝移植が必要なEPPの家族に対して遺伝子診断を行い、ドナーとしての適否を決定した。

### D. 考察

遺伝子診断はHPの病型確定に必要であるのみならず、肝移植が必要なEPP家系のドナー選択にも有用であった。変異が同定されないHP疑い症例については未知の原因遺伝子の存在が想定された。

### E. 結論

現在、HPの8つの病型に対し、9つの原因遺伝子が確認されているが、これらすべての遺伝子に関して、遺伝子診断法を確立した。国内のHPには診断が確定されていない症例が依然として少なく、今後も引き続き症例の収集と遺伝子診断による確定診断が必要である。さらに詳細な診療情報を得るために、二次疫学調査が必要である。HPには重篤な病型があるが、稀少な疾患のため認知度が低く、診療ガイドラインの策定が求められる。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

1. Saito A, Okiyama N, Inoue S, Kubota N, Nakamura Y, Ishitsuka Y, Watanabe R, Nakano H, Fujisawa Y. Novel mutation of the ferrochelatase gene in a Japanese family with erythropoietic protoporphyria. *J Dermatol*. 2020 Apr;47(4):e114-e116. doi: 10.1111/1346-8138.15258. Epub 2020 Feb 13.

2. 中野 創. シンポジウム1-3 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特集. マルホ皮膚科セミナー放送内容集 No. 262. マルホ株式会社. p33-37

(2019.11).

3. 中野 創, 玉井 克人. 皮膚科領域における遺伝子診断の現状と今後のあり方 同じ遺伝子変異が複数同定されても、臨床的に有意義なデータになりうる(Q&A). 日本医事新報 4981号 p59-60 (2019.10).

4. 木岡 茉奈, 兪 明寿, 谷崎 英昭, 黒川 晃夫, 森脇 真一, 中野 創. 【夏に多い皮膚病】臨床例 成人期に確定診断に至った骨髄性プロトポルフィリン症. 皮膚病診療 41 巻 7 号 p657-660 (2019.07).

2. 学会発表

1. Hajime Nakano. Educational Lecture 19 Topics in Genetic Skin Disorders: Update on porphyria: Familial porphyria cutanea tarda is extremely rare in Japan. The 118th Annual Meeting of the Japanese Dermatological Association. June 7, 2019. Nagoya Congress Center, Nagoya.

2. 鈴木 花瑠, 秋本 訓秀, 円山 尚子, 田中厚, 中野 創. 高齢で診断に至ったポルフィリン症の 1 例. 第 118 回日本皮膚科学会総会 2019 年 6 月 6 日-9 日. 名古屋国際会議場, 名古屋市.

#### G. 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。

## ポルフィリン症の疫学調査に関する研究

研究分担者 川原 繁 金沢赤十字病院皮膚科部長

### 研究要旨

令和元年9月に全国疫学調査（一次）を行った。対象施設643施設にアンケートを送付したところ、281施設から回答があり、20施設で過去1年間に45症例の診療実績があることが判明した。調査期間の皮膚ポルフィリン症推計患者数は198人であった。

### A. 研究目的

皮膚ポルフィリン症の患者数ならびに重症度、治療と経過を把握するために、患者の実態を調査する。

### B. 研究方法

2009年1月1日から2009年12月31日までに診療を行った遺伝性ポルフィリン症6疾患の全国疫学調査をふまえて、前回調査対象とした我が国の皮膚科を標榜する医療機関に対して、2018年9月1日から2019年8月31日までに診療を行った調査対象9疾患の診断基準を満たす患者数を問う調査票を送付した。回収された調査票の結果を前回と同様にマニュアルに示されている推計方法により患者数を推計した。（倫理面への配慮）疫学一次調査において、個人情報扱っていないため、特に配慮していない。

### C. 研究結果

対象施設643施設にアンケートを送付したところ、281施設から回答があり、20施設で過去1年間に45症例の診療実績があることが判明した。調査期間の皮膚ポルフィリン症推計患者数は198人（前回調査時173人）であった。そのうち、骨髄性プロトポルフィリン症が179人であり、10年前の調査結果の109人と比較して著しく増加していた。

### D. 考察

疫学一次調査により、皮膚ポルフィリン症の推定患者数は10年前の調査時と比較して若干の増加がみられたのに対して骨髄性プロトポルフィリン症の患者数が著しく増加したのは、市民公開講座や患者会の活動により本疾患に対する認知度が高まったためと推測された。

### E. 結論

皮膚ポルフィリン症に対する疫学調査をさらに進め、今後遮光などの各種治療が患者の生活の質に及ぼす効果および予後について検討することが望まれる。

### F. 健康危険情報

特になし。

### G. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

### H. 知的財産権の出願・登録状況

- （予定を含む。）
1. 特許取得  
なし
  2. 実用新案登録  
なし
  3. その他  
なし

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Nishigori C	Sunlight and ultraviolet radiation <i>Affecting skin cancer incidence in many countries</i>	Christopher P. Wild, Elisabete Weiderpass, Bernarf W. Stewart	World Cancer Report: cancer research for cancer prevention	IARC Publications	France	2020	77-83
錦織千佳子	物理・化学的皮膚障害	照井正、石河晃	標準皮膚科学第11版	医学書院	東京	2020	147-169
吉田雄一	母斑・母斑症 神経線維腫症1型 (Recklinghausen病)	宮地良樹、安部正敏	ジェネラリスト必携! この皮膚疾患のこの発疹	医学書院	東京	2019	147-148
齋藤清、藤井正純	神経皮膚症候群	南学正臣, 小澤敬也, 田中章景	内科学書vol.6: 血液・造血器疾患、神経疾患 改訂第9版	中山書店	東京	2019	463-471
渡邊督、齋藤清	頭蓋底腫瘍	松谷雅生, 田村 晃, 藤巻高光, 森田明夫	脳神経外科周術期管理のすべて 改訂第5版	メデイカルレビュー	東京	2019	228-237
水口雅	非急性症候性または無症候性(増大あり)のSEGAに対して、外科的切除の対象とならない場合にmTOR阻害薬投与は有効か?	日本脳腫瘍学会	脳腫瘍診療ガイドライン2019年版	金原出版	東京	2019	185-187
		日本結節性硬化症学会	結節性硬化症における新生児心横紋筋腫によるエマーゼンシーに対するエベロリムス治療エキスパートオピニオンコンセンサス, 第1版	日本結節性硬化症学会	東京	2019	1-29
森脇真一	光線過敏症	福井次矢、高木誠、小室一成	今日の治療指針2019	医学書院	東京	2019	1260-1261
森脇真一	サンバーン	宮地良樹、大嶋勇成	こどもの皮膚のみかた	診断と治療社	東京	2019	177-179
森脇真一	色素性乾皮症	宮地良樹、大嶋勇成	こどもの皮膚のみかた	診断と治療社	東京	2019	340-342

森脇真一	光線過敏症	浦部晶夫、島田和幸、川合眞一	今日の処方	南江堂	東京	2019	646-648
森脇真一	光線過敏症患者に対するスキンケア（遮光指導）	宮地良樹・安部正敏	エビデンスに基づくスキンケア	中山書店	東京	2019	55-61

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
錦織千佳子	色素性乾皮症	BRAIN and NERVE	71(4)	394-399	2019
錦織千佳子	色素性乾皮症	日本医師会雑誌 生涯教育シリーズ-96 指定難病ペディア 2019	148特別号(1)	108	2019
錦織千佳子	神経線維腫症 I 型	日本医師会雑誌 生涯教育シリーズ-96 指定難病ペディア 2019	148特別号(1)	137-138	2019
Yamauchi T, Suka M, Nishigori C, Yanagisawa H	Evaluation of neurofibromatosis type 1 progression using a nationwide registry of patients who submitted claims for medical expense subsidies in Japan between 2008 and 2012.	Orphanet J Rare Dis	14(1)	166	2019
錦織千佳子	ポルフィリン（コプロポルフィリン、プロトポルフィリン、ポルホビリノゲン）	内科	125(4)増大号	776-777	2020
Yamano N, Kunisada M, Kaidzu S, Sugihara K, Nishiaki-Sawada A, Ohashi H, Yoshioka A, Igarashi T, Ohira A, Tanito M, Nishigori C	Long-term effects of 222 nm ultraviolet radiation C sterilizing lamps on mice susceptible to ultraviolet radiation.	Photomed Photobiol		Epub ahead of print	2020
吉田雄一	神経学のための皮膚アトラス. 神経線維腫症1型	Brain and Nerve	71(4)	368-372	2019
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	日レ会誌	10(1)	9-11	2019
吉田雄一	神経線維腫症1型(レックリングハウゼン病)の診療ガイドライン2018と治療の現状	小児外科	51(12)	1163-1166	2019

Ehara Y, Koga M, Imafuku S, Yamamoto O, <u>Yoshida Y</u>	Distribution of diffuse plexiform neurofibroma on the body surface in patients with neurofibromatosis 1.	J Dermatol	47(2)	190-192	2020
<u>松尾宗明</u>	神経線維腫症 1 型の病態と治療：小児外科医のかかわり・役割.長期フォロー体制—小児科の立場から	小児外科	51(12)	1178-1179	2019
<u>舟崎裕記</u>	神経線維腫症1型(NF-1)に伴う脊椎変形の病態と外科治療	小児外科	51(12)	1202-1206	2019
古賀文二、吉田雄一、 <u>今福信一</u>	神経線維腫症 1 型 (NF1) 患児にみられるhalo現象の臨床的特徴について～症例集積研究～	日本レックリングハウゼン病学会雑誌	10(1)	32	2019
Fujii M, Ichikawa M, Iwatate K, Bakhit M, Yamada M, Kuromi Y, Sato T, Sakuma J, <u>Saito K</u>	Bevacizumab therapy of neurofibromatosis type 2 associated vestibular schwannoma in Japanese patients.	Neurol Med Chir (Tokyo)	60(2)	75-82	2020
<u>齋藤清</u>	神経線維腫症II型	日本医師会雑誌 生涯教育シリーズ-96 指定難病ペディア 2019	148特別号(1)	139	2019
<u>齋藤清</u> 、市川優寛、 <u>岩楯兼尚</u> 、 <u>藤井正純</u>	神経線維腫症2型 (NF2) の治療：ベバシズマブ医師主導治験を含めて	脳神経外科速報	30	276-282	2020
<u>齋藤清</u> 、 <u>藤井正純</u>	特集 神経線維腫症1型 (Recklinghausen病) の病態と治療：小児外科医のかかわり・役割 中枢神経系の病変に対する治療	小児外科	51(12)	1192-1196	2019
<u>Mizuguchi M</u> , 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
Kitayama K, Maeda S, Nakamura A, Katayama I, <u>Wataya-Kaneda M</u>	Efficiency of sirolimus delivery to the skin is dependent on delivery route and formulation.	J Dermatol Sci	94(3)	350-353	2019
Kamitani T, Murota H, Arase N, <u>Wataya-Kaneda M</u> , Sato-Nishiuchi R, Sekiguchi K, Okuzaki D, Motooka D, Katayama I	Expression of polydome in dermal neurofibroma and surrounding dermis in von Recklinghausen's disease.	J Dermatol Sci	96(2)	73-80	2019

Yang F, Yang L, Wataya-Kaneda M, Teng L, Katayama I	Epilepsy in a melanocyte-lineage mTOR hyperactivation mouse model: A novel epilepsy model.	PLoS One	15(1)	e0228204	2020
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.	Medical Molecular Morphology	52(2)	99-105	2019
Oneda Y, Moriwaki S	Ultraviolet recall reaction following ultraviolet A exposure - the first reported case.	J Dermatol	42(12)	e483-e484	2019
森脇真一	色素性乾皮症研究50年の歩み	マルホ皮膚科セミナー	262	28-32	2019
Hasegawa S, Kumada S, Tanuma N, Tsuji-Hosokawa A, Kashimada A, Mizuno T, Moriyama K, Sugawara Y, Shirai I, Miyata Y, Nishida H, Mashimo H, Hasegawa T, Hosokawa T, Hisakawa H, Uematsu M, Fujine A, Miyata R, Sakuma H, Kashimada K, Imai K, Morio T, Hayashi M, Mizutani S, Takagi M.	Long-Term Evaluation of Low-Dose Betamethasone for Ataxia Telangiectasia.	Pediatr Neurol	100	60-66	2019
Sekiguchi K, Hashimoto R, Noda Y, Tachibana H, Otsuka Y, Chihara N, Shiraishi Y, Inoue T, Ueda T	Diaphragm involvement in immune checkpoint inhibitor-related myositis.	Muscle Nerve	60(4)	E23-E25	2019

Nishida Y, Nakamura M, Urata Y, Kasamo K, Hiwatashi H, Yokoyama I, Mizobuchi M, Sakurai K, Osaki Y, Morita Y, Watanabe M, Yoshida K, Yamane K, Miyakoshi N, Okiyama R, Ueda T, Wakasugi N, Saitoh Y, Sakamoto T, Takahashi Y, Shibano K, Tokuoka H, Hara A, Monma K, Ogata K, Kakuda K, Mochizuki H, Arai T, Araki M, Fujii T, Tsukita K, Sakamaki-Tsukita H, Sano A.	Novel pathogenic <i>VPS13A</i> gene mutations in Japanese patients with chorea-acanthocytosis.	Neurol Genet	5(3)	e332	2019
Saito A, Okiyama N, Inoue S, Kubota N, Nakamura Y, Ishitsuka Y, Watanabe R, Nakano H, Fujisawa Y.	Novel mutation of the ferrochelatase gene in a Japanese family with erythropoietic protoporphyria.	J Dermatol	47(4)	e114-e116	2020
中野創, 玉井克人	皮膚科領域における遺伝子診断の現状と今後のあり方 同じ遺伝子変異が複数同定されても、臨床的に有意義なデータになりうる(Q&A)	日本医事新報	4981	59-60	2019
木岡茉奈, 兪明寿, 谷崎英昭, 黒川晃夫, 森脇真一, 中野創	【夏に多い皮膚病】臨床例 成人期に確定診断に至った骨髄性プロトポルフィリン症	皮膚病診療	41(7)	657-660	2019
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(増刊号)	67	2019

令和 2 年 4 月 22 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 

次の職員の令和元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□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。

2020年 3月 31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



次の職員の令和元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。

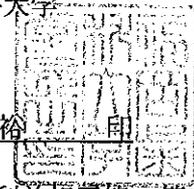
令和2年 3月31日

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



次の職員の令和元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。

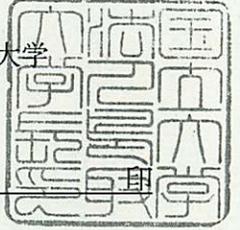
令和2年3月27日

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 中島 廣光



次の職員の令和元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) 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。

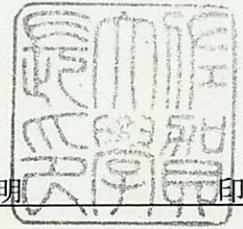
令和 2年 4月30日

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 兒玉 浩明



次の職員の令和元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 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。

2020年 3月 31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



次の職員の令和元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 医学部・教授  
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□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7月9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 印



次の職員の令和元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) 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"/>	福岡大学医に関する倫理委員会	<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。

令和2年3月31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



次の職員の令和元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 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。

令和2年3月12日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大  
所属研究機関長 職名 総長  
氏名 五神 真 印

次の職員の令和元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・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	<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	<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

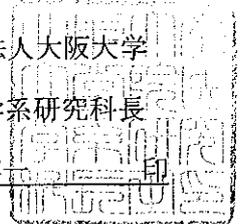
当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はそ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

2020年2月5日

国立保健医療科学院長 殿

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 森井 英一 印



次の職員の令和元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・准教授  
(氏名・フリガナ) 金田眞理・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。

2020年 3月 31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



次の職員の令和元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

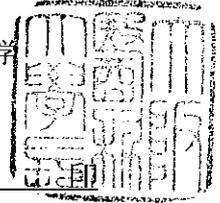
当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はそ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

令和 2 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



次の職員の令和元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) 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□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。

2020年 3 月 23 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



次の職員の令和元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 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 2 年 4 月 22 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 印



次の職員の令和元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 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。

令和 2 年 4 月 22 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 印



次の職員の令和元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・助教  
(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 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。

令和 2年 3月 2日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人 弘前大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 佐藤 敬 印



次の職員の令和元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・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<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。

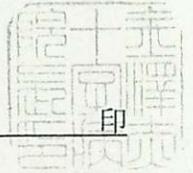
2020年 3月 24 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 金沢赤十字病院

所属研究機関長 職名 院長

氏名 岩田 章



次の職員の令和元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) 皮膚科部長  
(氏名・フリガナ) 川原 繁 (カワラ 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□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。