

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

平成29年度～令和元年度 総合研究報告書

研究代表者 錦織 千佳子

令和2（2020）年5月

目 次

I. 総合研究報告（研究代表者）

神経皮膚症候群に関する診療科横断的な診療体制の確立

錦織 千佳子 ----- 1

（資料）色素性乾皮症の全国疫学調査

（資料）色素性乾皮症患者さんご家族のサポートブック

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 63

神経皮膚症候群に関する診療科横断的な診療体制の確立

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

研究要旨

神経線維腫症1型 (NF1)、神経線維腫症2型 (NF2)、結節性硬化症 (TSC) および色素性乾皮症 (XP) はいずれの疾患も他臓器に病変がおよび、診療科横断的なアプローチが必要となる。次第に症状は進行するために、適切な診療ガイドライン策定への社会的要請は強い。NF1については、NF1の病態が詳細になっていない症状の解明や治療法の実態や、患者実態の調査として個人調査票の解析、班員全体でNF1のレジストリの試作ページのトライアルと現ガイドラインの周知を行った。NF2については、全国の脳神経外科基幹および連携施設（約850）に、NF2治療経験数、治療内容、治療専門病院登録可否などについてアンケート調査を行い、全国の脳神経外科基幹および連携施設（約850）のうちで治療の可能な病院について公表した。NF2の最適な治療方針については患者会での説明を行い治療指針の普及に努めた。治療指針に記載したbevacizumab治療による腫瘍成長抑制については、福島県立医科大学臨床研究センターの協力のもと医師主導治験のプロトコルを作成し、PMDAの事前面談を実施した。2019年10月から治療指針に記載したbevacizumabの医師主導治験を進めた。TSCについては、患者の約10%に発生する脳腫瘍、上衣下巨細胞性星細胞腫のガイドラインをMindsの推奨する方法に則り完成した。結節性硬化 (TSC) の病態解明に伴う患者層の拡大と臨床症状の多様性、治療法の革新に対応したガイドラインとするべく、各学会における治療指針やガイドラインの骨子を組み込んだ、本邦の実状に即した結節性硬化症の新規診断治療ガイドラインを作製した。TSC全般に関するものと個別の病変・症状に関するものとして、腎血管筋脂肪腫、上衣下巨細胞性星細胞腫、てんかんの3つの診療ガイドラインの策定を進めた。XPについては、XPについては、患者の遺伝子-症状相関についての研究をすすめるとともに、患者への手引書作製、ガイドライン改定に備えた病態の実態調査を行ったまた2018年から2019年度にかけて、疫学班と共同して、皮膚科、脳神経内科、小児神経科の3科合同での全国疫学調査を行った。ポルフィリン症としては、ポルフィリン症としては、患者の診断と診療を通して実態を調査した、診療ガイドラインの策定の準備を行った。

A. 研究目的

神経皮膚症候群は神経と皮膚に病変を生ずる希少難治性疾患で、神経線維腫症 1 (NF1)、神経線維腫症 2(NF2)、結節性硬化症 (TSC)、色素性乾皮症 (XP)、ポルフィリン症が含まれる。これらは多臓器にわたる症状が出現し、整容上、機能上、生命の危機の問題がある。現時点で根治療法はなく、患者・家族の治療に対する要望は強く、全国的な診療体制を確立させる必要がある。本研究班では診療科横断的に研究を推進し、適切な診断と最適な治療を地域差なく、全国の患者に提供できる診療体制を構築するための組織的研究を行うことを心がけて研究を進めた。

NF1, NF2, TSCについては2008年に策定されている診療指針の改定を、XPについては2015年に策定した診療指針に沿って小児期から成人期への移行をふまえた最適な診療体制の確立を進めた。

ポルフィリン症については、2016年度から研究班に加わったため、他の疾患と比べ診療体制の整備が遅れているため、診療指針の策定と患者状況の把握を優先的に進めた。

NF1 の合併症状について、重症度の把握に基づいた治療指針を確立するために、大規模調査を行なうこととした。また、小児患者を対象に全例登録を開始し、小児領域からの疾患の全体像を明らかにする試みも計画した。治療面では NF 患者に生じる神経系の腫瘍に対する最良の診断・治療指針の作成やカフェオレ斑の最適な治療などの検討も進める。

NF2 は進行性の脳腫瘍を生じ生命予後が悪いので「時期を逸さない治療」による治療成績の向上が期待できる診療体制の構築を作ることを目指し

た。神経線維腫症 2 型 (NF2) の治療を積極的に行っている施設は少ないため、全国の治療体制について調査し、その結果を公開することにより、NF2 患者が全国どこでも専門病院を受診できるようにすることを目的とした。

ベバシズマブ治療の医師主導治験の準備をして、その計画を進める。

TSC : 全身の臓器に病変を生じ、脳・心臓病変は小児期に、皮膚・腎臓・肺の病変は思春期以降、成人期に好発するため、多診療科の関与が必須であるが、近年、mTOR 阻害薬が TS 治療に導入され、個別臓器の治療から全身治療への転換が生じたため、診療科間の連携がより重要である。そこで、本研究班を核として、日本の実情に即した連携体制の構築を実践的に研究を進めることをめざした。臨床症状の多様性、治療法の革新に対応し、各学会における治療指針やガイドラインの骨子を組み込んだ、TSC 全般に関するものが必要であるとともに、臓器特異性が高く、重症度も高い腎血管筋脂肪腫、上衣下巨細胞性星細胞腫、てんかんの3つの診療ガイドラインの策定も進める必要があると考え、その両方の策定を進めた。

XP : 診療指針は策定されたが、XP が専門外の医療従事者や教育関係者、患者・家族への周知を目的に、XP についての具体的な診療・ケアの実際について、実用的冊子を作る。一方で、既に構築済みの臨床・分子疫学データを更新して、XP の実態を把握し、XP 診療指針の再評価、現状に則した改訂作業に資する。2018 年度は疫学班と共同して、皮膚科、脳神経内科、小児神経科の 3 科合同での全国疫学調査を行うとともに、患者の遺伝子症状相関についての研究を進めた。

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、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。

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

研究分担者

倉持 朗 (埼玉医科大学)

小野竜輔 (神戸大学)

太田有史 (東京慈恵会医科大学)

古村南夫 (福岡歯科大学)

吉田雄一 (鳥取大学)

松尾宗明 (佐賀大学)

舟崎裕記 (東京慈恵会医科大学)

今福信一 (福岡大学)

齋藤 清 (福島県立医科大学)

水口 雅 (東京大学)

金田真理 (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)

竹谷 茂 (京都大学)

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

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

太田は 2017 年度は自験施設を受診した 20 歳以上のレックリングハウゼン病患者 216 名中 185 人の病因と考えられる NF1 遺伝子変異を明らかにし、

その結果と臨床症状の相関について検討した 216 名中 185 人 (85.6%) の病因と考えられる NF1 遺伝子変異が判明した。特に、NF1 遺伝子全欠失を示した症例には、特徴的な臨床症状を持つ二つのグループが含まれているそれ以外で変異のかたちからその臨床を予見することはできなかった。臨床症状の多様性は、modifier gene や hormonal environment の関与が考えられ、モザイク症例では正常に機能する細胞の割合が重要であると考えられる。

2018 年度は自験施設を受診した 20 歳未満の NF1 患者 12 名を対象として PN の増大の変化について MRI などの画像を用いて比較検討した。特に 10 歳未満から複数回の画像を撮像した 3 名の NF1 患者の PN の増大変化について検討した。

症例 1：左側下顎骨に接するように PN が発育し、漸次増大し、10 歳時には、下顎骨下端の栄養障害性鋸歯状変化をきたした 15 歳時点で、その増大は緩徐となり、10 歳時と変化に乏しい。

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

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

2019 年度は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、視神経膠腫の進度が低かった。(太田)

古村はピコ秒レーザーによる治療の有用性と現時点での問題点について、レーザー治療ユニットの指導医レベルの担当医から治療の効果や治

療期間、再発などの問題点についてのデータを収集した。施設と使用機器：医療法人境医院 (福岡県うきは市、境哲平医師)、アレキサンドライトレーザー PicoSure® (Cynosure 社、米国)、医療法人ひまわり会天神皮ふ科 (福岡市中央区、榮仁子医師)、Nd:YAG レーザー、PicoWay® (Syneron-Candela 社、イスラエル)

ピコ秒レーザー機器の照射条件の適正化としては、CALM 治療では、特に表皮基底層のメラニンがターゲットとなるため、安全性を担保したフルエンスの設定と効果確認の後、NF1 の CALM について、ピコ秒レーザーの成人治療例数例について、治療後の色素斑の経過や Q スイッチレーザーとの相違について担当医師とともに臨床写真を確認した。NF1 のカフェオレ斑に対するピコ秒レーザーの治療効果について、3 ヶ月以上経過観察できた NF1 の 3 例を含むカフェオレ斑 (扁平母斑) の 14 例について検討した。14 例中、75%消失が 2 例、50%消失が 2 例、25%消失が 2 例、変化なしが 4 例、経過不明が 4 例であった。有効例では辺縁が不明瞭となり、輪郭が全体的にぼやけてある程度目立たなくなる傾向がみられた。色素沈着がほとんど見られなかった点と、照射時の痛みが軽度でナノ秒 Q スイッチレーザー照射時のような強い衝撃がない点が優れていた。

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

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

2018 年度は、皮膚の神経線維腫が 58%、びまん性神経線維腫が 31%、悪性末梢神経鞘腫瘍が 10% で、知的障害が 26%、脳腫瘍が 53%、側弯症が 55%、骨欠損が 16%、脛骨偽関節症が 9%であった。

2019 年度は、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

軀幹 (57.4%)、頭頸部 (19.2%)、下肢 (12.8%)、上肢 (10.6%) の順であった。軀幹と頭頸部では75%が体表の後面に発生しており、その傾向は有意に軀幹に高かった ($p=0.026$)。(吉田)

松尾は UMIN のインターネット医学研究データセンター (INDICE) を利用して、新診断基準と参考所見をもとにした NF1 の Web 登録システムを作成し、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を登録の対象とし、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を調査項目として、登録を開始したが、登録者がすべき手続きが煩雑であったため、再三の呼びかけにもかかわらず、登録数がのびなかったため、NF1 の患者のレジストリは XP と一緒に難病プラットフォームを用いる方針に変更した。(松尾)

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

今福は神経線維腫症 1 型 (NF1) の乳幼児期に出現するために、蒙古斑 (MS) と CAM が重なり合う際に CAM の周囲に見られる halo 現象について調査した。対象は、2005 年 4 月 ~ 2016 年 4 月までに福岡大皮膚科、鳥取大学皮膚科を受診した NF1 の乳幼児で、受診時にカフェオレ斑 (5mm 以上) が全身に CAM と MS が重なり合う所見をもつ 24 例の NF1 乳幼児を対象に患者集積研究を行った。結果、halo 現象がみられた症例は 24 例中 21 例 (87.5%) であった。重なり合うすべての CAM が halo を示したのは 10 例 (41.6%)、halo ありとなしの CAM が混在していたのが 11 例 (45.8%) であった。3 例 (12.5%) では CAM の周囲に明らかな halo 形成はなかった。また混在例を観察すると、halo 現象を示した CAM の方が、示さなかった CAM

よりも 11 例中 9 例で全体の色調が明るく、CAM の辺縁に虫食い状の変化が見られた。今回の研究結果より、halo 現象は NF1 患児において高頻度に観察されるが、必ずしも生じるものではないことがわかった。

2018 年度は、2007 年 ~ 2017 年までに福岡大、鳥取大皮膚科で入院し皮膚の神経線維腫 (および nodular plexiform neurofibroma を含め; 以下 cNF) もしくはびまん性蔓状神経線維腫 (diffuse plexiform NF; 以下 dNF) を切除した NF1 患者を対象に (1) 患者背景、難病申請の有無 (小児は小児慢性疾病) (2) 実施手術 (3) 術前の cNF の個数、切除した腫瘍の個数 (4) 1 症例に対する手術回数 (5) 手術手技に関する診療報酬請求点数、入院総費用、入院期間について、診療カルテおよび臨床写真を用いて後ろ向き解析研究を行った。

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

1. 患者数は 96 症例 (男性 28 例、女性 68 例)、平均年齢: 37.5 ± 17.4 歳 (3 歳 ~ 83 歳)、公的補助を受けている症例の割合: 38.5%
2. 214 件の手術症例中、全体の 87.3% (188 件) は cNF を、9.8% (22 件) は dNF を対象としていた。2.8% (6 件) は、cNF と dNF の両者を対象に行われていた。
3. cNF の腫瘍数は全患者の 33.3% (32 症例) が 100 個未満、39.5% (38 症例) の患者が 100 個から 999 で、14 症例 (14.6%) で 1000 個を超えていた。
4. 手術回数は手術を受けた頻度が 1 回だけの症例は全体の 58.3% (56 症例)、2 回は 13.5% (13 症例)、3 回もしくはそれ以上は 28.1% (27 症例) で、平均すると 1 症例あたり 2.2 回の手術を受けていた。
5. (手術費用; a、入院総費用; b) cNF に対して、全身麻酔下に行われた症例では、a. 98590 ± 62438 円、b. 487500 ± 11443 円、dNF に対して、全身麻酔で行われた症例では、a. 101160 ± 62992.2 円、b. 660008 ± 286753.4 円で、手術費用においては、両者に有意差はなかったが、入院総費用では有意差があり ($p < 0.05$)、入院総費用と入院日数は Pearson's *s* の相関係数 $r = 0.757 > 0.7$ と有意な相関を示した。

2019 年度は、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 があつた患者は、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 $18.4\text{ml} \pm 31.1$ で、dNF で $137\text{ml} \pm 107.9$ 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)

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

須賀は 2017 年度は厚生労働省健康局難病対策課から NF1 患者の臨床調査個人票の匿名化電子データの提供を受けた。重複事例などを除外したうえで、2002 年度から 2013 年度における新規登録患者 3,243 例を分析対象とした。新規登録患者 3,243 例のうち、1,770 例 (54.6%) が女性であった。都道府県により、年度別・重症度別の登録状況には大きな相違が見られた。発病時年齢については不明の事例も多かったものの 0 歳～80 歳以上に亘っており、年度を問わず 0～4 歳が最も多かった。登録時年齢についても 0 歳～80 歳以上に亘っていたが、全年度で 35 歳以上が約半数を占めていた。発病から登録までの期間は多くの年度で約半数が 25 年以上であった。登録時の重症度分類は、事例全体の約半数がステージ 5 であり、次いでステージ 4 が多かった。発病から登録までの期間別の症状の有無を見ると、期間が長い事例では機能障害・悪性末梢神経鞘腫瘍の併発ありの割合が高いが、期間が短い事例では高度・進行性の神経症状ありの割合が高い傾向が窺えた。

神経線維腫症 2 型 (NF2) については、a. 全国

で行われている治療の実情を把握、b. 治療指針を患者および全国の脳神経外科医師に普及することを目指しており、2017 年度はその準備段階としての活動を行った(齋藤)。NF2 の治療は難しく、NF2 患者が専門医を受診できる体制を全国で確立する必要があったため、2018 年度は全国の脳神経外科基幹および連携施設 (867) に、2015～2017 年の 3 年間の NF2 治療経験数、治療内容、治療専門病院登録可否などについてアンケート調査を行ない、福島県立医科大学における倫理委員会の承認を得て、日本脳神経外科学会に研究申請を行ない、その結果を解析した。アンケート調査の結果は、全 867 施設中 337 施設 (39%) (うち大学病院では 86%) から回答を得た。対象の 3 年間に入院治療を行ったのは 93 施設に限られ、10 名以上を治療したのは 5 施設、5～9 名が 10 施設、残りは 4 例未満であった。治療を受けた NF2 患者の総数は 297 名で、手術治療は計 316 件 (聴神経鞘腫瘍摘出術 108、髄膜腫瘍摘出術 79、脊髄腫瘍摘出術 67、その他の腫瘍摘出術 28、人工内耳手術 3、聴性脳幹インプラント手術 1) であった。

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

52 施設が、NF2 治療の専門病院として選定してほしいと回答し、114 施設は選定して欲しくないと回答した。この調査をもとに 2019 年に全国の 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、患者会での説明を行ない治療指針の普及に努めた。治療指針に記載した bevacizumab 治療による腫瘍成長抑制については、福島県立医科大学臨床研究センターの協力のもと医師主導治験のプロトコルを作成し、PMDA の事前面談を実施し、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)。

本治験では 60 例の NF2 患者を対象として、二重盲検無作為化プラセボ対照試験 (RCT) を行うが、当初の 6 ヶ月はプラセボ対照試験としてプラセボ薬を用いるが、以後の 6 ヶ月については全例に実薬投与を行うデザインとしている。2017 年度は人工内耳による聴覚再建と聴性脳幹インプラントによる聴覚再建 (倫理委員会の承認済みで、本年度に未承認新規高度医療機器使用と高難度新規医療技術実施の許可を得た) の NF2 例を経験した。人工内耳による聴覚再建は 30 歳代男性。聴力は右消失、左高度難聴。両側聴神経鞘腫を認めるが、腫瘍摘出よりも聴覚の再建を希望された。左に人工内耳を挿入し、有効聴力が回復した。聴性脳幹インプラントによる聴覚再建は 40 歳代女性。右聴神経鞘腫摘出後に右聴力消失。左は有効聴力があり経過観察していたが、左聴神経鞘腫が

増大して聴力も低下した。左聴神経鞘腫を全摘出し蝸牛神経の温存を目指したが温存できず。本人および家族と十分に相談して承諾を得て、自由診療による聴性脳幹インプラント挿入術を行った。術後6週間目から音入れ訓練を続けている。現在、読唇術を併用すれば会話が可能まで聴覚は再建された。

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、統計学的に解析した。

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(OR2.58)、失明(OR5.06)、半身麻痺(OR6.23)、痙攣発作(OR4.22)で社会的非自立状態と有意な関係を認めた(須賀)。

結節性硬化(TSC)については、2017年度の目標を日本における結節性硬化症の総合的ガイドライン「結節性硬化症の診断基準および治療ガイドライン」改訂版の内容を普及させることとしていたため、その活動を中心に行い、合わせて、2018年度の目標である個別の病変・症状に関する臓器別ガイドラインについて、水口が中心になって、腎血管筋脂肪腫、上衣下巨細胞性星細胞腫、てんかんの3つの診療ガイドラインの策定を進めた(水口、金田)。

2019年度は学会、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なった(水口、金田)。

(1)乳児期における抗てんかん薬ピガバトリン(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

より確認した。

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

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

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

2019年度は、日本人患者を対象としたEXIST-3のsub-studyで、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)がプラセボ群に比して、everolimus群では、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。(水口)

色素性乾皮症(Xeroderma Pigmentosum:XP):2017年度目標がa.診療ガイドラインを周知することであり、その活動を行いながら、次年度以降の患

者への手引書作製、ガイドライン改定に備えた診断の確定と病態の実態調査を行なった(森脇、林、上田、中野英)。

2017年度は、中野英は2016年度に行なった平成25年から27年の三年間のXPの全国調査について解析し、XP重症度スコアVer4を用いて評価を行ない、スコアの妥当性を検証し、その傾向を評価した。皮膚がんの発症については診断時期で差を認める傾向があったが、重症度は診断時期での差は無く、男女差があることが分かった。2018年度は疫学班と共同して、皮膚科、脳神経内科、小児神経科の3科合同での全国疫学調査を行った(錦織、小野、中野英)。

森脇は今回、本邦色素性乾皮症A群(XP-A)の本邦典型例である34歳女性患者(急性腎不全で死亡)の病理解剖を実施し、XP-A患者の全身臓器における肉眼的・組織学的所見を詳細に検討した結果、大脳・小脳・脳幹：高度なびまん性萎縮、性腺発育不全、肺低形成、脂肪肝、心臓：著変なし、膝：膝実質の好中球浸潤を伴う高度な壊死・線維化、ラ氏島細胞の著明な変性・脱落、膝周囲脂肪織の高度な壊死・融解、腎：尿細管上皮細胞の軽度変性のみであった。2018年度も引き続き、XP診断センターを維持し、全国から紹介されてきた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、確定診断した。当科にてXPA群(69例(46%))、XPバリエーション型(32例(20%))に次いで多く経験したXPD群(XP-D)患者19例(13%)を臨床的、疫学的に検討した。

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

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

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Mobitz II型房室ブロック頻発を確認した症例もみられた。

XPにおいては神経症状に対しては有効な治療法や予防法が存在せず、患者の予後に大きく関わっている。上田はXPにおける神経症状がどのように進行し、それに関連してどのような因子が機能予後や生命予後へ関わっているのか検討した。頭部MRIにおける灰白質容積の算出では5歳以降に急激な低下(萎縮)がみられ、その低下の速度(傾き)は症例によらず一定であった。また重症度スコアの解析や末梢神経の評価においても5歳以降で年齢と相関した増悪がみられた。性差に関しては10歳から20歳までの年齢層において、男性が女性よりも早期から重症となる可能性が示唆された。上田は、これまでに確立した高次機能を含めた重症度スコア、中枢神経障害に対する頭部MRI、末梢神経障害に対する神経伝導検査、日常生活動作(ADL)やの評価に加えて、末梢神経伝導検査の健常対象と小児XP患者とで比較検討した。XP-A18例とコントロール35例で神経伝導検査を行い、従来から指摘されている下肢優位・感覚神経優位の軸索障害に矛盾しない末梢神経障害を認め、さらに5歳前後から経時的に進行するという結果が得られた。

2018年から2019年度にかけて、疫学研究班との連携による網羅的な全国患者調査を進めた(錦織、中野英、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り、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、特に皮膚科以外からの回答で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(錦織、中野英)。

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患者の集積に勤めるとともに、(中野英司、上田)詳細な臨床情報も合わせて集積した。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。NF1とXPの難病プラットフォームを利用したレジストリを予定しており、その相談を行なった。

ポルフィリン症については、診療ガイドライン

改定や患者様の手引き作製の準備に備えて、患者の診断と診療を通して実態を調査した（中野創、竹谷）。中野は種として遺伝子解析と診療を、竹谷は主として酵素活性の測定と患者全体を通しての解析を実施した。

中野創は平成 29 年度内に臨床的に遺伝性皮膚ポルフィリン症が疑われた 15 家系、28 名について遺伝子診断を行った。このうち 4 家系はすでに家系内で原因遺伝子に変異が同定済みであり、未検索の個体に対して変異検索が行われた。症例によってはエクソンのコピー数を決定するために、MLPA 法を用いた。スプライシング異常が予想された症例では、末梢白血球から RNA を抽出し、メッセンジャーRNA の一次構造を決定した。

家系内発症のなかった 6 家系を合わせて 10 家系で原因遺伝子に変異を認め、うち 9 家系が骨髄性プロトポルフィリン症、1 家系が先天性骨髄性ポルフィリン症と確定診断された。2018 年度は全国から収集した遺伝性ポルフィリン症 23 家系について遺伝子診断を行い、13 家系で原因遺伝子の病的変異を同定し、確定診断が得られた。変異が同定された病型は骨髄性プロトポルフィリン症 9 家系、急性間欠性ポルフィリン症 2 家系、先天性骨髄性ポルフィリン症 1 家系、晩発性皮膚ポルフィリン症 1 家系であり、生命予後を改善、また、遺伝的予後の推定に有用な情報が得られた

竹谷はポルフィリア症患者の病因分子の特定を酵素活性の変動および遺伝子変異のレベルから症状との関係を総合的に診断することを目的とする。皮膚障害を呈するポルフィリア症は 8 種類に分類されているが、それらの症状には多様性がある事が知られている。従って、上記の分子的手法に基づいた診断法を確立することで、正確な病因の特定をめざすものである。

2019 年度は、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 : NF1 遺伝子変異と臨床症状相関については、明らかな関連がないとされるが、4 つの例外が存在することは、結果の項で述べたが、上記の例外を除いて NF1 遺伝子変異と臨床症状相関について

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

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

ピコ秒レーザーは光音響作用が加わりナノ秒レーザーより細かく破碎でき、特異的波長でなくても、低いフルエンスでも効率よく破壊できるとされる。また、ナノ秒レーザーでは組織の熱傷害やクロモフォアの熱変性が貪食の妨げとなるが、ピコ秒レーザーでは傷害や変性なく細かく破碎され、貪食処理も速いので少ない回数で短期間に色素沈着も少なく除去できるとされているが、カフェオレ斑の治療後の長期経過の全体像は未だ明らかではない。繰り返し治療によって徐々に色素が淡色化する症例も今後さらに見いだせると期待できるが、更に症例の集積と長期的な経過観察が必要と考えられた。

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

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

NF1 は様々な症状を合併するが、症状に個人差が大きく、年齢により出現する症状も異なる。我々の皮膚科領域からの報告では、日常生活が困

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

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

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

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

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。(吉田)

松尾は今後、ホームページを通して一般臨床医に対して新診断基準とガイドラインの紹介、周知を図ると同時に患者レジストリの構築のための診療医師登録の推進を試みたが、レジストリが進

まない要因として、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、などが考えられた。

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

NF1 患者において MS 中の CAM の周囲に halo と呼ばれる無色素領域が生じる現象の詳細は不明で、疫学的な研究報告はなかったが、本研究で初めて halo 現象を示した CAM についての疫学を示せた。

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

びまん性神経線維腫(dNF)はNF1患者の体幹、四肢、時に顔面に生じる巨大な下垂性の病変であ

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

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。(今福)

NF2：治療指針を改定したが、治療が遅れるために適切な時期に十分な治療を受けることができない患者も多く、NF2 予後は今でも不良である。患者からも、受診すべき病院が分からないとの声が多い。全国治療体制が構築されれば、患者不安を軽減し、治療集約と成績向上および QOL 改善に資するとともに、新しい治療開発の基盤となることが期待できる。今回のアンケート調査をもとに施設の状況や専門性を考慮して52施設をNF2診療の専門病院として公表するために脳神経外科学会と協議を開始した。

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

一方、聴性脳幹インプラントによる聴覚再建は、聴神経鞘腫を摘出して蝸牛神経機能が消失した後でも、脳幹の蝸牛神経核が温存されていれば実

施することができる。自由診療で400万円程度が必要であるが、福島県立医科大学では倫理委員会の承認を得ていたため、今回のNF2患者に対する未承認新規高度医療機器および高難度新規医療技術評価委員会の承認を得て実施した。読唇術を併用して会話が可能となり、患者の満足度も高い。これについても、できれば保険収載を目指したいと考える。

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

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。(齋藤)

TSC：水口は今回の結果から、現段階でmTOR阻害薬による薬物療法については、益が害を上回り、推奨に値する治療オプションのひとつであると判断した。しかし長期的な益と害に関する知見がまだ不足しており、今後の蓄積が必要である。2018年、mTOR阻害薬の導入、普及とともに関係する多くの診療科が連携して、日本各地にTSC診療チームやTSCボードを立ち上げ、全人的診療が進められるようになった。TSCの全般および個別の病変・症状に関する診療ガイドラインの策定は、こういった診療体制の改革を後押しした。

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

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

推奨の強さに考慮すべき要因のうち、患者の価値観や好みについて、この治療に対する患者(家族)の期待は大きいものと推定した。負担の確実さについて、最良の治療選択肢を決めるには、意思決定過程において合併症リスク、有害事象、費用、治療期間、TSC関連併存疾患への影響度について考慮する必要があると考えられた。正味の利益が

コストや資源に十分に見合ったものかどうかについて、薬品の単価は高額で、服薬期間も長期にわたることが予想された。効果による医療費減免効果は不明であった。

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 を含む) では到底及ばない everolimus の長所である。(水口)

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。(金田)

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

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

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

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

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

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

XP : 疫学班の協力を得て、初めて、皮膚科、小児科、脳神経内科の三科を対象に全国的な疫学調査を行なった。小児科、脳神経内科、重症心身障害者センターなどからの回答もみられ、今までとは異なる患者層が見えてくる可能性がある。2 次調査の回収が 2018～2019 年度とまたぐ形となったが、今迄拾いあげられていなかった症例を加えることができた。

XP-A 患者の死亡原因は誤嚥性肺炎や感染症が多いとされているが、今回の剖検例から XP-A における急性膵炎の存在が示唆された。膵臓はもともと小胞体ストレスが過剰であり、酸化ストレス・低酸素ストレスに弱い臓器とされる。従って、XP 患者における膵機能や糖尿病リスクの評価は今後の新たな臨床的検討課題である。XP 患者ではミトコンドリア機能の異常が報告されており、過剰な糖負荷が肝機能など全身状態増悪の原因になったと推察された。さらに XP 患者においては通常の子供心身障害児・者と比べ必要カロリーが少ない可能性も考えられた。

今回の検討から本邦 XP-D 患者における以下の特徴が明らかになった。本邦 XP-D 患者はほとんどが皮膚型 (95%) で、XP-D は決して稀ではない。

皮膚型 XP-D 患者の多くは異常なサンバーンの既往にもかかわらず中年以降に確定診断されている (小児診断例はわずかに 2 例)。(森脇)

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。(森脇、錦織)

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

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

重症型 XP-A では 5 歳ころから脳萎縮や末梢神経障害が進行していた。少数の自験例では、10 歳以降の進行していく段階において、男児の方により重症な例が多かった。症例数が少ないため今回の検討で性別が重症度を規定していると断定はできないが、少なくとも症例ごとの個人差は認められた。重症度や神経症状の進行を規定する要因を今後も検討していくことが重要と考えられた。XP の神経障害における病態は DNA 修復障害に起因する神経細胞死 (neuronopathy) が考えられているが、この場合は神経障害の程度が神経軸索の長さ依存することはない。一方で今回の結果は長さ依存性の多発性ニューロパチーに合致するものであり、XP の末梢神経障害は DNA 修復とは異なる機序も併存している可能性が示唆された。さらに、臨床的に神経症状が目立ってくるのは 10 歳前後とされているが、脳萎縮や重症度評価と同じく末梢神経障害も 5 歳前後から進行性に悪化することが確認された。これらのことから、XP の神経症状が単一の病態で進行するわけではないことも考えられる。(上田)

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

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

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

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

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

ある点が記載されるべきであると考えた。

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

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

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 : NF1 遺伝子変異が判明した症例の genotype-phenotype correlation に関する検討をおこなっ

た。明かな関係性は NF1 遺伝子全欠失を示した場合以外、みいだすことは出来なかった。臨床症状の多様性は、Modifier gene あるいは hormonal environment の関与さらにモザイク症例では、正常に機能する細胞の割合に関する検討が重要であると考えられる。2019 年には NF1 の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、日本症例と欧米症例とで比較検討した。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。(太田)

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

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

2018 年度は、NF1 の医療費助成新規申請患者の 5 年フォローアップデータセットを作成・分析した。2008 年度の新規申請 342 例のうち、2009~2012 年度に更新申請を行ったのは約 60% であった。新規申請時点で 0~19 歳の事例において悪化事例の割合及び発生率が高く、その多くは神経症状および骨病変の高度の異常によるものであった。

NF1 の臨床個人調査票の解析により、皮膚病変の治療を希望する患者の割合が高いことが分かった。NF1 患者の QOL を改善するため、皮膚病変に対して積極的に治療を行っていく必要がある。cNF については以下の 2 点がわかった。① cNF の手術治療の需要は高い。② dNF 群では入院総費用は cNF 群に比べて高値であったが、手術費用に関しては有意差はなかった。dNF 群で入院費用が高値となったのは、入院期間が cNF 群よりも長期であったことが影響していた。(吉田)

小児期神経線維腫症 1 型の Web 登録システムとガイドライン紹介のためのホームページを作成した。患者レジストリを構築することにより、プロスペクティブな小児期の NF1 全体像の把握を行っていききたい。NF1 のレジストリは完成し、登録も開始できたが、登録数は伸びず、今後皮症例登録を増やしていく必要がある。これまでの経過からはこのようなシステムでの症例登録は難しいと考えられ、他の方法を探すことも検討し始めた。

(松尾)

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

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

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。

(今福)

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

NF2：治療指針を改定したが、治療が遅れ不十分な治療に終わる患者が多く、NF2予後は今でも不良である。患者からも、受診すべき病院が分からないとの声が多いので全国治療体制が構築し、患者不安を軽減し、治療集約と成績向上及びQOL改善に資するとともに、新しい治療開発の基盤とすることが望まれる。そこで、全国の脳神経外科病院を対象にアンケート調査を行い、その結果をNF2の治療可能な病院として2019年に公表した。そのことにより、NF2の全国治療体制の構築を進め、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。

2019年10月に開始したbevacizumab医師主導治験により保険収載になれば、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(齋藤)。

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障害因子として有意な関係を認められた。

TSC：CQ「非急性症候性または無症候性(増大あり)のSEGAに対して、外科的切除の対象となら

ない場合に mTOR 阻害薬投与は有用か？」に関する推奨案は以下のとおりとした。

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

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

(金田)

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

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

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

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

XP-Aにおける末梢神経障害は下肢優位・感覚神経優位の軸索障害が5歳前後から経時的に進行し、

その機序としてDNA修復障害以外の要因も示唆された。(上田)

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

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。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：遺伝性ポルフィリン症の確定診断には遺伝子診断が必要であり、治療方針の決定や遺伝カウンセリングに有用である。特に急性型の病型では確定診断によって、発症の誘因となる薬剤を回避することなど、生命予後を改善させる手段を講じることが可能であるから、遺伝子診断が積極的に行われることが望まれる。また潜在的な家族性PCTが存在する可能性があり、全国調査を行う必要があると考えた。(中野創)

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

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。

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。

E. 研究発表

1. 論文発表

1. Kanda F, Ueda T, Nishigori C : Neurological Symptoms in Xeroderma Pigmentosum. Edited by Nishigori C, Sugawara K, DNA Repair Disorders. Springer, Singapore, 41-47, 2019
2. Nishigori C, Nakano E : Epidemiological Study of Xeroderma Pigmentosum in Japan: Genotype- Phenotype Relationship. Edited by Nishigori C, Sugawara K, DNA Repair Disorders. Springer, Singapore, 59-76, 2019
3. Nishigori C : Sunlight and ultraviolet radiation Affecting skin cancer incidence in many countries Christopher P. Wild, Elisabete Weiderpass, Bernarf W. Stewart, World Cancer Report: cancer research for

cancer prevention. IARC Publications, France, 77-83, 2020

4. 錦織千佳子：物理・化学的皮膚障害. 照井正、石河晃編、標準皮膚科学第11版、医学書院、東京、147-169、2020
5. 倉持朗：Von Recklinghausen病. 渡辺晋一、古川福実編、皮膚疾患最新の治療、南江堂、東京、238-240、2017
6. 水口雅、倉持朗 神経線維腫症1型. 医療情報科学研究所編、病気がみえるVol. 7脳・神経第2版、メディックメディア、東京、478-479、2017
7. 吉田雄一：母斑・母斑症 神経線維腫症1型 (Recklinghausen病). 宮地良樹、安部正敏編、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、147-148、2019
8. 齋藤清、藤井正純：神経皮膚症候群. 南学正臣、小澤敬也、田中章景編、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、463-471、2019
9. 水口雅：結節性硬化症. 「小児内科」「小児外科」編集委員会(共編)、小児疾患の診断治療基準、第5版、東京医学社、東京、722-723、2018
10. 水口雅：監修のことば. 水口雅(監修)、石崎優子(編著)、小児期発症慢性疾患患者のための移行支援ガイド、じほう、東京、I、2018
11. 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、185-187、2019
12. 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ゲ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、1-29、2019
13. 金田眞理：Chapter6 02シロリムス(ラパマイシン)外用薬：結節性硬化症の顔面の血管線維腫に奏効? . 宮地良樹編、皮膚科新薬の使い方、メディカルレビュー社、東京、164-166、2017
14. Moriwaki S : Prenatal diagnosis of xeroderma pigmentosum group A. Edited by Nishigori C, Sugawara K, DNA Repair Disorders. Springer, Singapore, 77-85, 2019
15. Hayashi M : Neurological disorders and challenging intervention in xeroderma pigmentosum and Cockayne syndrome. Edited by Nishigori C, Sugawara K, DNA Repair Disorders. Springer, Singapore, 87-98, 2019
16. 中野創：ポルフィリン症. 古川福実、佐伯秀久編、皮膚疾患最新の治療2019-2020、南江堂、東京、154、2019
17. 中野創：2. その他の代謝異常症. 宮地良樹編、皮膚科外来グリーンノート、中外医薬社、東京、224-232、2018
18. 中野創：皮膚科疾患 光線過敏症. 福井次矢、高木誠、小室一成編、今日の治療指針 私はこ

- う治療している、医学書院、東京、1234-1236、2018
19. 辻本昌理子、錦織千佳子：色素性乾皮症. *Derma* 257 : 12-19, 2017
 20. 中野英司、錦織千佳子：色素性乾皮症. *皮膚科の臨床* 59(6) : 794-800, 2017
 21. 錦織千佳子：色素性乾皮症. *小児科臨床* 70(6) : 809-817, 2017
 22. 辻本昌理子、錦織千佳子：色素性乾皮症. *Visual Dermatology* 16(7) : 698-701, 2017
 23. 松井啓治、中町祐司、野口依子、岡崎葉子、正木太朗、中野英司、三枝淳、錦織千佳子：神戸大学医学部附属病院における色素性乾皮症(XP)の遺伝学的検査について. *臨床病理* 66(2) : 137-143, 2018
 24. Masaki T, Nakano E, Okamura K, Ono R, Sugasawa K, Lee MH, Suzuki T, Nishigori C : A case of xeroderma pigmentosum complementation group C with diverse clinical features. *Br J Dermatol* 178(6) : 1451-1452, 2018
 25. Tamesada Y, Nakano E, Tsujimoto M, Masaki T, Yoshida K, Niizeki H, Nishigori C : Japanese case of xeroderma pigmentosum complementation group C with a novel mutation. *J Dermatol* 45(4) : e80-e81, 2018
 26. Hong WJ, Lee SE, Roh MR, Kim JE, Nishigori C : Angiosarcoma arising on the scalp in a Korean patient with xeroderma pigmentosum variant type. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 34(5) : 343-346, 2018
 27. Kunisada M, Yamano N, Hosaka C, Takemori C, Nishigori C : Inflammation Due to Voriconazole-induced Photosensitivity Enhanced Skin Phototumorigenesis in Xpa-knockout Mice. *Photochem Photobiol* 94(5) : 1077-1081, 2018
 28. Takaoka Y, Sugano A, Miura K, Nakano E, Ohta M, Nishigori C : In silico drug repositioning for treatment of xeroderma pigmentosum group D. *HPCI Research Report* 3(2) : 39-45, 2018
 29. Nakano E, Takeuchi S, Ono R, Tsujimoto M, Masaki T, Nishigori C : Xeroderma Pigmentosum Diagnosis Using a Flow Cytometry-Based Nucleotide Excision Repair Assay. *J Invest Dermatol* 138(2) : 467-470, 2018
 30. 錦織千佳子：遺伝子診断の臨床的意義と倫理. 2018年度日本皮膚科学会研修講習会テキスト-選択(夏)-遺伝性皮膚疾患, 18-21, 2018
 31. 松井啓治、中町祐司、野口依子、岡崎葉子、正木太朗、中野英司、三枝淳、錦織千佳子：神戸大学医学部附属病院における色素性乾皮症(XP)の遺伝学的検査について. *臨床病理* 66(2) : 137-143, 2018
 32. Hida T, Okura M, Kobayashi K, Yamashita T, Nishigori C, Uhara H : Xeroderma pigmentosum group D: Report of a novel combination of ERCC2 variations and its phenotype. *J Dermatol* 46(3) : e81-e82, 2019
 33. Nishigori C, Nakano E, Masaki T, Ono R, Takeuchi S, Tsujimoto M, Ueda T : Characteristics of Xeroderma Pigmentosum in Japan: Lessons From Two Clinical Surveys and Measures for Patient Care. *Photochem Photobiol* 95(1) : 140-153, 2019
 34. Masaki T, Tsujimoto M, Kitazawa R, Nakano E, Funasaka Y, Ichihashi M, Kitazawa S, Kakita A, Kanda F, Nishigori C : Autopsy findings and clinical features of a mild-type xeroderma pigmentosum complementation group A sibs: 40 years of follow-up. *JAAD Case Rep* 5(3) : 205-208, 2019
 35. 錦織千佳子：色素性乾皮症. *BRAIN and NERVE* 71(4) : 394-399, 2019
 36. 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
 37. 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
 38. 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
 39. 錦織千佳子：ポルフィリン(コプロポルフィリン、プロポルフィリン、ポルホビリノゲン). *内科* 125(4)増大号 : 776-777, 2020
 40. 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
 41. 倉持朗：Down症候群(21 Trisomy型)を合併し、4歳時に膿皮症を発症した神経線維腫症1型(NF1)女児の1症例. *日本レックリングハウゼン病学会雑誌* 8(1) : 30-35, 2017
 42. 倉持朗：神経線維腫症1型(レックリングハウゼン病). *小児科* 58(10) : 1177-1194, 2017
 43. 古村南夫：しみ、それともあざ? *日臨皮会誌* 35(1) : 16-19, 2018
 44. 古村南夫：小児のカフェオレ斑、雀卵斑に対するレーザー治療は有用か? *日小皮会誌* 38(1) : 47, 2019
 45. Koga M, Yoshida Y, Imafuku S : Prevalence of obesity in Japanese individuals with neurofibromatosis 1. *Fukuoka Acta Med* 108(4) : 139-144, 2017
 46. Ehara Y, Yamamoto O, Kosaki K, Yoshida Y : Clinical severity in Japanese patients with neurofibromatosis 1 based on DNB classification. *J Dermatol* 44(11) : 1262-1267, 2017
 47. Ehara Y, Yamamoto O, Kosaki K, Yoshida Y : Natural course and characteristics of cutaneous neurofibromas in

- neurofibromatosis 1. *J Dermatol* 45(1) : 53-57, 2018
48. Koga M, Yoshida Y, Imafuku S : Clinical characteristics of the halo phenomenon in infants with neurofibromatosis 1: A case series. *Acta Derm Venereol* 98(1) : 153-154, 2018
 49. 神経線維腫症1型ガイドライン改定委員会: 吉田雄一、倉持朗、太田有史、古村南夫、今福信一、松尾宗明、筑田博隆、舟崎裕記、齋藤清、佐谷秀行、錦織千佳子 : 神経線維腫症1型 (レックリングハウゼン病) 診療ガイドライン2018. *日皮会誌* 128(1) : 17-34, 2018
 50. Yoshida Y, Ehara Y, Kosaki K, Yamamoto O : Large number of cutaneous neurofibromas beyond age-appropriate incidence in a patient with a large deletion of NF1. *J Dermatol* 45(3) : 363-364, 2018
 51. Yoshida Y, Ehara Y, Noma H, Yamamoto O : Simple method for estimating cutaneous neurofibromas in patients with neurofibromatosis 1. *J Dermatol* 45(5) : 626-627, 2018
 52. 吉田雄一 : [これが皮膚科診療スペシャリストの目線! 診療・検査マニュアル-不変の知識と最新の情報-] 母斑, 母斑症. *MB Derma* 268 : 137-142, 2018
 53. 石地豊子、小野正恵、堺則康、吉田雄一、小崎健次郎、倉持朗、貴志和生、石地尚興、新村真人、佐谷秀行 : 神経線維腫症1型 (NF1) とレジウス症候群 (LS) 鑑別のための遺伝子診断に関するアンケート調査. *日レ会誌* 9(1) : 29-33, 2018
 54. Yoshida Y, Ehara Y, Koga M, Imafuku S, Yamamoto O : Epidemiological analysis of major complications requiring medical intervention in patients with neurofibromatosis 1. *Acta Derm Venereol* 98(8) : 753-756, 2018
 55. 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
 56. 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
 57. 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
 58. 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
 59. 松尾宗明 : 神経線維腫症1型. *小児疾患の診断治療基準* 第5版. *小児内科* 50(増刊号) : 724-725, 2018
 60. 松尾宗明 : 神経線維腫症. *小児の治療指針*. *小児科診療* 81(増刊号) : 874-875, 2018
 61. 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(12) : 1178-1179, 2019
 62. Funasaki H, Saito M, Mizumura KM, Hayashi H, Marumo K : Bone quality in female ballet dancers: A possible determinant of bone health. *Open J Orthop* 7 : 284-293, 2017
 63. Itoh G, Ishii H, Kato H, Nagano Y, Hayashi H, Funasaki H : Risk assessment of the onset of Osgood-Schlatter disease using kinetic analysis of various. *PLoS ONE* 13(1) : <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190190>, 2018
 64. 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
 65. Koga M, Yoshida Y, Imafuku S : Prevalence of Obesity in Japanese Individuals with Neurofibromatosis 1. *Fukuoka Acta Med* 108(4) : 139-143, 2017
 66. 古賀文二、今福信一 : 蒙古斑との境界部に halo を呈した巨大カフェオレ斑の幼児例. *日レ病会誌* 8(1) : 50-51, 2017
 67. Koga M, Yoshida Y, Imafuku S : Clinical Characteristics of the Halo Phenomenon in Infants with Neurofibromatosis 1: A Case Series. *Acta Derm Venereol* 98(1) : 153-154, 2018
 68. 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~. *日レ病会誌* 10(1) : 32, 2019
 69. Iwatate K, Yokoo T, Iwatate E, Ichikawa M, Sato T, Fujii M, Sakuma J, Saito K : Population characteristics and progressive disability in neurofibromatosis type 2. *World Neurosurg* 106 : 653-660, 2017
 70. Sakuma J, Fujii M, Kishida Y, Iwami K, Oda K, Iwatate K, Ichikawa M, Mudathir S. B, Sato T, Waguri S, Watanabe S, Saito K : Skull base invasive low-grade meningiomas, a distinct genetic subgroup: A microarray gene expression profile analysis. *bioRxiv*: doi: 10.1101/371716, 2018
 71. 齋藤清 : 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
 72. 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(2) : 75-82, 2020
 73. 岩楯兼尚、山田昌幸、織田恵子、岸田悠吾、古川佑哉、Mudathir Bakhit、神宮字伸哉、市川優寛、佐藤拓、藤井正純、佐久間潤、齋藤清 : 福島県立医科大学におけるNF1治療に対する取り組み. *日本レックリングハウゼン病学会雑誌* 8 : 25-27, 2017
 74. 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

75. 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
76. Tanaka M, Sato A, Kasai S, Hagino Y, Kotajima-Murakami H, Kashii H, Takamatsu Y, Nishito Y, Inagaki M, Mizuguchi M, Hall FS, Uhl GR, Murphy D, Sora I, Ikeda K : Brain hyperserotonemia causes autism-relevant social deficits in mice. *Molecular Autism* 9 : 60, 2018
77. 水口雅 : 結節性硬化症. 小児科診療 81(Suppl) : 833-835, 2018
78. 水口雅 : [新しく開発された薬- 神経・発達障害]結節性硬化症・腎血管筋脂肪腫 : エベロリムス. 小児内科 50(10) : 1567-1571, 2018
79. 水口雅 : mTOR阻害薬を用いたASDの薬物治療. 児童青年精神医学とその近接領域 59(4) : 363-367, 2018
80. Nguyen TQN, Doan NMT, Trinh HT, Mizuguchi M : Novel mutation in EFCAB7 alters expression and interaction of Ellis-van Creveld ciliary proteins. *Congenital Anomalies (Kyoto)* 59(1) : 49-50, 2019
81. Mizuguchi M, Ikeda H, Kagitani-Shimono K, Yoshinaga H, Suzuki Y, Aoki M, Endo M, Yonemura M, Kubota M : Everolimus for epilepsy and autism spectrum disorder in tuberous sclerosis complex: EXIST-3 substudy in Japan. *Brain and Development* 41(1) : 1-10, 2019
82. Kondo T, Niida Y, Mizuguchi M, Nagasaki Y, Ueno Y, Nishimura A : Autopsy case of right ventricular rhabdomyoma in tuberous sclerosis complex. *Legal Medicine (Tokyo)* 36 : 37-40, 2019
83. 金田眞理 : 【皮膚科救急診療マニュアル】結節性硬化症. 皮膚病診療 39(Suppl) : 120, 2017
84. Wataya-Kaneda M, Nakamura A, Tanaka M, Hayashi M, Matsumoto S, Yamamoto K, Katayama I : Efficacy and Safety of Topical Sirolimus Therapy for Facial Angiofibromas in the Tuberous Sclerosis Complex A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol* 153(1) : 644-650, 2017
85. Wataya-Kaneda M, Uemura M, Fujita K, Hirata H, Osuga K, Kagitani-Shimono K, Nonomura N; Tuberous Sclerosis Complex Board of Osaka University Hospital. : Tuberous sclerosis complex: recent advances in manifestations and therapy. *Int J Urol* 24(9) : 681-691, 2017
86. Iwanaga A, Okubo Y, Yozaki M, Koike Y, Kuwatsuka Y, Tomimura S, Yamamoto Y, Tamura H, Ikeda S, Maemura K, Tsuiki E, Kitaoka T, Endo Y, Mishima H, Yoshiura KI, Ogi T, Tanizaki H, Wataya-Kaneda M, Hattori T, Utani A : Analysis of clinical symptoms and ABCC6 mutations in 76 Japanese patients with pseudoxanthoma elasticum. *J Dermatol* 44(6) : 644-650, 2017
87. 結節性硬化症の診断基準及び治療ガイドライン改訂委員会, 金田眞理, 水口雅, 波多野孝史, 瀬山邦明, 樋野興夫, 錦織千佳子, 日本皮膚科学会, 日本結節性硬化症学会, 難治性疾患等政策研究事業「神経皮膚症候群に関する診療科横断的検討による科学的根拠に基づいた診療指針の確立」班 : 結節性硬化症の診断基準及び治療ガイドライン- 改訂版-. 日皮会誌 128(1) : 1-16, 2018
88. Fukumoto T, Iwanaga A, Fukunaga A, Wataya-Kaneda M, Koike Y, Nishigori C, Utani A : First genetic analysis of atypical phenotype of pseudoxanthoma elasticum with ocular manifestations in the absence of characteristic skin lesions. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 32(4) : e147-e149, 2018
89. Yang F, Yang L, Wataya-Kaneda M, Yoshimura T, Tanemura A, Katayama I : Uncoupling of ER/mitochondrial oxidative stress in mTORC1 hyperactivation-associated skin hypopigmentation. *J Invest Dermatol* 138(3) : 669-678, 2018
90. Yang F, Yang L, Wataya-Kaneda M, Hasegawa J, Yoshimori T, Tanemura A, Tsuruta D, Katayama I : Dysregulation of autophagy in melanocytes contributes to hypopigmented macules in tuberous sclerosis complex. *J Dermatol Sci* 89(2) : 155-164, 2018
91. Murakami Y, Wataya-Kaneda M, Kitayama K, Arase N, Murota H, Hirayasu K, Arase H, Katayama I : Heightened BRAF and BRAF pseudogene expression levels in two Japanese patients with Erdheim-Chester disease. *J Cutan Immunol Allergy* 1(1) : 16-22, 2018
92. Wataya-Kaneda M, Ohno Y, Fujita Y, Yokozeki H, Niizeki H, Ogai M, Fukai K, Nagai H, Yoshida Y, Hamada I, Hio T, Shimizu K, Murota H : Sirolimus Gel Treatment vs Placebo for Facial Angiofibromas in Patients With Tuberous Sclerosis Complex: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol* 154(7) : 781-788, 2018
93. Murakami Y, Wataya-Kaneda M, Iwatani Y, Kubota T, Nakano H, Katayama I : A novel mutation of OCRL1 in Lowe syndrome with multiple epidermal cysts. *J Dermatol* 45(3) : 372-373, 2018
94. Kitayama K, Maeda S, Nakamura A, Katayama I, Wataya-Kaneda M : Efficiency of sirolimus delivery to the skin is dependent on delivery route and formulation. *J Dermatol Sci* 94 (3) : 350-353, 2019
95. Kamitani T, Murota H, Arase N, Wataya-Kaneda M, Sato-Nishiuchi R, Sekiguchi K, Okuzaki D, Motooka D, Katayama I : Expression of polydom in dermal neurofibroma and surrounding dermis in von Recklinghausen's disease. *J Dermatol Sci* 96(2) : 73-80, 2019
96. 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
97. Terada A, Tanizaki H, Aoshima M, Tokura Y, Moriwaki S : Lichen planus-like keratosis emerging in a pediatric case of xeroderma pigmentosum group A. *J Dermatol* 44(7) : e152-e153, 2017
 98. Imafuku K, Hata H, Yanagi T, Kitamura S, Inamura-Takashima Y, Nishimura M, Kitamura S, Moriwaki S, Shimizu H : Multiple skin cancers in patients with mycosis fungoides after long-term ultraviolet phototherapy. *Clin Exp Dermatol* 42(5) : 523-526, 2017
 99. Niida H, Matsunuma R, Horiguchi R, Uchida C, Nakazawa Y, Motegi A, Nishimoto K, Sakai S, Ohhata T, Kitagawa K, Moriwaki S, Nishitani H, Ui A, Ogi T, Kitagawa M : Phosphorylated HBO1 at UV irradiated sites is essential for nucleotide excision repair. *Nat Commu* 8 : 16102, 2017
 100. Moriwaki S, Kanda F, Hayashi M, Yamashita D, Sakai Y, Nishigori C; Xeroderma pigmentosum clinical practice guidelines revision committee : Xeroderma pigmentosum clinical guideline. *J Dermatol* 44(10) : 1087-1096, 2017
 101. Yu A, Tanizaki H, Kokunai Y, Kaneda K, Sugimoto A, Otsuka T, Kurokawa T, Moriwaki S : Association between the clinical and histopathological classifications of actinic keratosis and the efficacy of topical imiquimod treatment. *J Dermatol* 45(4) : 496-500, 2018
 102. Calmels N, Botta E, Jia N, Fawcett H, Nardo T, Nakazawa Y, Lanzafame M, Moriwaki S, Sugita K, Kubota M, Obringer C, Spitz MA, Stefanini M, Laugel V, Orioli D, Ogi T, Lehmann AR : Functional and clinical relevance of novel mutations in a large cohort of patients with Cockayne syndrome. *J Med genet* 55(5) : 329-343, 2018
 103. Terada A, Aoshima M, Tanizaki H, Namazawa Y, Ogi T, Tokura Y, Moriwaki S : An adolescent case of a xeroderma pigmentosum variant confirmed by the onset of sun exposure-related skin cancer during Crohn's disease treatment. *J Cutan Immunol Allergy* 1(1) : 23-26, 2018
 104. Takahashi Y, Endo Y, Kusaka-Kikushima A, Nakamura S, Nakazawa Y, Ogi T, Uryu M, Tsuji G, Furue M, Moriwaki S : An *XPA* gene splicing mutation resulting in trace protein expression in an elderly xeroderma pigmentosum group A patient without neurological abnormalities. *Br J Dermatol* 177(1) : 253-257, 2017
 105. Hirakawa Y, Futaki S, Tanizaki H, Furukawa F, Maemura K, Kondo Y, Moriwaki S : Enhanced expression of nidogen 1 around the nest of basal cell carcinoma compared with that around squamous cell carcinoma. *Med Mol Morphol* 52(2) : 99-105, 2019
 106. Oneda Y, Moriwaki S : Ultraviolet recall reaction following ultraviolet A exposure: The first reported case. *J Dermatol* 46(12) : e483-e484, 2019
 107. 森脇真一 : コケイン症候群. *BRAIN and NERVE* 71 : 390-393, 2019
 108. 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
 109. Niwa T, Okazaki T, Yoneda T, Shibukawa S, Suzuki K, Hayashi M, Imai Y : Characteristic phase distribution in the white matter of infants on phase difference enhanced imaging. *J Neuroradiol* 45(6) : 374-379, 2018
 110. Akutsu Y, Shirai K, Takei A, Goto Y, Aoyama T, Watanabe A, Imamura M, Enokizono T, Oto T, Hori T, Suzuki K, Hayashi M, Masumoto K, Inoue K : A patient with peripheral demyelinating neuropathy, central dysmyelinating leukodystrophy, Waardenburg syndrome, and severe hypoganglionosis associated with a novel SOX10 mutation. *Am J Med Genet (A)* 176(5) : 1195-1199, 2018
 111. 林雅晴 : 小児神経疾患におけるメラトニン研究と治療の試み. 淑徳大学看護栄養学部紀要 10 : 1-6, 2018
 112. 渡邊肇子, 福水道郎, 林雅晴 : 本邦で入手できるメラトニンサプリメントの品質評価. *脳と発達* 50(5) : 364-366, 2018
 113. Igarashi A, Sakuma H, Hayashi M, Noto D, Miyake S, Okumura A, Shimizu T : Cytokine-induced differentiation of hematopoietic cells into microglia-like cells *in vitro*. *Clin Exp Neuroimmunol* 9(2) : 139-149, 2018
 114. Shimoda K, Mimaki M, Fujino S, Takeuchi M, Hino R, Uozaki H, Hayashi M, Oka A, Mizuguchi M : Brain edema with clasmatodendrosis complicating ataxia telangiectasia. *Brain Dev* 39(7) : 629-632, 2017
 115. Ueda T, Kanda F, Nishiyama M, Nishigori C, Toda T : Quantitative analysis of brain atrophy in patients with xeroderma pigmentosum group A carrying the founder mutation in Japan. *J Neurol Sci* 381 : 103-106, 2017
 116. Yuan JH, Hashiguchi A, Yoshimura A, Sakai N, Takahashi MP, Ueda T, Taniguchi A, Okamoto S, Kanazawa N, Yamamoto Y, Saigoh K, Kusunoki S, Ando M, Hiramatsu Y, Okamoto

- Y, Takashima H : WNK1/HSN2 Founder Mutation in Patients with Hereditary Sensory and Autonomic Neuropathy: a Japanese cohort study. *Clin Genet* 92(2) : 659-663, 2017
117. Endo H, Sekiguchi K, Shimada H, Ueda T, Kowa H, Kanda F, Toda T : Low signal intensity in motor cortex on susceptibility-weighted MR imaging is correlated with clinical signs of amyotrophic lateral sclerosis: a pilot study. *J Neurol* 265(3) : 552-561, 2018
118. Sudo A, Chihara N, Takenaka Y, Nakamura T, Ueda T, Sekiguchi K, Toda T : Paraneoplastic NMOSD associated with EG junction adenocarcinoma expressing unprotected AQP4. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 5(5) : e482, 2018
119. Higuchi Y, Okunushi R, Hara T, Hashiguchi A, Yuan J, Yoshimura A, Murayama K, Ohtake A, Ando M, Hiramatsu Y, Ishihara S, Tanabe H, Okamoto Y, Matsuura E, Ueda T, Toda T, Yamashita S, Yamada K, Koide T, Yaguchi H, Mitsui J, Ishiura H, Yoshimura J, Doi K, Morishita S, Sato K, Nakagawa M, Yamaguchi M, Tsuji S, Takashima H : Mutations in COA7 cause spinocerebellar ataxia with axonal neuropathy. *Brain* 141(6) : 1622-1636, 2018
120. 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
121. 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, Tokuoaka 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* 5(3) : e332, 2019
122. 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
123. Mizawa M, Makino T, Nakano H, Sawamura D, Shimizu T : Erythropoietic Protoporphyria in a Japanese Population. *Acta Derm Venereol* 99(7) : 634-639, 2019
124. Matsui A, Akasaka E, Rokunohe D, Matsuzaki Y, Sawamura D, Nakano H : The first Japanese case of familial porphyria cutanea tarda diagnosed by a UROD mutation. *J Dermatol Sci* 93(1) : 65-67, 2018
125. Yoshioka A, Fujiwara S, Kawano H, Nakano H, Taketani S, Matsui T, Katayama Y, Nishigori C : Late-onset Erythropoietic Protoporphyria Associated with Myelodysplastic Syndrome Treated with Azacitidine. *Acta Derm Venereol* 98(2) : 275-277, 2018
126. Fujimori N, Komatsu M, Tanaka N, Iwaya M, Nakano H, Sugiura A, Yamazaki T, Shibata S, Iwaya Y, Muraki T, Ichikawa Y, Kimura T, Joshita S, Umemura T, Matsumoto A, Tanaka E : Cimetidine/lactulose therapy ameliorates erythropoietic protoporphyria-related liver injury. *Clin J Gastroenterol* 10(5) : 452-458, 2017
127. Suzuki H, Kikuchi K, Fukuhara N, Nakano H, Aiba S : Case of late-onset erythropoietic protoporphyria with myelodysplastic syndrome who has homozygous IVS3-48C polymorphism in the ferrochelatase gene. *J Dermatol* 44(6) : 651-655, 2017
128. Mizawa M, Makino T, Furukawa F, Torai R, Nakano H, Sawamura D, Shimizu T : The 6-year follow-up of a Japanese patient with silent erythropoietic protoporphyria. *JAAD Case Rep* 3(3) : 169-171, 2017
129. 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 262 : 33-37, 2019
130. 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
131. 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
132. 丸田志野, 宮下梓, 中野創, 尹浩信 : 【小児先天性皮膚疾患】臨床例 骨髄性プロトポルフィリン症の家族例. *皮膚病診療* 41(1) : 17-20, 2019
133. 中野創 : 臨床所見による鑑別診断のポイント—第76回 ポルフィリン症をどのように診るか. *Clinical Derma* 20(3) : 7, 2018
134. 浦野聖子, 宇佐神治子, 中野創, 戸倉新樹 : 【代謝異常症・沈着症】遺伝子解析により診断した多様性ポルフィリン症の1例. *皮膚科の臨床* 60(9) : 1345-1348, 2018
135. 中野創 : 遺伝性皮膚疾患【これが皮膚科診療スペシャリストの目線! 診断・検査マニュアル-不変の知識と最新の情報-】 *Derma* 268 : 295-302, 2018
136. 中野創 : X連鎖優性プロトポルフィリン症. *皮膚病診療* 40(2) : 138-143, 2018
137. 中野創 : 【疾患別・知っておきたい 皮膚科の検査とその評価法】ポルフィリン症. *皮膚科の臨床* 59(6) : 903-908, 2017
138. 中村琢也, 井上淳, 小暮高之, 嘉数英二, 二宮匡史, 諸沢樹, 梅津輝行, 高井智, 中野創, 下瀬川徹 : 肝障害を契機に遺伝子学的に診断され、肝生検で経時的な線維化の進行を確

- 認できた骨髄性プロトポルフィリン症の1例.
肝臓 58(5) : 289-295, 2017
139. Takeda TA, Sasai M, Adachi Y, Ohnishi K, Fujisawa J, Izawa S, Taketani S : Potential role of heme metabolism in the inducible expression of heme oxygenase-1. *Biochim Biophys Acta* 1861(7) : 1813-1824, 2017
 140. Minegishi S, Yumura A, Miyoshi H, Negi S, Taketani S, Motterlini R, Foresti R, Kano K, Kitagishi H : Detection and Removal of Endogenous Carbon Monoxide by Selective and Cell-permeable Hemoprotein-model Complexes. *J Am Chem Soc* 139(16) : 5984-5991, 2017
 141. Lai F, Kakudo N, Morimoto N, Taketani S, Hara T, Ogawa T, Kusumoto K : Platelet-rich plasma enhances the proliferation of human adipose stem cells through multiple signaling pathways. *Stem Cell Res Ther* 9 (1) : 107, 2018
 142. Kakudo N, Morimoto N, Ogawa T, Taketani S, Kusumoto K : FGF-2 combined with bilayer artificial dermis composed of collagen matrix prompts generation of fat pad in subcutis of mice. *Med Mol Morphol* 52(2) : 73-81, 2019
 143. Mikasa T, Kugo M, Nishimura S, Taketani S, Ishijima S, Sagami I : Thermodynamic Characterization of the Ca²⁺-Dependent Interaction Between SOUL and ALG-2. *Int J Mol Sci* 19(12) : pii:E3802, 2018
2. 学会発表
 1. Nakano E, Tsujimoto M, Takeuchi S, Ono R, Masaki T, Sugawara K, Nishigori C : Truncated XPA protein could not interact with TFIIH but presented mild clinical manifestations. 2017 SID Annual Meeting. Portland, OR, 2017. 4. 26-29
 2. 岩楯兼尚, 藤井正純, 齋藤清ら : 頸静脈孔神経鞘腫に対する Endoscope-assisted retrosigmoid approach の有用性. 第 31 回日本微小脳神経外科解剖研究会、東京、2017. 4. 22
 3. 古村南夫 : しみ, それともあざ?, シンポジウム 12【しみ? 肝斑? あざ? それとも混在? - どう診断してどう治療しますか? -】, 第 33 回日本臨床皮膚科医会総会・臨床学術大会、神戸、2017. 4. 23
 4. 森脇真一 : おひさま家族~色素性乾皮症を抱えて. *イブアイ静岡 SBS 静岡放送* 2017. 5. 5
 5. Miyata R, Tanuma N, Hayashi M : circadian rhythms of oxidative stress markers and melatonin metabolite in patients with xeroderma pigmentosum group A. *Asia Oceanian Congress of Child Neurology, Fukuoka, 2017. 5. 12 (Poster)*
 6. 蛭田亮, 藤井正純, 齋藤清ら : 著明な腫瘍内リンパ球浸潤を伴い、IgG4 関連疾患の併存が疑われた頸静脈孔神経鞘腫の 1 例. 第 35 回日本脳腫瘍病理学会、宇都宮、2017. 5. 19-20
 7. 齋藤清, 藤井正純, 岩楯兼尚ら : 神経線維腫症 2 型に対する治療 : 最適な治療は何か? 第 26 回日本聴神経腫瘍研究会、東京、2017. 5. 27
 8. 錦織千佳子 : 光発がんのメカニズムとその予防対策. 第 116 回日本皮膚科学会総会、仙台、2017. 6. 2-4
 9. 倉持朗 : NF1-ology の実践; Yestermorrow. 第 116 回日本皮膚科学会総会、仙台、2017. 6. 2-4
 10. 森脇真一 : 指定難病としての色素性乾皮症、コケイン症候群 : 診療ガイドラインからみた診断と患者ケア 教育講演 23「日々進歩する光皮膚科学の新たな展開 : 最近話題の光線過敏症を中心に」. 第 116 回日本皮膚科学会総会、仙台、2017. 6. 2-4
 11. 寺田葵衣, 谷崎英昭, 黒川晃夫, 森脇真一 : 色素性乾皮症 D 群 : 自験例 19 例の臨床的・遺伝学的検討 第 116 回日本皮膚科学会総会、仙台、2017. 6. 2-4
 12. 松尾宗明, 平原恵子 : 神経線維腫症 1 型の中核神経合併症. 共同研究支援委員会主催セミナー 第 59 回日本小児神経学会総会、大阪、2017. 6. 15
 13. Mizuguchi M, Ikeda H, Kagitani-Shimono K, Yoshinaga H, Suzuki Y, Aoki M, Shinpo C, Yonemura M, Kubota M : Efficacy and safety of everolimus in Japanese patients with refractory seizures associated with TSC. 第 59 回日本小児神経学会学術集会、大阪、2017. 6. 16
 14. 上田有里子, 下田木の実, 佐藤敦志, 葛西真梨子, 太田さやか, 竹中暁, 岡明, 水口雅, 國井尚人 : 難治性てんかんに対して乳児期に巨大皮質結節の切除が奏功した結節性硬化症の女児. 第 59 回日本小児神経学会学術集会、大阪、2017. 6. 16
 15. 宮田理英, 林雅晴 : 歯科矯正治療が唾液誤嚥の改善に有効であった A 群色素性乾皮症の 1 例. 第 59 回日本小児神経学会総会、大阪、2017. 6. 16
 16. 阿江大樹, 菅原宏美, 丹羽由衣, 岡村弥妃, 金城ちなつ, 巽純子, 田村和朗, 森脇真一 : 神経線維腫症 1 型疑いの遺伝カウンセリング 第 41 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会、東大阪、2017. 6. 23
 17. Wataya-Kaneda M, Yang L, Yang F, Tamnemura

- A, Katayama I : *Impaired autophagy in melanocytes contributes to hypopigmented macules in tuberous sclerosis complex*. 2017 International Research Conference on TSC and LAM, WashingtonDC USA, 2017. 6. 22-24
18. 国定充、保坂千恵子、竹森千尋、中野英司、榎本秀樹、錦織千佳子 : CXCL1 抗体は *Xpa* 欠損マウスにおける UVB 誘導の皮膚の炎症反応および皮膚腫瘍発生を抑制する. 第 39 回日本光医学・光生物学会、名古屋、2017. 7. 21-22
 19. 森脇真一 : スウィーツセミナー 最近経験した光線関連皮膚疾患～大阪医大病院を受診した興味ある症例から～. 第 39 回日本光医学光生物学会、名古屋、2017. 7. 21-22
 20. 森脇真一 : おひさま家族～色素性乾皮症を抱えて. サタデードキュメント BS-TBS 2017. 8. 5
 21. Ueda T : Clinical Condition and Medical Cooperation in Tuberous Sclerosis. XXIII World Congress of Neurology (WCN2017), Kyoto, 2017. 9. 16-21 (Industry sessions)
 22. Ueda T, Kanda F, Nishiyama M, Nishigori C, Toda T : Brain atrophy and clinical severity in patients with xeroderma pigmentosum group A. XXIII World Congress of Neurology (WCN2017), Kyoto, 2017. 9. 16-21 (Poster sessions)
 23. Wataya-Kaneda M, Pan Y, Katayama I : Sirolimus interferes with the calcium influx to reduce the neuropathic pain in Fabry disease I. 2017 ESDR, Salzburg Austria, 2017. 9. 27-30
 24. Tomo Kamitani, Hiroyuki Murota, Mari Wataya-Kaneda et al. : Exploring the niche of dermal neurofibroma in von recklinghausen's disease: evidence for the involvement of polydom. 2017 ESDR, Salzburg Austria, 2017. 9. 27-30
 25. 水口雅 : mTOR 阻害薬を用いた ASD の薬物治療. 第 58 回日本児童精神医学会総会、奈良、2017. 10. 5
 26. 寺田葵衣、谷崎英昭、青島正浩、戸倉新樹、森脇真一 : クロウン病加療中、露光部皮膚癌多発により確定診断に至った色素性乾皮症バリエーション型の小児例 第 68 回日本皮膚科学会中部支部学術大会、京都、2017. 10. 8
 27. 蛭田亮、佐久間潤、藤井正純、齋藤清ら : 聴性脳幹インプラント (ABI) の施行経験. 第 81 回福島脳神経外科談話会、福島、2017. 10. 21
 28. Tanizaki H, Terada A, Yamaguchi S, Takahashi K, Moriwaki S : Xeroderma pigmentosum group D: a clinical and genetic study of 19 Japanese cases. 47th Annual ESDR Meeting, Salzburg, Austria, 2017. 10. 27
 29. 下田木の実、佐藤敦志、國井尚人、柿本優、竹中暁、太田さやか、岡明、水口雅 : 難治性てんかんに対して外科的治療を行った結節性硬化症の 4 例. 第 51 回日本てんかん学会学術集会、京都、2017. 11. 2
 30. 柿本優、佐藤敦志、國井尚人、川合謙介、早川格、葛西真梨子、竹中暁、太田さやか、下田木の実、岡明、水口雅 : 小児難治性てんかんにおける迷走神経刺激療法の当院での治療成績. 第 51 回日本てんかん学会学術集会、京都、2017. 11. 3
 31. 市川智継、隈部俊宏、安藤雄一、井原哲、國廣誉世、齊藤竜太、佐藤敦志、久保田雅也、坂本博昭、水口雅、師田信人 : ガイドライン概要と作成までの経過. 第 5 回日本結節性硬化症学会学術集会、府中、2017. 11. 11
 32. 井原哲、師田信人、隈部俊宏、齊藤竜太、國廣誉世、坂本博昭、佐藤敦志、安藤雄一、久保田雅也、水口雅、市川智継. “MINDS 方式による結節性硬化症 SEGA ガイドライン” における「画像診断」について. 第 5 回日本結節性硬化症学会学術集会、府中、2017. 11. 11
 33. 隈部俊宏、齊藤竜太、井原哲、國廣誉世、佐藤敦志、安藤雄一、久保田雅也、坂本博昭、水口雅、師田信人、市川智継. “MINDS 方式による結節性硬化症 SEGA ガイドライン” における「外科治療」について. 第 5 回日本結節性硬化症学会学術集会、府中、2017. 11. 11
 34. 水口雅 : 内科治療. 第 5 回日本結節性硬化症学会学術集会、府中、2017. 11. 11
 35. 佐藤敦志、池田和隆、水口雅 : TSC における自閉症症状に対する mTOR 阻害剤の自覚的改善効果. 第 5 回日本結節性硬化症学会学術集会、府中、2017. 11. 11
 36. Nishigori C : Overview of photosensitive diseases. 8th Asia and Oceania Conference on Photobiology. Seoul, Korea, 2017. 11. 12-15
 37. 松井啓治、野口依子、松本久幸、岡崎葉子、中町祐司、正木太朗、中野英司、三枝淳、錦織千佳子 : 神戸大学医学部附属病院における色素性乾皮症状 (XP) の遺伝学的検査について. 日本人類遺伝学会第 62 回大会、神戸、2017. 11. 15-18
 38. 上田健博、原田健一、関口兼司、戸田達史 : 結節性硬化症に対する診療連携 (TSC ボード) における神経内科の関わり. 日本人類遺伝学

- 会第 62 回大会、神戸、2017. 11. 15-18
39. 倉持朗 : 多発性腫瘍・脈管形成異常から想起すべき母斑症・症候群. 第 81 回日本皮膚科学会東京支部学術大会、東京 2017. 11. 18-19
 40. 藤井正純, 齋藤清 : 神経線維腫症 2 型に対する治療指針改定と最適な治療. 2017 年度神経線維腫症 2 型医療講演会&患者交流会、東京、2017. 11. 18
 41. 赤坂英二郎, 豊巻由香, 鷹木由里子, 中野創, 澤村大輔 : フェロケラターゼ遺伝子の IVS3-48 多型と軽症型骨髄性プロトポルフィリン症についての検討. 青森地方会第 380 回例会、青森、2017. 11. 26
 42. Kunisada M, Hosaka C, Takemori C, Nakano E, Nishigori C : CXCL1 inhibition regulates UVB-induced skin inflammation and tumorigenesis in *Xpa*-deficient mice. 日本研究皮膚科学会第 42 回年次学術大会・総会、高知、2017. 12. 15-17
 43. Takeuchi S, Matsuda T, Ono R, Tsujimoto M, Nishigori C : Replication-related genes are upregulated in XP-A cells after UV-C irradiation. 日本研究皮膚科学会第 42 回年次学術大会・総会、高知、2017. 12. 15-17
 44. 森脇真一 : 色素性乾皮症. 平成 29 年度日本皮膚科学会研修講習会必須 (冬)「光線過敏症」、東京、2018. 1. 14
 45. Saito K, Iwatate K, Ichikawa M, Nemoto M, Jinguji S, Yamada M, Kuromi Y, Sato T, Sakuma J, Watanabe T, Fujii M : Our struggle for neurofibromatosis type 2. Joint Neurosurgical Convention 2018, Hawaii, USA, 2018. 1. 28-2. 2
 46. 森脇真一 : 日常診療に役立つ診療科横断的「コケイン症候群診療ガイドライン」の策定. 「皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究」関西支部班会議、大阪、2018. 2. 6
 47. 齋藤清, 藤井正純, 岩楯兼尚ら : 神経線維腫症 2 型に対する治療. 第 34 回白馬脳神経外科セミナー、留寿都、2018. 2. 15-17
 48. Nishigori C, Nakano E, Kunisada M, Ueda T, Tsujimoto M, Fujita T, Ono R : The present status of Xeroderma pigmentosum in Japan-evaluation of symptoms by severity scale score. 国際シンポジウム『早老症と関連疾患 2018』、千葉、2018. 2. 16-18
 49. 吉田雄一, 江原由布子, 山元 修 : 神経線維腫症 1 型 (NF1) における全身の皮膚神経線維腫の推計法. 第 466 回日本皮膚科学会大阪地方会、大阪、2018. 3. 11
 50. 森脇真一 : 太陽紫外線があなたの皮膚老化を加速する. 太陽紫外線防御研究委員会 24 回公開セミナー「光老化を知ろう 一太陽紫外線による皮膚の老化一」、京都、2018. 3. 17
 51. 中野創 : 遺伝性皮膚疾患の遺伝子診断. 群馬皮膚科地方会、前橋、2018. 3. 15
 52. 山内貴史, 須賀万智, 柳澤裕之, 錦織千佳子 : 2002 年度~2013 年度における神経線維腫症 I 型の臨床調査個人票新規登録患者データの分析. 第 88 回日本衛生学会学術総会、東京、2018. 3. 22-24
 53. 岩楯兼尚, 藤井正純, 齋藤清ら : 視床後半部外側進展病変に対する二つの手術アプローチの比較. 第 32 回日本微小脳神経外科解剖研究会、高松、2018. 4. 21
 54. 佐久間潤, 小島隆生, 齋藤清ら : 脊髄硬膜動静脈瘻の 1 例-DIVA による術中蛍光血管撮影の有用性一. 第 41 回福島脊椎脊髄疾患研究会、郡山、2018. 4. 21
 55. 森脇真一 : 色素性乾皮症 : 日常診療で見逃さないポイント. 東北 6 県合同地方会、仙台、2018. 5. 12
 56. Hirakawa Y, Futaki S, Tanizaki H, Furukawa F, Maemura K, Moriwaki S : Expression of nidogen1 in basal cell carcinoma. International Investigative Dermatology 2018, Orlando, FL, 2018. 5. 16-19
 57. Wataya-Kaneda M, Ohno Y, Fujita Y, Yokozeki H, Niizeki H, Ogai M, Fukai K, Nagai H, Yoshida Y, Hamada I, Hio T, Shimizu K, Murota H : Sirolimus gel treatment for tuberous sclerosis complex involving facial angiofibromas and cephalic plaques: a multicenter randomized controlled trial. International Investigative Dermatology 2018, Orlando, FL, 2018. 5. 16-19
 58. 上田健博, 佐竹渉, 立花久嗣, 大塚喜久, 千原典夫, 関口兼司, 古和久朋, 荻田典生, 戸田達史 : 当院で実施した常染色体優性遺伝性脊髄小脳変性症に対する遺伝学的検査の検討. 第 59 回日本神経学会学術大会、札幌、2018. 5. 23-26
 59. 柏井洋文, 佐藤敦志, 笠井慎也, 萩野洋子, 古田島浩子, 田中美歩, 小林敏之, 樋野興夫, 池田和隆, 岡明, 水口雅 : Gene expression profile corresponding to autism-like behaviors in mouse models of tuberous sclerosis. 第 60 回日本小児神経学会学術集会、千葉、2018. 5. 31
 60. 下田木の実, 岩崎博之, 森貴幸, 柿本優, 竹中暁, 佐藤敦志, 岡明, 水口雅 : 結節性硬化症の 1 令に合併した片側肥大一 体細胞変異

- による TSC1 遺伝子ホモ欠失とシロリムスの治療効果. 第 60 回日本小児神経学会学術集会、千葉、2018. 5. 31
61. 宮田理英、山口明日香、有坂敦子、荒木聡、林雅晴：A 群色素性乾皮症 2 例における消化器合併症. 第 60 回日本小児神経学会総会、千葉、2018. 5. 31
 62. 森脇真一：教育講演 14-3 可視光線の功罪. 第 117 回日本皮膚科学会総会、広島、2018. 5. 31-6. 3
 63. 森脇真一：教育講演 34-2 外因性・内因性光線過敏症：診断へのアプローチと患者への対応. 第 117 回日本皮膚科学会総会、広島、2018. 5. 31-6. 3
 64. 森脇真一：教育講演 47-1 太陽光の皮膚への作用と光老化皮膚の病態. 第 117 回日本皮膚科学会総会、広島、2018. 5. 31-6. 3
 65. 中尾有衣子、黒川晃夫、谷崎英昭、白土麻澄、森脇真一：最近経験した色素性乾皮症の 2 例. 第 117 回日本皮膚科学会総会、広島、2018. 5. 31-6. 3
 66. 中野創：教育講演 34 光線過敏症を基礎から学ぼう！遺伝性皮膚ポルフィリン症の診断スキル. 第 117 回日本皮膚科学会総会、広島、2018. 5. 31-6. 3
 67. 蛭田亮、藤井正純、齋藤清ら：RESOLVE は 3T 超高磁場術中 MRI における拡散強調画像の歪みを低減する. 第 18 回日本術中画像情報学会、軽井沢、2018. 6. 9
 68. Moriwaki S：Twenty years clinical research on human photosensitive disorders associated with defective DNA repair in Japan. Special lecture, Korean Annual Meeting of Society for Photomedicine, Seoul, Korea, 2018. 6. 16
 69. 陶山淑子、福岡晃平、吉田雄一、八木俊路朗：びまん性神経線維腫切除におけるボルスター固定を用いた閉創法. 第 22 回山陰形成外科懇話会、島根、2018. 6. 17
 70. Moriwaki S：Clinical characteristics, genotype - phenotype correlations and founder effects of xeroderma pigmentosum in Japan. Keynote lecture. The 5th Eastern Asia Dermatology Congress, Kunming, China, 2018. 6. 22
 71. 蛭田亮、神宮字伸哉、齋藤清ら：浸潤性髄膜腫による眼球突出に対し、眼位整復を目的とした眼窩拡大・腫瘍減量術を施行した一例. 第 30 回日本頭蓋底外科学会、東京、2018. 7. 12-13
 72. 岩楯兼尚、藤井正純、齋藤清ら：眼窩部腫瘍に対する手術戦略. 第 30 回日本頭蓋底外科学会、東京、2018. 7. 12-13
 73. 橋本真哉、中野英司、小野竜輔、正木太朗、竹内聖二、柳原茂人、錦織千佳子：色素性乾皮症 D 群の小児の 1 例. 第 42 回日本小児皮膚科学会学術大会、東京、2018. 7. 14-15
 74. 小野竜輔、中野英司、上原奈津美、上田健博、酒井良忠、柳原茂人、錦織千佳子：神経症状を合併した色素性乾皮症 D 群の 2 例. 第 40 回日本光医学・光生物学会、仙台、2018. 7. 20-21
 75. 大塚俊宏、谷崎英昭、森脇真一、中村麻子：色素性乾皮症バリエーション型患者由来細胞における放射線照射後の DNA 損傷修復機能の検討. 第 40 回日本光医学・光生物学会、仙台、2018. 7. 20-21
 76. 森脇真一：特別講演 色素性乾皮症研究：50 年の歴史と自ら歩んだ 30 年. 第 40 回日本光医学・光生物学会、仙台、2018. 7. 20-21
 77. 森脇真一：遺伝性皮膚疾患. 第 21 回前期家族性腫瘍セミナー、西宮、2018. 8. 24
 78. Nagai K, Hiruta R, Jinguji S, Nemoto M, Iwatate K, Ichikawa M, Sato T, Kojima T, Fujii M, Saito K：Partial debulking of tumor with orbital expansion to alleviate exophthalmos due to invasive sphenoidal meningioma. 14th Asian-Oceanian International Congress on Skull Base Surgery, Taichung, Taiwan, 2018. 9. 21-23
 79. 橋野洸平、山田昌幸、齋藤清ら：当科における超高齢の髄膜腫に対する治療経験. 第 55 回日本脳神経外科学会東北支部会、仙台、2018. 9. 8
 80. Sato A, Tanaka M, Kashii H, Kotajima-Murakami H, Kasai S, Hagino Y, Kobayashi T, Hino O, Mizuguchi M, Ikeda K. Autistic-like behavioral deficits in Tsc2 than Tsc1 haploinsufficiency in mouse models of TSC. International Tuberous Sclerosis Complex Research Conference 2018, Tokyo, 2018. 9. 13-15
 81. Kashii H, Kasai S, Sato A, Tanaka M, Kotajima-Murakami H, Hagino Y, Kobayashi T, Hino O, Oka A, Mizuguchi M, Ikeda K：Effects of long-term administration of rapamycin for social defect of Tsc2 heterozygous knockout mice. International Tuberous Sclerosis Complex Research Conference 2018, Tokyo, 2018. 9. 13-15
 82. Wataya-Kaneda M：Sirolimus gel treatment for facial angiofibromas in tuberous sclerosis Complex. International Tuberous

- Sclerosis Complex Research Conference 2018, Tokyo, 2018. 9. 13-15
83. 山ノ井優, 藤井正純, 齋藤清ら: 副神経延髄根の臨床的意義—斜台部髄膜腫術後に副神経延髄根単損傷による嚙下機能障害・嘔声を呈した一例. 第23回日本脳腫瘍の外科学会、和歌山、2018. 9. 14-15
 84. 黒見洋介, 荒井齊祐, 齋藤清ら: 悪性髄膜腫細胞 HKBMM の過剰な遊走性に関わる IGF2BP1 の役割. 第77回社団法人日本脳神経外科学会総会、仙台、2018. 10. 10-12
 85. 森脇真一: 色素性乾皮症研究 50年の歩み シンポジウム 1. 第69回日本皮膚科学会中部支部学術大会、大阪、2018. 10. 27
 86. 中野創: 皮膚ポルフィリン症: 未来への展望. 第69回日本皮膚科学会中部支部学術大会、大阪、2018. 10. 27
 87. Nishigori C: Mechanisms of photocarcinogenesis and sunburn resolution. Cutaneous Biology 2018, North Stradbroke Island, AUS, 2018. 10. 29-11. 1
 88. Ishizaki Y, Mizuguchi M: Promotion of the transition of adult patients with childhood-onset chronic diseases among pediatricians in Japan. The 7th Congress of the European Academy of Paediatric Societies. Paris, 2018. 10. 30-11. 3
 89. Yoshida Y, Koga M, Imafuku S, Yamamoto O: Epidemiological analysis of major complications requiring medical intervention in patients with neurofibromatosis 1. Joint global neurofibromatosis conference, Paris, France, 2018. 11. 2-6
 90. 齋藤清, 藤井正純: 神経線維腫症 2 型の聴神経腫瘍に対するアバスチン療法の現状: 医師主導治験の実現にむけて. あせび会神経線維腫症 2 型講演会、東京、2018. 11. 24
 91. 山内貴史, 須賀万智, 柳澤裕之, 錦織千佳子. 神経線維腫症 1 型患者の 5 年フォローアップ情報の分析. 第 89 回日本衛生学会学術総会、名古屋、2019. 2. 1-3
 92. 新川衣里子, 辻本昌理子, 小野竜輔, 錦織千佳子, 徳岡秀樹, 千原典夫, 佐竹渉: 51 歳で診断された XP-G 群の 1 例. 第 471 回日本皮膚科学会大阪地方会、大阪、2019. 2. 9
 93. 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、府中、2019. 2. 16
 94. 小野竜輔, 錦織千佳子: びまん性神経線維腫症に動脈塞栓療法を併用して治療した NF1 の 1 例. 第 10 回レックリングハウゼン病学会学術大会、名古屋、2019. 2. 24
 95. 江原由布子, 吉田雄一, 山元 修: 神経線維腫症 1 型 (NF1) におけるびまん性神経線維腫の好発部位に関する検討. 第 10 回日本レックリングハウゼン病学会、名古屋、2019. 2. 24
 96. 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、名古屋、2019. 2. 24
 97. 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、名古屋、2019. 2. 24
 98. 松尾宗明: 神経線維腫症 1 型の中枢神経合併症. 第 10 回日本レックリングハウゼン病学会、名古屋、2019. 2. 24
 99. 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、大阪、2019. 3. 9
 100. 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、東京、2019. 3. 15
 101. 長井健一郎, 岩橋兼尚, 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、新潟、2019. 3. 16
 102. Nishigori C: Characteristics of Xeroderma pigmentosum in Japan—clinical manifestations and animal study. International Symposium on XP and other Nucleotide Excision Repair Disorders, Cambridge, UK, 2019. 3. 20-22
 103. Moriwaki S: Clinical characteristics, genotype - phenotype correlations and founder effects of xeroderma pigmentosum in Japan. International symposium of XP and other DNA repair disorders, Cambridge, UK, 2019. 3. 20-22
 104. 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)、神戸、2019. 4. 20-21
 105. Wataya-Kaneda M, Nakamura A, Watanabe Y, Katayama I: Sirolimus gel effectively reduced neurofibromas in neurofibromatosis type 1 in a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. 77th Annual meeting of Society for Investigative Dermatology, Chicago, Illinois USA, 2019. 5. 8-11
 106. Kitayama K, Maeda S, Nakamura A, Katayama I, Wataya-Kaneda M: Sirolimus

- delivery to dermis and blood via oral and topical sirolimus formulation in hairless micel. 77th Annual meeting of Society for Investigative Dermatology, Chicago, Illinois USA, 2019. 5. 8-11
107. 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、東京、2019. 5. 11
 108. 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、大阪、2019. 5. 22-25
 109. 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—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、名古屋、2019. 6. 6-9
 110. 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、名古屋、2019. 6. 6-9
 111. 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、名古屋、2019. 6. 6-9
 112. Nakano H: 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, Nagoya, 2019. 6. 7
 113. 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、東京、2019. 6. 8
 114. Nishigori C: DNA repair disorders update. 24th World Congress of Dermatology, Milan, Italy, 2019. 6. 10-15
 115. Nishigori C: New developments in photocarcinogenesis. 24th World Congress of Dermatology, Milan, Italy, 2019. 6. 10-15
 116. Wataya-Kaneda M, Kamitani T, Ishino S, Nimura K, Fujimoto M: Characteristic Clinical symptoms and histological analysis of clinically diagnosed type 2 TSC nosaicism. 2019 International Tuberos Sclerosis Complex Research Conference, Toronto, Canada, 2019. 6. 20-22
 117. 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)、新潟、2019. 6. 29
 118. 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)、東京、2019. 7. 18
 119. 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)、大阪、2019. 7. 7
 120. 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. 7. 8
 121. 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、神戸、2019. 7. 11-12
 122. 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神戸、2019. 7. 11-12
 123. 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. 7. 13
 124. 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、熊本、2019. 7. 27
 125. 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、熊本、2019. 7. 27
 126. 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. 9. 13
 127. Wataya-Kaneda M, 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, Bordeaux, France, 2019. 9. 18-21
 128. Takahashi A, Katayama I, Fujimoto M, Wataya-Kaneda M: Characteristic distribution of the skin lesions in Tuberos Sclerosis. Characteristic distribution of the skin lesions in Tuberos Sclerosis. 49th Annual ESDR meeting, Bordeaux, France, 2019. 9. 18-21
 129. Yang F, Wataya-Kaneda M, Yang L, Murota H, Katayama I: Morphological and functional analysis oin M3Rmedical

sweating in TSC1 k/o mouse. 49th Annual ESDR meeting, Bordeaux, France, 2019. 9. 18-21

130. 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, San Francisco, USA, 2019. 9. 21-24
131. Koga M, Yoshida Y, Ehara Y, Imafuku S : Medical costs of surgical intervention in hospitalized patients with neurofibromatosis 1 in Japan. 2019 NF conference, San Francisco, USA, 2019. 9. 21-24
132. 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、大阪、2019. 10. 9-12
133. 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. 11. 1
134. 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、東京、2020. 2. 9
135. 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 (誌上開催). 2020. 3. 26-28

F. 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

2017-2019年度

(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」

「難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究」班)

色素性乾皮症の全国疫学調査

色素性乾皮症診療ガイドライン

色素性乾皮症診療ガイドライン改定委員会

森脇真一¹ 刈田典生² 林 雅晴³ 山下大介⁴

酒井良忠⁵ 錦織千佳子⁶

ガイドライン作成の背景

色素性乾皮症 (xeroderma pigmentosum : XP) は日光露光部に皮膚がんを高頻度に発症する遺伝性光線過敏症である。本症は19世紀末オーストリアの皮膚科医 M Kaposi らにより色素異常を伴う重篤な光線過敏性疾患としてはじめて記載された¹⁾²⁾。1968年には米国の放射線生物学者 JE Cleaver により、XP が DNA 修復過程の遺伝的異常で発症する最初のヒト遺伝病として報告され、XP 細胞には紫外線により生じた DNA 損傷の修復能に異常があることが判明した³⁾。本邦 XP 患者においては半数以上 (全世界の患者では 30%) に原因

不明、進行性、難治性の神経症状を併発し予後不良と

て来院する成人例 (20~40 歳代) が多く、日常の臨床の場で XP は常に鑑別すべき疾患として重要となっている。

XP 診療ガイドラインは、日本皮膚科学会からすでに承認された皮膚疾患遺伝子診断ガイドラインの中にも記載されているが⁵⁾、XP の項目は少なく包括的かつ簡易なものでしかない。このような経緯から、今回、神経皮膚症候群や遺伝性皮膚疾患に属するすべての疾患の診療ガイドラインの中の1項目ではなく、XP 独自の診療ガイドラインの必要性が高いと考え、新たに XP 診療ガイドラインを策定するに至った。

ガイドラインの位置づけ

本委員会では日本皮膚科学会 (難治性皮膚疾患に関する)

表1 XPの原因遺伝子とその臨床および細胞学的特徴

相補性群	原因遺伝子	臨床症状			細胞学的特性	
		皮膚症状		神経症状	UDS (%)	紫外線致死感受性 (Do) (J/m ²)
		光線過敏	皮膚癌 (BCC 初発平均年齢)			
A	<i>XPA</i> 9q34.1 (31kD)	+++	9.7	++	<5	0.4
B	<i>XPB/ERCC3</i> 2q21 (89kD)	++	+	-~++	3~7	
C	<i>XPC</i> 3q25 (106kD)	++*	14.0	-	10~20	1.0
D	<i>XPD/ERCC2</i> 19q13.2 (87kD)	++	38.0	-~++	20~50	0.77
E	<i>DDB2</i> 11q12-p11.2 (48kD)	+*	38.3	-	40~60	2.2~2.4
F	<i>XPF</i> 16p13.13 (126kD)	+	43.7	-~+	10~20	1.7~2.2
G	<i>ERCC5</i> 13q33 (133kD)	++	32	-~++	<5	0.6
V	<i>POLH</i> 6p21.1-6p12 (83kD)	+*	41.5	-	75~100	2.4~4.5

UDS : unscheduled DNA Synthesis 不定期 DNA 合成能

Do : 37% 細胞生存率を与える紫外線線量

* : サンバーンは生じない

皮膚症状，神経症状ともに最重症型であるXP-Aが55%を占め，皮膚症状のみのV型が25%でこれに次ぐ。その他，XP-Dが8%，XP-Fが7%，XP-Cが4%であり，XP-Eは稀，XP-Bの報告例はまだない。

H29年度錦織班会議 (2017.11.24神戸にて開催)

- 疫学研究班とのリエゾンについて説明した。
- 色素性乾皮症の疫学調査は平成25年度にH22-24の3年間の症例について全国調査を行ったが、皮膚科の認定施設のみの調査で、漏れがあるものと思われる。
- 5疾患のうちまずは色素性乾皮症について平成30年度に共同研究を行う方針となった。

患者数について

- 平井ら(2006年)広島・長崎の被爆者2世のランダムサンプリングの検体より

⇒XP患者: 4.54/100,000人 (1/22,000人)

XPヘテロ: 2.95/100人 (1/34人)

- 10万人あたり4.5人程度(0.0045%)
- 合計⇒患者数 500人前後か？

全国疫学調査の流れ

- 1. 一次調査： 目的：**患者数の把握**
(疑い診断も含めるか検討)
自治医科大学が主体
平成30年10月5日承認(臨大18-076)
- 2. 二次調査
目的：**臨床像の把握 予後の推定 危険因子**
臨床的な**詳細調査**
神戸大学が主体
平成30年10月23日倫理審査承認

調査スケジュール

11/7(水)	一次調査票発送
11/30(金)	一次調査締切
12/14(金)	再依頼調査票発送(予定)
1/15(火)	再依頼締切
1~2月	二次調査(予定)

調査対象数

色素性乾皮症疫学調査：対象機関抽出一覧

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

(抽出率)

100%

100%

80%

40%

20%

10%

5%

抽出合計

2484

疫学調査の常套手段に従い、病床数に応じた抽出割合で病院を抽出し、調査票を送付した。

一次調査結果（再依頼前）

診療科	発送数	返送あり	返送なし	症例なし	症例あり (施設)	返送あり (記載なし)	症例数合計
小児科	858	513	345	481	28	4	59
神経内科	727	324	403	309	13	2	35
皮膚科	899	438	461	372	65	1	214
総計	2,484	1,275	1,209	1,162	106	7	308
一次調査 返送率		51.3%					

調査内容

- 最近3年間(2015年1月1日～2017年12月31日)の色素性乾皮症受診患者数(初診・再診を問わず、**総ての患者**が対象)を調査(小児科、神経内科、皮膚科における**患者数調査**)
- 該当する患者「あり」の場合は、二次調査を送付(最近数年間に確定診断された色素性乾皮症について、**個票調査**)

色素性乾皮症患者調査票－皮膚科用

施設名 本委員会の付与するコード名を記載 記入日 20 年 月 日
 患者 ID () 所属 _____
 患者イニシャル (姓 ・ 名) 主治医 _____
 性 男 ・ 女 記入した医師 _____
 生年月日 年 月 日 (主治医と異なる場合のみ記入して下さい)

XP の診断は 確実、疑診
 XP の診断 確実 ・ 疑診
 相補性群 A ・ B ・ C ・ D ・ E ・ F ・ G ・ V
 (遺伝子型がわかるようでしたらご記入ください)

診断根拠 (下記のうち、**満たすものの番号**に○を付けてください)

- 症状
- 慢性期光線過敏症状 (露光部に限局した色素斑、皮膚萎縮、毛細血管拡張)
 - 急性期光線過敏症状 (日光曝露後の高度の日焼け)
 - 50 歳以前に露光部の皮膚がん
 - 原因不明の進行性脳・神経障害 (難聴・歩行障害など)

- 検査所見
- 末梢神経障害 (深部腱反射の低下、末梢神経電動速度で軸索障害)
 - 患者細胞での DNA 修復試験での異常所見
 - 患者細胞での紫外線致死感受性試験で高感受性、カフェインでの増強
 - 聴力障害
 - 遺伝子検査で変異あり

診断された年月日 年 月 日

皮膚症状の発症時期 (下記の症状が生じた時期が分かっていたら記入して下さい。)

サンバーンの増強 なし、 あり(気づいた時期: 歳 (月) 頃から
 そばかすが多い 歳ごろから

現在の状況

雀卵斑様色素斑 なし、軽度 (微量部から頬部のみ)、中程度 (顔面全体に拡大)、
 重度 (顔面の広い範囲に加えて頸・肩にも拡大)

皮膚腫瘍の発生 無 有 有のかたは<皮膚腫瘍の発生>の欄の
 御記入お願い致します。

MED (mJ/cm²)
 紅斑反応のピークの遅延 無 有 (紫外線照射 ___ 日後がピーク)

既往歴/合併症

家族歴 両親の血族結婚 無 有 ()
 (有の場合はその関係)
 同胞罹患 無 有 ()
 (同胞何人中、XP は何人)
 (例: 1/3: 3 人兄弟のうち、この患者 1 人のみ XP 患者の場合)

もし、家系図がわかるようでしたらコピーを添えて下さい。
 父母の出生地

皮膚腫瘍の発生について

各皮膚がんの発症年齢とその発生部位をご記入下さい。

Actinic keratosis

Basal cell carcinoma

Bowen disease

Squamous cell carcinoma

Keratoacanthoma

Malignant melanoma

Seborrheic keratosis

Others

* 非露出部の腫瘍の発生について、病名 (腫瘍名) と発見された年齢
 eg、 胃癌、 発見された年齢

色素性乾皮症患者調査票－神経内科用・小児神経科用

施設名 本委員会の付与するコード名を記載 記入日 20 年 月 日
 患者 ID () 所属 _____
 患者イニシャル (姓 ・ 名) 主治医 _____
 性 男 ・ 女 記入した医師 _____
 生年月日 年 月 日 (主治医と異なる場合のみ記入して下さい)

神経内科・小児神経科の先生が御記入下さい。

下記の神経学的異常について御記入下さい。

各症状が“有”の場合 () にその内容を御記入下さい

- ①知的機能 正常、障害あり、日常生活困難、不明
- ②眼球運動障害 無 有 () 不明
- ③眼振 無 有 () 不明
- ④聴力 正常、 低下 (補聴器なし) 無、 低下 (補聴器必要)、不明
- ⑤嚥下・呼吸機能 正常、 時にむせる、 嚥下困難・呼吸困難、
- 4. 気管切開・胃瘻、 不明
- ⑥筋力低下 無 有 () 不明
握力 (L :) (R :)
- ⑦腱反射 正常 低下 亢進 不明
- ⑧病的反射の有無 無 有 () 不明
- ⑨筋緊張 正常 低下 痙直 強剛 不明
- ⑩足の変形 無 有 () 不明
- ⑪小脳失調 無 有 () 不明
- ⑫不随意運動 無 有 () 不明
- ⑬感覚障害 無 有 () 不明
- ⑭移動 障害なし、歩行障害、車椅子、寝たきり

神経伝導検査、ABR、脳波、MRI 等の神経画像など。行われておりましたら、異常の有無、その内容について下段にお書き下さい。

その他 ()

色素性乾皮症全国疫学調査

二次調査 156名 (各項目は空欄、不明を除外して集計)

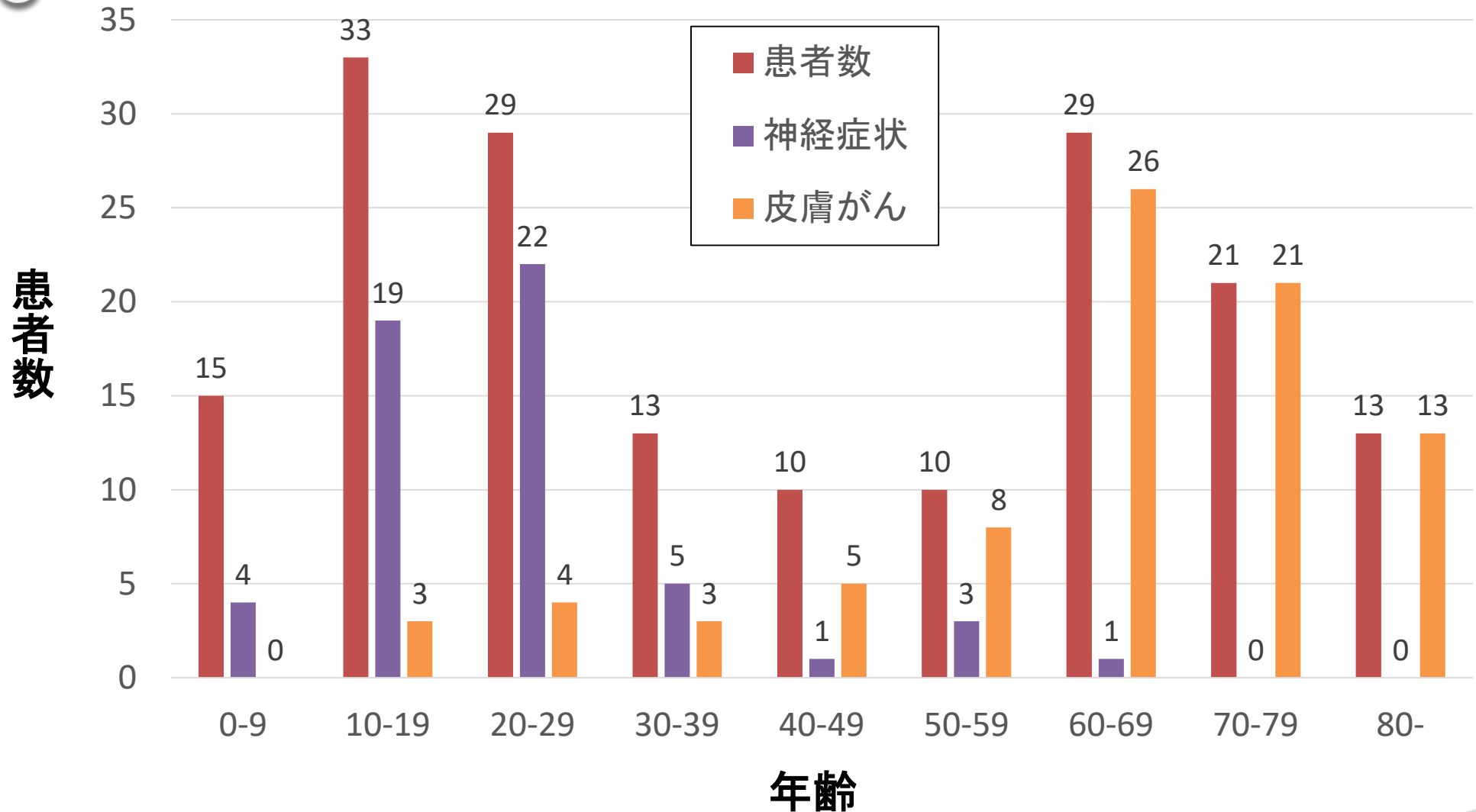
年齢(歳) (n=149)		3 - 91	中央値 43
性別 (n=153)	男性	75	(49.0%)
	女性	78	(51.0%)
血族結婚 (n=78)	あり	12	(15.4%)
	なし	66	(84.6%)
家族歴 (n=96)	あり	37	(38.5%)
	なし	59	(61.5%)
皮膚がん (n=105)	あり	80	(76.2%)
	なし	25	(23.8%)
神経症状 (n=94)	あり	46	(48.9%)
	なし	48	(51.1%)

色素性乾皮症全国疫学調査

二次調査 156名 (各項目は空欄、不明を除外して集計)

相補性群 (n=108)	A	33	(30.6%)
	C	3	(2.8%)
	D	19	(17.6%)
	F	2	(1.9%)
	G	1	(0.9%)
	V	50	(46.3%)
診断 (n=127)	确实	106	(83.5%)
	疑い	21	(16.5%)
診断時期 (月) (n=102)	全体	0 - 974	中央値 428
	A (n=27)	0 - 120	中央値 18
	D (n=17)	28 - 910	中央値 667
	V (n=44)	79 - 974	中央値 598

年齢分布と皮膚がん、神経症状の合併



相補性群別年齢分布

年齢	数	A	C	D	E	F	G	V	不明
0-9	15	7	2	1	0	0	1	0	4
10-19	33	19	0	1	0	0	0	6	7
20-29	29	15	0	1	0	0	0	3	10
30-39	13	2	1	2	0	0	0	3	5
40-49	10	0	0	2	0	0	0	5	3
50-59	10	2	0	0	0	1	1	3	3
60-69	29	0	0	8	1	0	0	10	10
70-79	21	0	0	3	0	0	0	15	3
80-	13	0	0	1	0	1	0	8	3
不明	7	2	1	1	0	0	0	2	1
合計	180	47	4	20	1	2	2	55	49
相補性群 割合(%)		35.8	3.1	15.3	0.8	1.5	1.5	42.0	

相補性群の年齢分布

2016全国調査

年齢	数(%)		相補性群							不明
			A	C	D	E	F	G	V	
0-9	28	(16.5)	20	1	2	0	0	3	1	1
10-19	35	(20.6)	31	0	3	0	0	0	0	1
20-29	26	(15.3)	17	2	1	0	0	0	4	2
30-39	16	(9.4)	6	1	1	0	1	0	5	2
40-49	6	(3.5)	3	0	0	0	0	0	3	0
50-59	15	(8.8)	2	0	1	1	1	0	7	3
60-69	20	(11.8)	0	0	2	0	0	0	12	6
70-79	16	(9.4)	0	0	1	0	2	0	9	4
80-	8	(4.7)	0	0	0	0	1	0	4	3
合計	170		79	4	11	1	6*	3	46*	23*
診断確定患者頻度 (%)			52.7	2.7	7.3	0.7	4.0	2.0	30.6	

* 年齢不明 各1人含む

皮膚がん

相補性群	皮膚がん合併	%	BCC		SCC		MM	
			人数	%	人数	%	人数	%
A (n=47)	8	17.0	6	12.8	2	4.3	0	0
	平均初発年齢(歳)		16.6		16.5			
D (n=20)	14	70	9	45	7	35	0	0
	平均初発年齢(歳)		53.3		62			
V (n=55)	40	72.7	35	63.6	20	36.3	17	30.9
	平均初発年齢(歳)		56.1		62,5		64.2	

皮膚がん

相補性群	皮膚がん合併	%	BCC		SCC		MM	
			人数	%	人数	%	人数	%
A (n=47)	8	17.0	6	12.8	2	4.3	0	0
	平均初発年齢(歳)		16.6		16.5			
D (n=20)	14	70	9	45	7	35	0	0
	平均初発年齢(歳)		53.3		62			
V (n=55)	40	72.7	35	63.6	20	36.3	17	30.9
	平均初発年齢(歳)		56.1		62,5		64.2	

2016全国調査

相補性群	皮膚がん合併	%	BCC		SCC		MM	
			人数	%	人数	%	人数	%
A (n=79)	20	25.3	16	20.3	2	2.5	2	2.5
	平均初発年齢(歳)		16.5		17		19	

皮膚がん

相補性群	皮膚がん合併	%	BCC		SCC		MM	
			人数	%	人数	%	人数	%
A (n=47)	8	17.0	6	12.8	2	4.3	0	0
	平均初発年齢(歳)		16.6		16.5			
D (n=20)	14	70	9	45	7	35	0	0
	平均初発年齢(歳)		53.3		62			
V (n=55)	40	72.7	35	63.6	20	36.3	17	30.9
	平均初発年齢(歳)		56.1		62,5		64.2	

2016全国調査

相補性群	皮膚がん合併	%	BCC		SCC		MM	
			人数	%	人数	%	人数	%
D (n=11)	5	45.5	4	36.4	1	9.1	0	0
	平均初発年齢(歳)		43.8		55			

皮膚がん

相補性群	皮膚がん合併	%	BCC		SCC		MM	
			人数	%	人数	%	人数	%
A (n=47)	8	17.0	6	12.8	2	4.3	0	0
	平均初発年齢(歳)		16.6		16.5			
D (n=20)	14	70	9	45	7	35	0	0
	平均初発年齢(歳)		53.3		62			
V (n=55)	40	72.7	35	63.6	20	36.3	17	30.9
	平均初発年齢(歳)		56.1		62,5		64.2	

2016全国調査

相補性群	皮膚がん合併	%	BCC		SCC		MM	
			人数	%	人数	%	人数	%
V (n=46)	37	80.4	29	63.0	14	30.4	11	23.9
	平均初発年齢(歳)		47.8		58.6		50.5	

A群患者の診断時期と皮膚がん

診断時月齢	12か月以内	12か月超え
人数	16	25
男:女	6:10	13:12
年齢(中央値)	2-27 (19.5)	5-38 (17)
皮膚がん罹患	1	6
BCC 人数	1	5
初発平均年齢	12	17.6
SCC 人数	0	2
初発平均年齢	0	16.5
MM 人数	0	0
初発平均年齢	0	0

神経症状 20歳まで

年齢	相補性群	知的機能	眼球運動	眼振	聴力	嚥下・呼吸	気切・胃瘻	筋力低下	腱反射	病的反射	筋緊張	足の变形	小脳失調	不随意運動	感覚障害	移動
8	不明	日常生活困難	無	+	正常	嚥下困難		無	正常	無	痙直	無	無	無	不明	寝たきり
10	A	障害あり	無	無	補聴器	正常		不明 無	不明 正常	不明 無	不明 正常	不明 +	無	無	無	障害なし 歩行障害
10	不明	障害あり	無	無	補聴器	正常	無	不明	低下	無	正常	無	無	無	無	障害なし
10	不明	障害あり	無	無	正常	正常	無	無	正常	無	正常	無	無	無	無	障害なし
12	A	障害あり			-	+	-	-	低下	+		-	+	-	+	自立
12	A	障害あり			低下	+	-	+	消失	+		+	+	+	+	装具
16	不明	障害あり	無	無	補聴器	時にむせる		+	低下	無	低下	+	+	無	+	歩行障害
17	A	日常生活困難	+	無	補聴器	嚥下・呼吸困難	気切・胃瘻	+	不明		痙直・強剛	+	不明	+	+	寝たきり
18	A	障害あり	無	無	補聴器	正常	無	無	正常	不明	正常	無	無	無	無	障害なし
19	A	日常生活困難	+	無	補聴器	時にむせる		+(中等度)	低下	無	低下	+	+	無	不明	寝たきり
19	不明	障害あり	無	無	補聴器	時にむせる		+	低下	無	低下	+	+	無	不明	歩行障害
19	A		不明	不明	低下	時にむせる		+	不明	不明	不明	+	+	無	不明	歩行障害

神経症状 20歳以上

年齢	相補性群	知的機能	眼球運動	眼振	聴力	嚥下・呼吸	気切・胃瘻	筋力低下	腱反射	病的反射	筋緊張	足の变形	小脳失調	不随意運動	感覚障害	移動
21	A	障害あり	無	無	補聴器	時にむせる	無	+	低下	無	低下	+	不明	不明	不明	車椅子
22	D	+			+	-	-	-	低下	+	+	-	+	わずか		自立
22	不明	日常生活困難	+	無	補聴器		胃瘻	+	不明	不明	痙直	+	+	無	+	車椅子
22	不明	障害あり	+	無	補聴器	嚥下・呼吸困難	気切胃瘻	+	低下	無	低下	+	+	無	+	寝たきり
22	不明	日常生活困難	不明	無	補聴器	嚥下・呼吸困難		+	不明	無	痙直	+	不明	+	不明	寝たきり
23	A	日常生活困難	無	無	正常	嚥下困難	気切胃瘻	+	低下	無	低下・強剛	+	不明	+	不明	寝たきり
23	A	日常生活困難	無	無	低下	嚥下困難	胃瘻	+	低下	無	強剛	+	不明	+	不明	寝たきり
24	不明	日常生活困難	+	無	補聴器	嚥下・呼吸困難	気切胃瘻	無	低下	無	痙直	+	+	無	無	寝たきり
26	A	日常生活困難	不明	無	補聴器	嚥下・呼吸困難		+	不明	無	痙直	+	不明	無	不明	寝たきり
26	A	日常生活困難	無	無	補聴器	嚥下・呼吸困難	気切胃瘻		亢進	不明	痙直	+	無	無	不明	寝たきり
26	不明	日常生活困難	不明	不明	不明	嚥下困難	気切胃瘻	不明	不明	不明	痙直	+	不明	+	不明	車椅子
26	不明	日常生活困難	不明	無	不明	嚥下困難	気切胃瘻	+	不明	不明	低下	+	+	+	不明	寝たきり
27	不明	日常生活困難	無+	無	補聴器	嚥下困難	気切胃瘻	+	不明 低下	不明 無	痙直	+	不明 +	不明 無	不明 +	寝たきり
28	不明	日常生活困難	不明+	無	補聴器	嚥下困難	気切胃瘻	+	低下	無	低下 痙直	+	無 +	+	不明 +	寝たきり
29	A		不明	無	補聴器	嚥下・呼吸困難	気切胃瘻	不明	低下	無	痙直	不明	不明	無	不明	寝たきり
30	不明	日常生活困難	+	無	補聴器	嚥下・呼吸困難	気切胃瘻	+	低下	無	強剛	+	+	無	+	寝たきり

全国調査のまとめ

2018年におけるXPの全国調査を小児科、神経内科、皮膚科を対象に実施した

年齢分布、皮膚がん、神経症状の合併は前回調査と同様であった

相補性群不明患者が増え、A群の頻度が減少した
相対的にD群、V型の頻度が増加した

A群では皮膚がんの発症頻度は減少傾向にある
D群・V型は皮膚がんを契機として診断される傾向がある

色素性乾皮症患者さんと ご家族のサポートブック



厚生労働省
神経皮膚症候群に関する診療科横断的な診療体制の確立研究班

色素性乾皮症ってどんな病気？

- 日光によって引き起こされる遺伝子の傷を修復するしくみに障害があるために、遺伝子の傷が修復されないまま残ってしまう遺伝性の病気で、原因となる遺伝子の種類によって A-G 群と V 型の 8 つの病型が知られています。
- 全ての患者さんに共通するのは日光のあたる部位の皮膚にそばかす様のしみがたくさん生じ、若いうちから多数の皮膚がんが生じる病気です。皮膚が乾燥し、毛細血管が浮き出た様に見立つこともあります。
- 異常にひどい日焼けの症状がでて、そのあと、シミがたくさんできて、やがて皮膚がんが生じるタイプと、日焼けの症状が出ないままシミだけが増えていつのまにか皮膚がんがたくさんできてくるタイプとがあります。紫外線による眼の障害が出ることもあります
- 異常に強い日焼けが出るタイプでは、日光をまぶしいと感じることも多いです。
- 日本では XP の患者さんの 6 割以上に原因不明の神経症状を合併しています。
- この病気には、世界中にある病気ですが、日本での頻度は諸外国と比べると高く、500—600 名の患者さんがいると推定されます。特に A 群と V 型が多いことがわかっています。両親のうちの両方がこの病気の遺伝子を持っている(保因者)場合、子供が発症する確率は 1/4 となります。

最初にどう言う症状で気づかれますか？

- 重症例では、生まれてすぐの日光浴でほんの 5 分しか日に当たっていないのに、顔がぱんぱんに赤くはれ、その赤みと腫れが日を追う毎にどんどんひどくなり治まるのに 1 週間くらいかかる、といった異常な日焼けの反応で気づかれる事が多いです。お宮参りのあと、気がつかれることも予行あります。
- 一方で、日焼けの反応があまり強く出ないタイプもあり、そういうタイプではかえって気づかないうちに、紫外線に当たってしまい皮膚がんが生じて初めて診断される例もあります。普通のそばかすにしては範囲が広いとか、こどもなのに、手の甲にしみがたくさん出来ている、と言った症状があれば、皮膚科専門医を受診して相談して下さい。

- XP ではどのような症状がおきますか

- 型によって症状は異なります。共通する症状は、日光露光部に発生する皮膚がんです。しかし、すぐに皮膚癌が生じるわけではなく、最初のうちは日光に繰り返しあたるうちに、露光部の皮膚にしみが増え、皮膚が乾燥します。症状の重い病型では生後すぐに日光照射後に激しい日焼けの反応が生じます。たとえば、5 分外出しただけでも真っ赤に顔が腫れ、涙が出て、日焼けの反応が 2 日目、3 日目と増強し、3~4 日後がピークとなります。眼の白目の部分も紅く充血します。そのようなことを繰り返すうちにしみ、皮膚の乾燥などが増えてきます。そのままほっておくと、10 歳になるまでに多数の皮膚がんが顔面などの日光にあたる部位を中心に出現します。V 型や C 群の患者さんでは日焼けの反応がひどいという症状ははっきりしないことも多く、日の当たる部位に 10 代でしみがたくさん生じ、日光曝露量にもよりますが、20 代から露光部に皮膚癌が生じ始めます。神経症状については、日本においては A 群の患者さんで多くみられます。早期に症状が現れる場合には、顔のすわり、ひとり立ち、言葉の発達、などが遅れる場合もみられますが、あまり、気づかれないうまま過ごすこともあります。3-5 歳頃から難聴、転びやすいなどの神経症状がはじまりますが、通常の意味の疎通は十分に行なえます。7-8 歳頃から一旦習得した言葉が不明瞭になったりすることもあります。その頃から、体のバランスを保ちにくく、歩いていてもバタンと前につんのめって転ぶことが多くなります。10 歳を過ぎた頃から神経、知能、身体的全ての面で症状が進みます。(詳しくは難病センターの [HPhttp://www.nanbyou.or.jp/entry/112](http://www.nanbyou.or.jp/entry/112) をご覧下さい。)

- どのように診断されますか？

- 皮膚科専門医が診察し、XP が疑われる場合には種々の検査を組み合わせることで確定診断を行ないます。神戸大学医学部附属病院や大阪医科大学では遺伝子診断が可能です。XP のなかでもどのタイプかという事と同じタイプのなかでもどのような遺伝子異常かという事で症状が異なってきます。早期に診断を確立して、必要な遮光を行ない、神経症状の進行に対応する事が大事です。

紫外線のことを知ろう

太陽光線のうち地球上に届くのは300nm以上の紫外線、可視光線、赤外線です。地球上に届く紫外線のうち、320nmから400nmの紫外線をUVAと呼び、それより波長の短いものをUVBと呼んでいます。それはUVAとUVBで皮膚に生じる生物学的な反応が異なることから分類されました。子供では、皮膚が薄いので紫外線が深くまで到達し易いうえに、戸外活動が盛んで、一生のうちに浴びる全紫外線量の大部分は18歳までに浴びるといわれます。こどものうちから太陽と上手につきあう術を学ぶことが重要です。

紫外線によって皮膚の反応

紫外線に当たった後起こる反応としてもっとも身近なものは日光皮膚炎(日焼け)です。紫外線照射数時間後から12-24時間で最強に達して数日で消退します。一度に激しい日焼けをすると、水ぶくれができ、肩、背中に、光線性花弁状色素斑と呼ばれるたくさんのしみができることがあります。

XPの患者さんでは、この日焼けの反応は、普通のひととは異なり、非常に少ない日光暴露で、反応が生じてしまうこと、さらに、日焼けの出方が、健常者では日に当たった翌日が最も日焼けがひどいのですが、XPの患者さんでは日焼け後3日目か4日目がピークとなります。ですので、日焼けして、結構焼けてしまったな〜と思っていると、翌日はもっとひどく、翌々日はさらにひどくなります。XPでは生まれて初めての日光浴やお宮参りの際などで、尋常とは思われない様な“激しい日焼け”をきたし、日焼けの回復が異様に遅いことで気づかれることが多いです。

紫外線が皮膚がんの原因となることは疫学調査、動物実験などによっても証明されています。発がんの発生機序はがん関連遺伝子にいくつかの傷が生じそれが積み重なることであると考えられています。紫外線発がんにおいても、UVによって生じるDNA(遺伝情報)の傷が主因と考えられています。幼少時期の大量の紫外線暴露が後年の皮膚がん発症の最も大きなリスクファクターであるといわれています。XPの場合にはUVによって生じるDNAの傷を修復することができないので、どんどん遺伝子の傷がたまってしまうわけです。

紫外線防御と日焼けへの対応

太陽光の障害を避けるには、遮光が原則です。複数の手段を組み合わせることで遮光します。通常の遮光に加え、遮光服の着用や窓ガラスに遮光フィルムを貼るなどします。

XPでの遮光

- 複数の手段による遮光(衣服、帽子
UVカット用眼鏡、日焼け止め)
- 基本的には日照時間内の
戸外活動は禁止
- 車への乗降時などで戸外に出る
際には遮光頭巾を着用
- 窓越しの紫外線にも注意→保育園
小学校とも連携。



治療はどうしますか？

- 残念ながら、現時点で患者さんを完全に XP から解放できるような治療法はありませんが、皮膚症状については、遮光を確実にすることで皮膚がん発症をかなり防げるようになってきました。しかし、診断が遅かった場合には診断された時点で既にそれ迄に長期に紫外線にあつたっているため、その後も次々と皮膚がんが生じてきます。できた皮膚がんは早めに見つけて、大きくならないうちに切除します。歩行困難などの症状が出た場合には、整形外科で手術をしてもらったり、装具をつけて矯正をしたりすることもあります。症状によって、それに対応した治療になりますので、定期的に医師の診察を受けることが必要です。神経症状については良い治療法がないのが現状です。神経症状が何故おこるか、どうしてひどい日焼けが起きるのかといったことは未解明です。それが解明されることにより、良い治療法が見つかると思われます。現在、世界中でXPについての研究を進め、治療薬を見つける努力をしています。研究レベルでは、症状を少しでも改善できる様な治療薬候補について、細胞や動物モデルでその効果が検証されています。

皮膚がんについて

ひとくちに皮膚がんと言っても、いろいろな種類があり、がんの種類によって治療方法が異なることがあります。どのがんにも共通して言えるのは、早期発見、早期治療することが重要で、治療の基本は手術治療で取り残しをしないようにしっかりと切除をします。代表的な皮膚がんについて説明します。

基底細胞癌

皮膚がんの中で最も多いがんです。顔面などの日光に当たりやすい場所に多く発生し、黒いしこり(結節)や傷(潰瘍)、出血、かさぶた(痂皮)などの症状があります。

日光角化症

厳密には皮膚がんの手前(前がん病変)ですが、放置すると有棘細胞癌に進行してしまいます。名前の通り日光に当たりやすい場所(顔、耳、手など)に、がさがさとした(角化)病変を生じます。がさがさした赤いシミのように見えることもあります。

有棘細胞癌

二番目に多い皮膚がんです。厚いかさぶたをつけたようなしこり(結節)になったり、傷(潰瘍)、出血をとまなうしこりを作ったりします。浸出液がでたり痛みがでたりすることもあります。

悪性黒色腫(メラノーマ)

黒いシミのような状態からはじまりますが、普通のシミよりも形がいびつで大きく、色むらがあるなどの特徴があります。進行すると周りに拡大し、分厚くなってしこり(結節)を作ります。

皮膚がんの診断について

皮膚がんは問診や診察(視診、触診など)、検査を組み合わせで診断します。検査として、ダーモスコピーという器具を用いた強い光を当てながら拡大鏡で観察する方法を行います。これらの方法で診断できることもありますが、診断の確定には局所麻酔をしてできものから一部組織を採取する皮膚病理組織検査が必要になることが多いです。

皮膚がんの治療について

基本的には手術が原則になりますが、日光角化症のような前がん病変の場合は外用治療や液体窒素による冷凍凝固治療も行われることがあります。基底細胞癌は転移することはほとんどありませ

んが、有棘細胞癌や悪性黒色腫は転移することがあり、できものの切除とともにリンパ節を摘出することがあります。

XP の方の皮膚がんについて

日光が当たりやすい場所に皮膚がんができやすくなるので、顔面や首、手、男性の方では耳などにできものが無いか注意する必要があります。しこりができてきた、がさがさが強くなった、傷ができた、血や浸出液が出る、シミが大きくなった、盛り上がってきた、等の変化があれば担当医師にご相談ください。

皮膚がんは進行すれば転移することもあるので注意が必要ですが、早期であればその危険性はほとんど無いことも分かっています。つまりいかに早く発見するかが重要になります。がんとしてはっきり見えてくるよりも前に、疑いのある段階で診断と治療を兼ねて切除してしまうことも選択肢です。一度皮膚がんが出てしまった方は他の場所にも皮膚がんが出てくる可能性がありますので、より注意が必要です。

行政による支援

色素性乾皮症(XP)は、小児慢性特定疾病対策事業と難治性疾患克服研究事の対象となっております。また、2015年に「難病の患者に対する医療等に関する法律(難病法)」が施行されたことにより、医療費の助成を受けられるようになりました。心身の障害程度によって障害者手帳(療育手帳、身体障害者手帳)も交付の対象ともなりますが、障害者手帳の対象となるのは原則として症状が固定、またはそれに近い状況に限られ、症状が変化している状態では認定が難しい場合があります。2013年に制定された障害者総合支援法にて難病を有する方もこの制度の助成対象となったので、障害者手帳がないXPの方も福祉サービスを受けられるようになっていました。また、光線過敏があることに配慮し、駐車禁止除外指定車標章の申請もXPの方は可能となっています。このような公的な支援以外にも、難病を支えるNPO法人や患者連絡会などからのサポートを受けることができます。

【国による支援・助成】

■小児慢性特定疾病対策事業

XPは小児慢性特定疾病対策事業(以下、小慢)の対象疾患です。原則として18歳未満の方が対象となります(必要と認められた場合は20歳未満まで延長可能です)。負担額は世帯の収入に応じて負担の上限が決められますが、上限を超える分は控除されます。ただし、難病に関連しない疾

患の医療費については、助成の対象外となります。医療費の給付以外に、

■ 指定難病患者への医療費助成制度

現在、国の定める指定難病には 333 の疾病が認定されており、一定の重症度を満たせば、医療費の助成が受けられるようになっています。申請には難病指定医が発行した診断書（臨床調査個人票）と申請書を揃えて都道府県（または中核市）の担当窓口申請します。申請から医療受給者証の交付まで約3か月程度かかりますが、その間に指定医療機関においてかかった医療費は払戻し請求をすることができます。月額医療費の自己負担額は利用者の年収に応じて上限が決まるのは小慢制度と同様です。有効期間は1年で、毎年更新手続きが必要です。医療費の給付を受けることができるのは、原則として指定医療機関（都道府県・指定都市から指定を受けた病院・診療所、薬局、訪問看護ステーション）で行われた医療に限られます。

【障害者手帳】

障害者手帳は、身体障害者手帳、療育手帳、精神障害者保健福祉手帳の3種の手帳を総称した一般的な呼称です。障害者手帳により受けられるサービスは自治体、障害の程度によって異なりますが、いずれの手帳も共通して、障害者総合支援法に基づく障害福祉サービス、医療費の減免のほか、税制や生活面での優遇措置が受けられます。XPの方も心身の状態に応じて、身体障害者手帳、療育手帳が交付されます。

身体障害者手帳は疾患に対してではなく、身体機能の障害度を基準に交付が決まり、視覚、聴覚、平衡機能、音声・言語・咀嚼機能、肢体不自由、心臓・じん臓・呼吸器・ぼうこう又は直腸・小腸・肝臓・免疫機能に障害のある方が対象となります。障害の程度により1級から6級までの等級の区分があります。身体障害者手帳は、その障害が固定している、または永続すること前提とした制度ですので、障害の原因となる疾病を発病して間もない時期や乳幼児期では判断が難しく、重度でも障害が永続しないと考えられる場合については、認定の対象とならないことがあります。

療育手帳は、児童相談所又は知的障害者更生相談所において、知的障害があると判定された方に交付される手帳です。療育手帳を交付された方は、障害者総合支援法に基づく障害福祉サービスや、各自治体や民間事業者が提供するサービスを受けることができます。

■ 障害福祉サービス(障害者総合支援法)

障害福祉サービス(介護給付、訓練等給付、自立支援医療、補装具)は従来、障害者手帳をもつ身体に障害のある方(身体障害者手帳の交付を受けておられる方)、知的障害のある方、身体障害または知的障害のある児童、精神障害(発達障害を含む)が対象となっていました。2013年の

障害者総合支援法の施行により、障害者手帳を持たない難病患者等で一定の障害のある方も対象となりました。これにより、現在は XP で一定の重症度のある方については同法に基づく福祉サービスの利用対象となっています。障害の程度や区分に応じて受けられるサービスの種類や量は変わります。サービスを利用した場合、利用者は1割の自己負担となりますが、利用者の所得に応じて負担上限が決められており、負担が重くなりすぎないようにしています。

■ 日常生活用具給付事業

市町村が行う地域生活支援事業の一つで日常生活用具を必要とする障害者、障害児、難病患者が対象になります。費用は市町村と国が50%ずつ分担しますが、申請は市町村に行います。XPの方には紫外線カットクリーム、歩行支援用具、車椅子、褥瘡予防用の特殊マット等の購入費用の助成があります。

■ 駐車禁止除外指定車標章の交付

色素性乾皮症の方も、身体障害者手帳を交付された方と同様に、駐車禁止除外指定車標章を申請できます。この標章を車内に掲示することで、道路標識で指定した駐車禁止区間および時間制限駐車区間(パーキング・チケット、パーキング・メーターが設置された場所)に駐車することができます。

【NPO 法人・民間支援団体】

■ NPO 難病の子ども支援全国ネットワーク

難病の子どもとその家族を支えて活動している団体です。難病や慢性疾病・障害のある子どもに関する相談、サマーキャンプなどでの交流、シンポジウムやセミナーの企画、機関誌の発行などの啓発活動を行っています。電話での相談も受け付けています。

■ 全国色素性乾皮症(XP)連絡会 (HP: www.xp-japan.net)

全国 XP 連絡会は、「XPふれっくるの会」(大阪)、「XPつくしんぼの会」(神戸)、「XPひまわりの会」(東京)の3つの家族会が、2004年に開催された日本で初めての色素性乾皮症シンポジウム(東京都神経研究所主催)を機に「全国色素性乾皮症(XP)連絡会」として連携をとった活動を始めてい

ます。年に数度の勉強会や、懇親会を行い、患者をもつ親同士のつながりを深めつつ、情報交換等を行っています。XP の患者さんの社会生活上の問題点を解決するための陳情、署名活動や、啓発活動も行っています。

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Kanda F, Ueda T, Nishigori C	Neurological Symptoms in Xeroderma Pigmentosum.	Nishigori C, Sugasawa K	DNA Repair Disorders	Springer	Singapore	2019	41-47
Nishigori C, Nakano E	Epidemiological Study of Xeroderma Pigmentosum in Japan: Genotype-Phenotype Relationship.	Nishigori C, Sugasawa K	DNA Repair Disorders	Springer	Singapore	2019	59-76
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
倉持朗	Von Recklinghausen 病	渡辺晋一、古川福実	皮膚疾患最新の治療	南江堂	東京	2017	238-240
水口雅、倉持朗	神経線維腫症1型	医療情報科学研究所	病気がみえる Vol.7脳・神経第2版	メディックメディア	東京	2017	478-479
吉田雄一	母斑・母斑症 神経線維腫症1型 (Recklinghausen 病)	宮田良樹、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
水口雅	結節性硬化症	「小児内科」「小児外科」編集委員会 (共編)	小児疾患の診断治療基準, 第5版	東京医学社	東京	2018	722-723
水口雅	監修のことば	水口雅 (監修), 石崎優子 (編著)	小児期発症慢性疾患患者のための移行支援ガイド	じほう	東京	2018	I

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	日本結節性硬化症学会	東京	2019	1-29
金田眞理	Chapter6 02シロリムス（ラパマイシン）外用薬：結節性硬化症の顔面の血管線維腫に奏効？	宮地良樹	皮膚科新薬の使い方	メディカルレビュー社	東京	2017	164-166
Moriwaki S	Prenatal diagnosis of xeroderma pigmentosum group A	Nishigori C, Sugasawa K	DNA Repair Disorders	Springer	Singapore	2019	77-85
Hayashi M	Neurological disorders and challenging intervention in xeroderma pigmentosum and Cockayne syndrome	Nishigori C, Sugasawa K	DNA Repair Disorders	Springer	Singapore	2019	87-98
中野創	ポルフィリン症	古川福実, 佐伯秀久	皮膚疾患最新の治療 2019-2020	南江堂	東京	2019	154
中野創	2. その他の代謝異常症	宮地 良樹	皮膚科外来グリーンノート	中外医薬社	東京	2018	224-232
中野創	皮膚科疾患 光線過敏症	福井次矢, 高木 誠, 小室一成	今日の治療指針私はこちら治療している	医学書院	東京	2018	1234-1236

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
辻本昌理子、錦織千佳子	色素性乾皮症	Derma	257	12-19	2017
中野英司、錦織千佳子	色素性乾皮症	皮膚科の臨床	59(6)	794-800	2017
錦織千佳子	色素性乾皮症	小児科臨床	70(6)	809-817	2017

辻本昌理子、錦織千佳子	色素性乾皮症	Visual Dermatology	16(7)	698-701	2017
松井啓治、中町祐司、野口依子、岡崎葉子、正木太朗、中野英司、三枝淳、錦織千佳子	神戸大学医学部附属病院における色素性乾皮症 (XP) の遺伝学的検査について	臨床病理	66(2)	137-143	2018
Masaki T, Nakano E, Okamura K, Ono R, Sugasawa K, Lee MH, Suzuki T, Nishigori C	A case of xeroderma pigmentosum complementation group C with diverse clinical features.	Br J Dermatol	178(6)	1451-1452	2018
Tamesada Y, Nakano E, Tsujimoto M, Masaki T, Yoshida K, Niizeki H, Nishigori C	Japanese case of xeroderma pigmentosum complementation group C with a novel mutation.	J Dermatol	45(4)	e80-e81	2018
Hong WJ, Lee SE, Roh MR, Kim JE, Nishigori C	Angiosarcoma arising on the scalp in a Korean patient with xeroderma pigmentosum variant type.	Photodermatol Photoimmunol Photomed	34(5)	343-346	2018
Kunisada M, Yamano N, Hosaka C, Takemori C, Nishigori C	Inflammation Due to Voriconazole-induced Photosensitivity Enhanced Skin Phototumorigenesis in <i>Xpa</i> -knockout Mice.	Photochem Photobiol	94(5)	1077-1081	2018
Takaoka Y, Sugano A, Miura K, Nakano E, Ohta M, Nishigori C	<i>In silico</i> drug repositioning for treatment of xeroderma pigmentosum group D.	HPCI Research Report	3(2)	39-45	2018
Nakano E, Takeuchi S, Ono R, Tsujimoto M, Masaki T, Nishigori C	Xeroderma Pigmentosum Diagnosis Using a Flow Cytometry-Based Nucleotide Excision Repair Assay.	J Invest Dermatol	138(2)	467-470	2018
錦織千佳子	遺伝子診断の臨床的意義と倫理	2018年度日本皮膚科学会研修講習会テキスト-選択(夏)-遺伝性皮膚疾患		18-21	2018
松井啓治、中町祐司、野口依子、岡崎葉子、正木太朗、中野英司、三枝淳、錦織千佳子	神戸大学医学部附属病院における色素性乾皮症 (XP) の遺伝学的検査について	臨床病理	66(2)	137-143	2018

Hida T, Okura M, Kobayashi K, Yamashita T, <u>Nishigori C</u> , Uhara H	Xeroderma pigmentosum group D: Report of a novel combination of <i>ERCC2</i> variations and its phenotype.	J Dermatol	46(3)	e81-e82	2019
<u>Nishigori C</u> , Nakano E, Masaki T, <u>Ono R</u> , Takeuchi S, Tsujimoto M, <u>Ueda T</u>	Characteristics of Xeroderma Pigmentosum in Japan: Lessons From Two Clinical Surveys and Measures for Patient Care.	Photochem Photobiol	95(1)	140-153	2019
Masaki T, Tsujimoto M, Kitazawa R, <u>Nakano E</u> , Funasaka Y, Ichihashi M, Kitazawa S, Kakita A, Kanda F, <u>Nishigori C</u>	Autopsy findings and clinical features of a mild-type xeroderma pigmentosum complementation group A sibs: 40 years of follow-up.	JAAD Case Rep	5(3)	205-208	2019
<u>錦織千佳子</u>	色素性乾皮症	BRAIN and NERVE	71(4)	394-399	2019
<u>錦織千佳子</u>	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
<u>錦織千佳子</u>	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, <u>Suka M</u> , <u>Nishigori C</u> , 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
<u>錦織千佳子</u>	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, <u>Nishigori C</u>	Long-term effects of 222 nm ultraviolet radiation C sterilizing lamps on mice susceptible to ultraviolet radiation.	Photomed Photobiol		Epub ahead of print	2020
<u>倉持朗</u>	Down症候群(21 Trisomy型)を合併し、4歳時に膿皮症を発症した神経線維腫症1型(NF1)女児の1症例	日本レックリングハウゼン病学会雑誌	8(1)	30-35	2017

倉持朗	神経線維腫症1型（レックリングハウゼン病）	小児科	58(10)	1177-1194	2017
古村南夫	しみ、それともあざ？	日臨皮会誌	35(1)	16-19	2018
古村南夫	小児のカフェオレ斑、雀卵斑に対するレーザー治療は有用か？	日小皮会誌	38(1)	47	2019
Koga M, <u>Yoshida Y</u> , <u>Imafuku S</u>	Prevalence of obesity in Japanese individuals with neurofibromatosis 1.	Fukuoka Acta Med	108(4)	139-144	2017
Ehara Y, Yamamoto O, Kosaki K, <u>Yoshida Y</u>	Clinical severity in Japanese patients with neurofibromatosis 1 based on DNB classification.	J Dermatol	44(11)	1262-1267	2017
Ehara Y, Yamamoto O, Kosaki K, <u>Yoshida Y</u>	Natural course and characteristics of cutaneous neurofibromas in neurofibromatosis 1.	J Dermatol	45(1)	53-57	2018
Koga M, <u>Yoshida Y</u> , <u>Imafuku S</u>	Clinical characteristics of the halo phenomenon in infants with neurofibromatosis 1: A case series.	Acta Derm Venereol	98(1)	153-154	2018
神経線維腫症1型ガイドライン改定委員会：吉田雄一、倉持朗、太田有史、古村南夫、今福信二、松尾宗明、筑田博隆、舟崎裕記、齋藤清、佐谷秀行、錦織千佳子	神経線維腫症1型（レックリングハウゼン病）診療ガイドライン2018	日皮会誌	128(1)	17-34	2018
<u>Yoshida Y</u> , Ehara Y, Kosaki K, Yamamoto O	Large number of cutaneous neurofibromas beyond age-appropriate incidence in a patient with a large deletion of <i>NF1</i> .	J Dermatol	45(3)	363-364	2018
<u>Yoshida Y</u> , Ehara Y, Noma H, Yamamoto O	Simple method for estimating cutaneous neurofibromas in patients with neurofibromatosis 1.	J Dermatol	45(5)	626-627	2018
吉田雄一	[これが皮膚科診療スペシャリストの目線！診療・検査マニュアル-不変の知識と最新の情報-] 母斑，母斑症.	MB Derma	268	137-142	2018
石地豊子、小野正恵、堺則康、吉田雄一、小崎健次郎、倉持朗、貴志和生、石地尚興、新村真人、佐谷秀行	神経線維腫症1型（NF1）とレジウス症候群（LS）鑑別のための遺伝子診断に関するアンケート調査	日レ会誌	9(1)	29-33	2018

Yoshida Y, Ehara Y, Koga M, Imafuku S, Yamamoto O	Epidemiological analysis of major complications requiring medical intervention in patients with neurofibromatosis 1.	Acta Derm Venereol	98(8)	753-756	2018
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, Yoshida Y	Distribution of diffuse plexiform neurofibroma on the body surface in patients with neurofibromatosis 1.	J Dermatol	47(2)	190-192	2020
松尾宗明	神経線維腫症1型. 小児疾患の診断治療基準 第5版	小児内科	50(増刊号)	724-725	2018
松尾宗明	神経線維腫症. 小児の治療指針	小児科診療	81(増刊号)	874-875	2018
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(12)	1178-1179	2019
Funasaki H, Saito M, Mizumura KM, Hayashi H, Marumo K	Bone quality in female ballet dancers: A possible determinant of bone health.	Open J Orthop	7	284-293	2017
Itoh G, Ishii H, Kato H, Nagano Y, Hayashi H, Funasaki H	Risk assessment of the onset of Osgood-Schlatter disease using kinetic analysis of various.	PLoS ONE	13(1)	https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190503	2018
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
Koga M, Yoshida Y, Imafuku S	Prevalence of Obesity in Japanese Individuals with Neurofibromatosis 1.	Fukuoka Acta Med	108(4)	139-143	2017
古賀文二、今福信一	蒙古斑との境界部にhaloを呈した巨大カフェオレ斑の幼児例	日レ病会誌	8(1)	50-51	2017
Koga M, Yoshida Y, Imafuku S	Clinical Characteristics of the Halo Phenomenon in Infants with Neurofibromatosis 1: A Case Series.	Acta Derm Venereol	98(1)	153-154	2018

古賀文二、吉田雄一、今福信一	神経線維腫症1型 (NF1) 患者にみられるhalo現象の臨床的特徴について～症例集積研究～	日レ病会誌	10(1)	32	2019
Iwatate K, Yokoo T, Iwatate E, Ichikawa M, Sato T, Fujii M, Sakuma J, Saito K	Population characteristics and progressive disability in neurofibromatosis type 2	World Neurosurg	106	653-660	2017
Sakuma J, Fujii M, Kishida Y, Iwami K, Oda K, Iwatate K, Ichikawa M, Mudathir S. B, Sato T, Waguri S, Watanabe S, Saito K	Skull base invasive low-grade meningiomas, a distinct genetic subgroup: A microarray gene expression profile analysis	bioRxiv		doi: 10.1101/371716	2018
齋藤清	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	48特別号 (1)	139	2018
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(2)	75-82	2020
岩楯兼尚, 山田昌幸, 織田恵子, 岸田悠吾, 古川佑哉, Mudathir Bakhit, 神宮字伸哉, 市川優寛, 佐藤拓, 藤井正純, 佐久間潤, 齋藤清	福島県立医科大学におけるNF1 治療に対する取り組み	日本レクリングハウゼン病学会雑誌	8	25-27	2017
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
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
Tanaka M, Sato A, Kasai S, Hagino Y, Kotajima-Murakami H, Kashii H, Takamatsu Y, Nishito Y, Inagaki M, Mizuguchi M, Hall FS, Uhl GR, Murphy D, Sora I, Ikeda K	Brain hyperserotonemia causes autism-relevant social deficits in mice.	Molecular Autism	9	60	2018
水口雅	結節性硬化症	小児科診療	81 (Suppl)	833-835	2018

水口雅	[新しく開発された薬- 神経・発達障害]結節性硬化症・腎血管筋脂肪腫：エベロリムス	小児内科	50(10)	1567-1571	2018
水口雅	mTOR阻害薬を用いたASDの薬物治療	児童青年精神医学とその近接領域	59(4)	363-367	2018
Nguyen TQN, Doan NMT, Trinh HT, <u>Mizuguchi M</u>	Novel mutation in EFCAB7 alters expression and interaction of Ellis-van Creveld ciliary proteins.	Congenital Anomalies (Kyoto)	59(1)	49-50	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
Kondo T, Niida Y, <u>Mizuguchi M</u> , Nagasaki Y, Ueno Y, Nishimura A	Autopsy case of right ventricular rhabdomyoma in tuberous sclerosis complex.	Legal Medicine (Tokyo)	36	37-40	2019
<u>金田真理</u>	【皮膚科救急診療マニュアル】結節性硬化症	皮膚病診療	39(Suppl)	120	2017
<u>Wataya-Kaneda M</u> , Nakamura A, Tanaka M, Hayashi M, Matsumoto S, Yamamoto K, Katayama I	Efficacy and Safety of Topical Sirolimus Therapy for Facial Angiofibromas in the Tuberous Sclerosis Complex A Randomized Clinical Trial.	JAMA Dermatol	153(1)	644-650	2017
<u>Wataya-Kaneda M</u> , Uemura M, Fujita K, Hirata H, Osuga K, Kagitani-Shimono K, Nonomura N; Tuberous Sclerosis Complex Board of Osaka University Hospital.	Tuberous sclerosis complex: recent advances in manifestations and therapy.	Int J Urol	24(9)	681-691	2017
Iwanaga A, Okubo Y, Yozaki M, Koike Y, Kuwatsuka Y, Tomimura S, Yamamoto Y, Tamura H, Ikeda S, Maemura K, Tsuiki E, Kitaoka T, Endo Y, Mishima H, Yoshiura KI, Ogi T, Tanizaki H, <u>Wataya-Kaneda M</u> , Hattori T, Utani A.	Analysis of clinical symptoms and ABCC6 mutations in 76 Japanese patients with pseudoxanthoma elasticum.	J Dermatol	44(6)	644-650	2017

結節性硬化症の診断基準及び治療ガイドライン改訂委員会, <u>金田眞理</u> , <u>水口雅</u> , <u>波多野孝史</u> , <u>瀬山邦明</u> , <u>樋野興夫</u> , <u>錦織千佳子</u> , 日本皮膚科学会, 日本結節性硬化症学会, 難治性疾患等政策研究事業「神経皮膚症候群に関する診療科横断的検討による科学的根拠に基づいた診療指針の確立」班	結節性硬化症の診断基準及び治療ガイドライン- 改訂版-	日皮会誌	128(1)	1-16	2018
Fukumoto T, Iwanaga A, Fukunaga A, <u>Wataya-Kaneda M</u> , Koike Y, <u>Nishigori C</u> , Utani A	First genetic analysis of atypical phenotype of pseudoxanthoma elasticum with ocular manifestations in the absence of characteristic skin lesions.	J Eur Acad Dermatol Venereol	32(4)	e147-e149	2018
Yang F, Yang L, <u>Wataya-Kaneda M</u> , Yoshimura T, Tanemura A, Katayama I	Uncoupling of ER/mitochondrial oxidative stress in mTORC1 hyperactivation-associated skin hypopigmentation	J Invest Dermatol	138(3)	669-678	2018
Yang F, Yang L, <u>Wataya-Kaneda M</u> , Hasegawa J, Yoshimori T, Tanemura A, Tsuruta D, Katayama I	Dysregulation of autophagy in melanocytes contributes to hypopigmented macules in tuberous sclerosis complex.	J Dermatol Sci	89(2)	155-164	2018
Murakami Y, <u>Wataya-Kaneda M</u> , Kitayama K, Arase N, Murota H, Hirayasu K, Arase H, Katayama I	Heightened BRAF and BRAF pseudogene expression levels in two Japanese patients with Erdheim-Chester disease	J Cutan Immunol Allergy	1(1)	16-22	2018
<u>Wataya-Kaneda M</u> , Ohno Y, Fujita Y, Yokozeki H, Niizeki H, Ogai M, Fukai K, Nagai H, <u>Yoshida Y</u> , Hamada I, Hio T, Shimizu K, Murota H	Sirolimus Gel Treatment vs Placebo for Facial Angiofibromas in Patients With Tuberous Sclerosis Complex: A Randomized Clinical Trial.	JAMA Dermatol	154(7)	781-788	2018
Murakami Y, <u>Wataya-Kaneda M</u> , Iwatani Y, Kubota T, Nakano H, Katayama I	A novel mutation of OCRL1 in Lowe syndrome with multiple epidermal cysts	J Dermatol	45(3)	372-373	2018
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 polydom in dermal neurofibroma and surrounding dermis in von Recklinghausen's disease.	J Dermatol Sci	96(2)	73-80	2019
Yang F, Yang L, <u>Wataya-Kaneda M</u> , Teng L, Katayama I	Epilepsy in a melanocyte-lineage mTOR hyperactivation mouse model: A novel epilepsy model.	PLoS One	15(1)	e0228204	2020
Terada A, Tanizaki H, Aoshima M, Tokura Y, <u>Moriwaki S</u>	Lichen planus-like keratosis emerging in a pediatric case of xeroderma pigmentosum group A	J Dermatol	44(7)	e152-e153	2017
Imafuku K, Hata H, Yanagi T, Kitamura S, Inamura-Takashima Y, Nishimura M, Kitamura S, <u>Moriwaki S</u> , Shimizu H	Multiple skin cancers in patients with mycosis fungoides after long-term ultraviolet phototherapy.	Clin Exp Dermatol	42(5)	523-526	2017
Niida H, Matsunuma R, Horiguchi R, Uchida C, Nakazawa Y, Motegi A, Nishimoto K, Sakai S, Ohhata T, Kitagawa K, <u>Moriwaki S</u> , Nishitani H, Ui A, Ogi T, Kitagawa M	Phosphorylated HBO1 at UV irradiated sites is essential for nucleotide excision repair.	Nat Commun	8	16102	2017
<u>Moriwaki S</u> , Kanda F, <u>Hayashi M</u> , Yamashita D, Sakai Y, <u>Nishigori C</u> ; Xeroderma pigmentosum clinical practice guidelines revision committee.	Xeroderma pigmentosum clinical guideline.	J Dermatol	44(10)	1087-1096	2017
Yu A, Tanizaki H, Kokunai Y, Kaneda K, Sugimoto A, Otsuka T, Kurokawa T, <u>Moriwaki S</u>	Association between the clinical and histopathological classifications of actinic keratosis and the efficacy of topical imiquimod treatment.	J Dermatol	45(4)	496-500	2018
Calmels N, Botta E, Jia N, Fawcett H, Nardo T, Nakazawa Y, Lanzafame M, <u>Moriwaki S</u> , Sugita K, Kubota M, Obringer C, Spitz MA, Stefanini M, Laugel V, Orioli D, Ogi T, Lehmann AR	Functional and clinical relevance of novel mutations in a large cohort of patients with Cockayne syndrome.	J Med genet	55(5)	329-343	2018

Terada A, Aoshima M, Tanizaki H, Namazawa Y, Ogi T, Tokura Y, <u>Moriwaki S</u>	An adolescent case of a xeroderma pigmentosum variant confirmed by the onset of sun exposure-related skin cancer during Crohn's disease treatment.	J Cutan Immunol Allergy	1(1)	23-26	2018
Takahashi Y, Endo Y, Kusaka-Kikushima A, Nakamura S, Nakazawa Y, Ogi T, Uryu M, Tsuji G, Furue M, <u>Moriwaki S</u>	An <i>XPA</i> gene splicing mutation resulting in trace protein expression in an elderly xeroderma pigmentosum group A patient without neurological abnormalities.	Br J Dermatol	177(1)	253-257	2017
Hirakawa Y, Futaki S, Tanizaki H, Furukawa F, Maemura K, Kondo Y, <u>Moriwaki S</u>	Enhanced expression of nidogen 1 around the nest of basal cell carcinoma compared with that around squamous cell carcinoma.	Med Mol Morphol	52(2)	99-105	2019
Oneda Y, <u>Moriwaki S</u>	Ultraviolet recall reaction following ultraviolet A exposure: The first reported case	J Dermatol	46(12)	e483-e484	2019
<u>森脇真一</u>	コケイン症候群	BRAIN and NERVE	71	390-393	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, <u>Hayashi M</u> , Mizutani S, Takagi M	Long-Term Evaluation of Low-Dose Betamethasone for Ataxia Telangiectasia.	Pediatr Neurol	100	60-66	2019
Niwa T, Okazaki T, Yoneda T, Shibukawa S, Suzuki K, <u>Hayashi M</u> , Imai Y.	Characteristic phase distribution in the white matter of infants on phase difference enhanced imaging.	J Neuroradiol	45(6)	374-379	2018
Akutsu Y, Shirai K, Takei A, Goto Y, Aoyama T, Watanabe A, Imamura M, Enokizono T, Oto T, Hori T, Suzuki K, <u>Hayashi M</u> , Masumoto K, Inoue K.	A patient with peripheral demyelinating neuropathy, central dysmyelinating leukodystrophy, Waardenburg syndrome, and severe hypoganglionosis associated with a novel <i>SOX10</i> mutation.	Am J Med Genet (A)	176(5)	1195-1199	2018

林雅晴	小児神経疾患におけるメラトニン研究と治療の試み	淑徳大学看護栄養学部紀要	10	1-6	2018
渡邊肇子, 福水道郎, 林雅晴	本邦で入手できるメラトニンサプリメントの品質評価.	脳と発達	50(5)	364-366	2018
Igarashi A, Sakuma H, Hayashi M, Noto D, Miyake S, Okumura A, Shimizu T	Cytokine-induced differentiation of hematopoietic cells into microglia-like cells <i>in vitro</i> .	Clin Exp Neuroimmunol	9(2)	139-149	2018
Shimoda K, Mimaki M, Fujino S, Takeuchi M, Hino R, Uozaki H, Hayashi M, Oka A, Mizuguchi M	Brain edema with clasmatodendrosis complicating ataxia telangiectasia.	Brain Dev	39(7)	629-632	2017
Ueda T, Kanda F, Nishiyama M, Nishigori C, Toda T	Quantitative analysis of brain atrophy in patients with xeroderma pigmentosum group A carrying the founder mutation in Japan.	J Neurol Sci	381	103-106	2017
Yuan JH, Hashiguchi A, Yoshimura A, Sakai N, Takahashi MP, Ueda T, Taniguchi A, Okamoto S, Kanazawa N, Yamamoto Y, Saigoh K, Kusunoki S, Ando M, Hiramatsu Y, Okamoto Y, Takashima H	WNK1/HSN2 Founder Mutation in Patients with Hereditary Sensory and Autonomic Neuropathy: a Japanese cohort study.	Clin Genet	92(2)	659-663	2017
Endo H, Sekiguchi K, Shimada H, Ueda T, Kowada H, Kanda F, Toda T	Low signal intensity in motor cortex on susceptibility-weighted MR imaging is correlated with clinical signs of amyotrophic lateral sclerosis: a pilot study.	J Neurol	265(3)	552-561	2018
Sudo A, Chihara N, Takenaka Y, Nakamura T, Ueda T, Sekiguchi K, Toda T	Paraneoplastic NMOSD associated with EG junction adenocarcinoma expressing unprotected AQP4.	Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm	5(5)	e482	2018
Higuchi Y, Okunushi R, Hara T, Hashiguchi A, Yuan J, Yoshimura A, Murayama K, Ohtake A, Ando M, Hiramatsu Y, Ishihara S, Tanabe H, Okamoto Y, Matsuura E, Ueda T, Toda T, Yamashita S, Yamada K, Koide T, Yaguchi H, Mitsui J, Ishiura H, Yoshimura J, Doi K, Morishita S, Sato K, Nakagawa M, Yamaguchi M, Tsuji S, Takashima H	Mutations in COA7 cause spinocerebellar ataxia with axonal neuropathy.	Brain	141(6)	1622-1636	2018

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, Tokuoaka 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	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
Mizawa M, Makino T, Nakano H, Sawamura D, Shimizu T	Erythropoietic Protoporphyria in a Japanese Population.	Acta Derm Venereol	99(7)	634-639	2019
Matsui A, Akasaka E, Rokunohe D, Matsuzaki Y, Sawamura D, Nakano H	The first Japanese case of familial porphyria cutanea tarda diagnosed by a UROD mutation.	J Dermatol Sci	93(1)	65-67	2018
Yoshioka A, Fujiwara S, Kawano H, Nakano H, Taketani S, Matsui T, Katayama Y, Nishigori C	Late-onset Erythropoietic Protoporphyria Associated with Myelodysplastic Syndrome Treated with Azacitidine.	Acta Derm Venereol	98(2)	275-277	2018
Fujimori N, Komatsu M, Tanaka N, Iwaya M, Nakano H, Sugiura A, Yamazaki T, Shibata S, Iwaya Y, Muraki T, Ichikawa Y, Kimura T, Joshita S, Umemura T, Matsumoto A, Tanaka E	Cimetidine/lactulose therapy ameliorates erythropoietic protoporphyria-related liver injury.	Clin J Gastroenterol	10(5)	452-458	2017

Suzuki H, Kikuchi K, Fukuhara N, <u>Nakano H</u> , Aiba S	Case of late-onset erythropoietic protoporphyria with myelodysplastic syndrome who has homozygous IVS3-48C polymorphism in the ferrochelatase gene.	J Dermatol	44(6)	651-655	2017
Mizawa M, Makino T, Furukawa F, Torai R, <u>Nakano H</u> , Sawamura D, Shimizu T	The 6-year follow-up of a Japanese patient with silent erythropoietic protoporphyria.	JAAD Case Rep	3(3)	169-171	2017
<u>中野創</u>	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	262	33-37	2019
<u>中野創</u> , 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, <u>森脇真二</u> , <u>中野創</u>	【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
丸田志野, 宮下梓, <u>中野創</u> , 尹浩信	【小児先天性皮膚疾患】臨床例 骨髄性プロトポルフィリン症の家族例.	皮膚病診療	41(1)	17-20	2019
<u>中野創</u>	臨床所見による鑑別診断のポイント—第76回 ポルフィリン症をどのように診るか.	Clinical Derma	20(3)	7	2018
浦野聖子, 宇佐神治子, <u>中野創</u> , 戸倉新樹	【代謝異常症・沈着症】遺伝子解析により診断した多様性ポルフィリン症の1例.	皮膚科の臨床	60(9)	1345-1348	2018
<u>中野創</u>	遺伝性皮膚疾患【これが皮膚科診療スペシャリストの目線! 診断・検査マニュアル—不変の知識と最新の情報—】	Derma.	268	295-302	2018
<u>中野創</u>	X連鎖優性プロトポルフィリン症	皮膚病診療	40(2)	138-143	2018
<u>中野創</u>	【疾患別・知っておきたい皮膚科の検査とその評価法】ポルフィリン症	皮膚科の臨床	59(6)	903-908	2017
中村琢也, 井上淳, 小暮高之, 嘉数英二, 二宮匡史, 諸沢樹, 梅津輝行, 高井智, <u>中野創</u> , 下瀬川徹	肝障害を契機に遺伝子学的に診断され、肝生検で経時的な線維化の進行を確認できた骨髄性プロトポルフィリン症の1例	肝臓	58(5)	289-295	2017

Takeda TA, Sasai M, Adachi Y, Ohnishi K, Fujisawa J, Izawa S, <u>Taketani S</u>	Potential role of heme metabolism in the inducible expression of heme oxygenase-1	Biochim Biophys Acta	1861(7)	1813-1824	2017
Minegishi S, Yumura A, Miyoshi H, Negi S, <u>Taketani S</u> , Motterlini R, Foresti R, Kano K, Kitagishi H	Detection and Removal of Endogenous Carbon Monoxide by Selective and Cell-permeable Hemoprotein-model Complexes.	J Am Chem Soc	139(16)	5984-5991	2017
Lai F, Kakudo N, Morimoto N, <u>Taketani S</u> , Hara T, Ogawa T, Kusumoto K	Platelet-rich plasma enhances the proliferation of human adipose stem cells through multiple signaling pathways.	Stem Cell Res Ther	9 (1)	107	2018
Kakudo N, Morimoto N, Ogawa T, <u>Taketani S</u> , Kusumoto K	FGF-2 combined with bilayer artificial dermis composed of collagen matrix prompts generation of fat pad in subcutis of mice.	Med Mol Morphol	52(2)	73-81	2019
Mikasa T, Kugo M, Nishimura S, <u>Taketani S</u> , Ishijima S, Sagami I	Thermodynamic Characterization of the Ca ²⁺ -Dependent Interaction Between SOUL and ALG-2.	Int J Mol Sci	19(12)	pii:E3802	2018