

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患政策研究事業

神経皮膚症候群におけるアンメットニーズを満たす  
多診療科連携診療体制の確立

令和 2 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 錦織 千佳子

令和3（2021）年 5 月

# 目 次

## I. 総括研究報告

神経皮膚症候群におけるアンメットニーズを満たす多診療科連携診療体制の確立 錦織 千佳子 -----	1
--	---

## II. 分担研究報告

1. 神経線維腫症1型患者における皮膚感覚の症状に関する研究 朝比奈 昭彦、鈴木 彩子、石氏 陽三、延山 嘉眞、太田 有史 -----	9
2. 神経線維腫症1型におけるカフェオレ斑の治療法の検討 古村 南夫 -----	12
3. 神経線維腫症1型におけるEQ-5Dを用いた患者QOLの評価 吉田 雄一 -----	18
4. 結節性硬化症に伴う乳児期発症てんかんに対する新しい治療戦略に関する研究 松尾 宗明 -----	21
5. 骨病変を有する神経線維腫症1型患者のQOL調査 -第1報- 舟崎 裕記 -----	24
6. 神経線維腫症1型患者におけるびまん性神経線維腫の外科的治療の現状と問題点 に関する研究 今福 信一 -----	26
7. Sporadic MPNSTとNF1 associated MPNSTにおける治療反応性と予後に関する研究 緒方 大 -----	28
8. 神経線維腫症2型患者における治療実態に関するアンケート調査研究 原 政人 -----	29
9. 神経線維腫症II型に対する聴覚維持・再建に関する研究 藤井 正純 -----	32
10. 結節性硬化症の脳症状と診療科間連携に関する研究 水口 雅、金田 眞理、波多野 孝史 -----	33

11. シロリムス外用薬の長期投与における安全性と有効性に関する研究 金田 眞理 -----	35
12. 結節性硬化症レジストリシステムの構築に関する研究 波多野 孝史 -----	38
13. 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の 追跡調査 大越 裕人、山内 貴史、須賀 万智 -----	39
14. 色素性乾皮症の遺伝型・表現型関連に関する研究 森脇 真一 -----	52
15. 神経症状の合併症に関する医療実態調査ならびに予防的訓練法の創出 宮田 理英 -----	54
16. 色素性乾皮症の神経症状に関連したQOL評価方法の確立に関する研究 上田 健博 -----	56
17. 進行期皮膚悪性腫瘍を伴った色素性乾皮症患者について 中野 英司 -----	58
18. ポルフィリン症の遺伝子診断、ガイドライン作成に関する研究 中野 創、大門 眞 -----	60
<b>Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----</b>	<b>62</b>

## 神経皮膚症候群におけるアンメットニーズを満たす 多診療科連携診療体制の確立

研究代表者 錦織 千佳子 神戸大学大学院医学研究科 教授

### 研究要旨

神経皮膚症候群は神経と皮膚、骨・聴覚器・心臓・腎臓・呼吸器、肝臓など多臓器に病変を生ずる難病で、神経線維腫症 1 (NF1)、神経線維腫症 2 (NF2)、結節性硬化症 (TSC)、色素性乾皮症 (XP)、ポルフィリン症が含まれる。生命の危機に加え、機能的・整容上 Quality of Life (QOL) の低下も著しく、患者・家族の治療に対する要望は強い。今年度はレジストリの確立を優先させ、並行して、各疾患におけるアンメットニーズの解決に向けた検討を行った。NF1 と XP については難病プラットフォームを利用したレジストリを確立すべく、倫理委員会に申請し、登録システムのカスタマイズが終了した。TSC については学会主導でのレジストリが既に確立しているため、その登録を進めている。アンメットニーズとしては NF2 については治療法の開発を AMED とも連携して進める一方、分子標的薬が保険適応となった TSC については分子標的薬 mTOR 阻害剤の有効性と安全性を踏まえた最適な使用方法の検討を行った。患者のアンメットニーズを明らかにして、患者のおかれた状況を改善する方策を提案することを目的として、各疾患での QOL に着目した調査方法の検討や、各疾患の年齢分布や重症度合、併症に応じた QOL 調査を行った。レジストリの立ち上げは患者のアンメットニーズを把握する手段の一つとしても有用であると考えている。ポルフィリン症については、患者調査とガイドラインの策定を最優先課題と位置付けて、診療ガイドライン策定に向けてガイドライン委員会の設置や情報の統合などを行った。

### A. 研究目的

神経皮膚症候群は神経と皮膚に加えて、骨・聴覚器・心臓・腎臓・呼吸器、肝臓など多臓器に病変を生ずる難病で、神経線維腫症 1 (NF1)、神経線維腫症 2 (NF2)、結節性硬化症 (TSC)、色素性乾皮症 (XP)、ポルフィリン症が含まれる。生命の危機だけでなく、機能的・整容上 Quality of Life (QOL) の低下も著しく、患者・家族の治療に対する要望は強い。そこで、① NF1 と XP については難病プラットフォームを利用したレジストリを、TSC については学会主導でのレジストリを進めるとともに、② 各疾患の年齢分布や重症度に応じた患者の実態を調査して QOL 調査により、患者のアンメットニーズを明らかにして、患者のおかれた状態を少しでも改善する方策を提案することが本研究の全経過を通じた目的である。本年度はそのために、まず、レジストリの立ち上げとその始動を最優先に据え、各疾患での QOL に着目した調査方法の検討などを中心に行った。ポルフィリン症は患者調査とガイドラインの策定を最優先課題と位置付けた。

### 患者レジストリ：

TSC は結節硬化症学会主導で独自の患者レジストリシステムが既に立ち上げられたため、その登録を進め、本研究班としては、NF1 と XP の 2 疾患について、難病プラットフォームを利用した患者レジストリシステムを立ち上げることを R2 年度の目的とした。

### アンメットニーズ調査研究：

QOL 調査については、疾患毎にその特性に応じた QOL 調査のあり方について重症度との関連性も含めて検討する。

NF1 の QOL 調査:各臓器や各症状の QOL 調査、全般的重症度の関連など多角的に QOL 調査を実施することを目的とした（松尾、吉田）。

- NF1 患者は、身体的、精神的、社会的な側面から Quality of Life (QOL) が損なわれることが知られているが NF1 患者の QOL を皮膚の感覚的・症状飲の面から解析した（朝比奈）。
- NF1 患者の QOL を下げるカフエ・オ・レ斑のレーザー治療についての有効性について、文献調査とともに、730 nm の波長や短パルス発振などの改良がおこなわれた新規ピコ秒レ

ーザーを含めて、最適な治療介入のタイミングと治療の方法について調査、解析を行った（古村）。

- NF1 は皮膚、骨、神経系に様々な症状を合併する遺伝性の疾患で、本邦では難病に指定されており、DNB 分類で重症度 3 以上であれば医療費補助の対象となる。本研究では様々な疾患で QOL の評価に国際的に用いられている EQ-5D により、NF1 の重症度と QOL の相関関係について調査を行うこととした（吉田）。
- 骨病変を伴った NF1 患者の QOL 調査を実施する（舟崎）
- NF1 患者に発症する皮膚の神経線維腫（cNF）、神経の神経線維腫（nNF）、びまん性神経線維腫（dNF）はいずれも良性腫瘍であるが、①多発し整容面に影響を及ぼす（cNF）、②時に疼痛を伴う（nNF、dNF）、③巨大化し機能障害をきたす（nNF、dNF）、④時に悪性転化する（nNF、dNF）などから、患者の QOL を大きく低下させる。しかし確立された薬物療法はなく、外科的切除が唯一の治療法である。その外科的治療も易出血性など様々な理由で積極的に行われていない。本年度の研究目的は、神経線維腫の切除治療を行う上での実臨床の問題点を明確にし、可能であれば具体的な改善策を示すことである（今福）。
- NF1 associated malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST) は Sporadic MPNST に比べ予後が不良であるという報告と同等であるという報告が並存するため、2011 年から 2020 年までに国立がん研究センター中央病院で加療した悪性末梢神経鞘腫瘍 (MPNST) 60 例を対象とし、Sporadic MPNST と NF1 associated MPNST における治療反応性と予後の比較することを目的とした（緒方）。

## NF2

- NF2 の末梢神経腫瘍に対する外科的治療法の実態を把握し、より良い治療法を発信すること（原）。
- NF2 の多くで両側の聴神経腫瘍が発生することにより聴力の障害・喪失を来すことが大きな課題となっている。本研究では、NF2 の聴神経腫瘍に対してベバシズマブ治療の医師主導治験に参加し、聴力喪失に至っていない患者の聴力を解析し有効性を含めた聴力プロフィールについて検討することと、既に聴力喪失した例については、人工内耳・聴性脳幹インプラントによる聴覚再建の実態と長期の有効性について明らかにすることを目的とした（藤井）。
- 臨床調査個人票データを用いて NF2 患者の社会的自立を妨げる要因を分析し、臨床調査個人票データが患者レジストりに匹敵するデータとして利用可能であるかを検討することを目的とした（須賀）。

## TSC

- TSC に伴う全身諸臓器の病変・症状の治療に近年、mTOR 阻害薬が広く用いられるようになったが、その適応や投与方法について未解決の問題が残っているので、これらを解明する（水口）。
- TSC における乳児発症てんかんの予後改善のための治療戦略を検討する（松尾）
- TSC における、白斑とてんかん TANDO などの中枢神経症状の mTORC1 を介した皮膚と中枢神経における共通の病態を解明する（金田）。
- TSC は脳、肺、腎、皮膚など多臓器に過誤腫が発現し、加えててんかんや精神症状も伴う難治性疾患であるが、随伴病変の出現には年齢依存性があり、患者によって病変の組み合わせや症状の重症度は大きく異なるので、患者の多くはその時点で発現している症状や病巣に応じて複数の医療機関および診療科を受診しなければならない。そのため患者は全身状態の包括的な評価が十分に把握されないまま、不定期、非効率に検査を受け、診療ガイドラインで推奨されているような規則的なサーベイランスが行われていない現状を鑑み、日本結節性硬化症学会と連携して構築したレジストリシステムを実際に稼働させていき、全身性疾患である TSC 診療の質の向上に寄与する（波多野）。

## XP

- XP は紫外線 DNA 損傷の修復異常のため、重篤な光線過敏症状、露光部皮膚がんのハイリスクに加え、特に本邦では過半数の症例（XPA 群）（XP-A）で脳・神経症状を合併する。従って本邦では重症患者が過半数を占めるため、できるだけ早期（低年齢）での確定診断が患者の予後と患者家族の QOL 向上の観点からも必要である。これまでと同様引き続き色素性乾皮症（XP）、コケイン症候群（CS）など遺伝性光線過敏症の早期診断目的に全国から検体を受け入れ解析を進める（錦織、森脇、中野）。
- XP-A 患者では、神経症状の進行が患者 QOL と生命予後を左右する。本研究では、XP 患者において、神経症状に関連した歯科・口腔衛生分野、栄養管理、整形外科・リハビリテーション分野に加えて、これまであまり注意を払われてこなかった栄養面、心合併症における管理の困難さに着目しながら、これら合併症に関する診療ガイドラインの作成を目指す（宮田）。
- これまでは XP の神経症状に対する客観的評価を主眼とし、頭部 MRI や末梢神経伝導検査、重症度スコアなどの評価項目を確立したが、医療やケアの介入によるアウトカムにおいては、臨床症状と同等に QOL（生活の質）が重視されている。本年度は XP における QOL 評価としてどのようなものが適切なものかの

検討を文献なども含めて検証する（上田）。

- 進行期皮膚悪性腫瘍を合併した XP 患者の治療方針は確立していない。登録制度を用いて臨床的特徴、治療方針、効果や有害事象について検討し、データを蓄積する（中野）。

#### ポルフィリン症

本邦におけるポルフィリン症の診療実態を知る目的で、ポルフィリン症の遺伝子診断症例を募集し、遺伝子診断を行う。ポルフィリン症診療ガイドライン作成のために、ポルフィリン症ガイドライン作成委員会を結成し、ガイドライン作成を進める（中野・大門）。

#### 研究分担者

朝比奈明彦（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）

緒方 大（国立がん研究センター）

原 政人（愛知医科大学）

藤井正純（福島県立医科大学）

水口 雅（東京大学）

金田眞理（大阪大学）

波多野孝史（東京慈恵会医科大学）

須賀万智（東京慈恵会医科大学）

森脇真一（大阪医科大学）

宮田理英（東京北医療センター）

上田健博（神戸大学）

中野英司（神戸大学）

中野 創（弘前大学）

大門 眞（弘前大学）

## B. 研究方法

### 疾患レジストリシステムの確立：

- NF1 と XP のレジストリ：R2 年 7 月に班会議を開催し、疾患レジストリを研究班としてどのように進めるかを討議した。TSC は既に結節性硬化症学会主導で患者レジストリが進められており、NF2 も実施中の医師主導治験との関連で患者レジストリが既に進んでいたことから、本研究班としては、NF1 と XP を対象疾患として、難病プラットフォームを利用した形での疾患レジストリを行なうこととした。R2 年 10 月に NF1 と XP の 2 疾患を対象として「神経皮膚症候群のレジストリによる悉皆的調査研究」の申請を研究代表者の施設の倫理委員会に申請し、12 月に承認されたことを受け、分担者施設である鳥大、佐賀大学、大阪医科大学での倫理委員会の審査を通じた。倫理委員会への申請と並行して、各疾患に適したレジストリ項目を選定し、登録システムのカスタマイズについて EP クルーズ

と研究班の担当者とで 5 回（12/2, 12/9, 1/20, 2/3, 2/24, 3/10）Web 会議を開催した（錦織、吉田、松尾、森脇）。

- TSC のレジストリ：本システムへ参加登録を行った医師は、2021 年 2 月末時点で 96 名であった。現在、データベースへの登録が行われており、新たに参加を希望する医師に対し啓発活動を行うとともに日本結節性硬化症学会と連携してデータ集積に協力している（波多野、水口、金田）。

### NF1 の QOL 調査研究

- NF1 における感覚異常に伴う QOL 調査：本研究は東京慈恵会医科大学倫理委員会にて許可され、患者は書面にて informed consent を得た。対象は当施設を受診した 18 歳以上の NF1 患者および一般健常人を対象として、痒痒を対象とした Visual Analogue Scale (VAS)、疼痛を対象とした VAS、搔破による気持ちよさ（搔破快感）を対象とした VAS、Patient Oriented Eczema Measure (POEM)（日本語版）、5-D itch scale（日本語版）、Hospital Anxiety and Depression Scale (HAD 尺度)（日本語版）、Dermatology Life Quality Index (DLQI)（日本語版）、および、痒痒の質についての質問票（日本語版）により評価した。NF1 患者 29 名（男性 14 例、女性 15 例）、平均年齢 42.5 歳（18～71 歳）、健常コントロール 12 名（男性 8 名、女性 10 名）、平均年齢 38.2 歳（28～62 歳）でデータを取得した（朝比奈）。
- NF1 におけるカフェ・オ・レ斑の治療効果：協力医療施設でも最新の機器を導入し、発振時間の短縮や新規波長照射によるピコ秒レーザー治療の症例蓄積を試みたが、コロナ禍の非常事態宣言発令による受診控えがあった側面は否めない（古村）。
- NF1 における QOL 調査の方法に関する検証：当該施設の倫理審査で承認を得た後、EQ-5D を用いて NF1 患者の QOL 調査を開始した。調査 1 年目は単一施設のみで症例数が十分ではないため、他の班員の施設にも調査を依頼し、さらに解析をすすめる予定である（吉田）。
- NF1 に伴う骨病変についての QOL 調査の検証：外来受診した骨病変を有する NF1 患者 7 例に対して SF36 による質問票に回答を得た。これらの結果をもとに、8 つの下位尺度、3 つのコンポーネントのサマリースコアを算出し、国民標準値と比較した（舟崎）。
- NF1 に伴う神経線維腫の治療に伴う患者と医療サイドの負担の検討：びまん性神経線維腫（dNF）の治療の現状について皮膚科以外の診療科においても同様の傾向が見られるか、また dNF の腫瘍の性質についても追加検討するために研究実施施設に福岡大学形成外科および京都大学形成外科を加え、後ろ向

き研究を改めて遂行することとした。今年度は症例数、性別、平均年齢、手術回数、cNFの腫瘍数との関連などについて検討し、結果が得られ、今後も継続して研究を進めていく予定である（今福）。

- NF1におけるMPNSTの実態と予後の検討：研究計画書を院内のIRB委員会に諮り実施許可を取得した上で遂行した（緒方）。

#### NF2のQOL調査研究

- NF2に伴う脊髄末梢神経腫瘍に対する治療：実態を掴むためにアンケート作成を行い、全大学の皮膚科、整形外科、形成外科、脳神経外科医局宛に、郵送による回答とWEBによる回答を得る方法で行った。協力者によりアンケート結果をまとめ、治療法の大略をつかむことができた（原）。
- ベバシズマブの医師主導型治験に参加している患者の聴力プロフィールの検討：BeatNF2 trial（目標登録症例数60例）は、令和元年10月福島県立医科大学での第1例の組み入れから、R2年度実施を継続し、順次実施施設を拡大、令和2年度4月時点で全国9施設体制としたが、新型コロナウイルス感染症による受診控え、県外移動の困難さ、登録症例の集積状況の停滞問題に直面した。これに対して、政策研究班として、実施施設追加、プロトコル改訂、治験に関する広報活動の強化を行なった。それが功を奏して令和3年3月末現在、同意取得症例64例、うち適格例（登録症例）44例となった。今後これらの症例の聴力プロフィールの検討を進める（藤井）。
- 難病法施行以前のNF2の臨床調査個人票データをを用いて、新規登録に更新登録を連結することで、個別の患者の追跡を試みた。次年度は難病法施行以降の臨床調査個人票データを入手し、難病法施行以前のデータとの比較を行う計画である（須賀）。

#### TSCのQOL調査

- TSCに対するmTOR阻害剤の有効性と安全性の検証：結節性硬化症の病変・症状に対するmTOR阻害剤の治療効果を、脳機能障害（水口）、腎臓腫瘍（波多野）、皮膚腫瘍（金田）について書く分担者が担当した（水口、波多野、金田）。
- 乳児期発症のてんかん合併TSC症例でのエベロリムス投与の効果、免疫能への影響についての検討を行った（松尾）。

#### XPの診断とQOL調査

- XPの診断：紫外線性DNA損傷修復能の遺伝的な欠損で発症する色素性乾皮症（XP）、コケイン症候群（CS）など遺伝性光線過敏症の早期確定診断目的に、これまで同様に継続し、依頼症例について細胞学的、遺伝学的に診断を進めた（錦織、森脇、中野）。

- XPにおける心臓や嚥下に関するQOL調査：2020年夏からアンケート作成、12月に倫理審査を受け、XP患者家族会で連絡をしたうえで、1月よりアンケート郵送開始、3月初旬までにアンケートを回収し、まとめた（宮田）。
- XPにおける適切なQOL評価の検証：XPに対するQOL評価尺度として、神経症状だけでなく日常生活を総括できるような指標として複数の候補を挙げる事ができた。翌年以降にスコアリングを行う計画とした（上田）。
- XPにおける悪性腫瘍の治療に関する評価：悪性腫瘍を治療中のXP患者3例について治療の選択とその副作用、などについて検証した。放射線治療では局所制御できており目立った有害事象は無かった。化学療法では白金製剤が使用されていたが用量を10%に減量していた。免疫チェックポイント阻害薬は投与後の経過が終えた2例で奏効が確認された。（中野）。

#### ポルフィリン症の診断と診療ガイドラインの策定

令和2年度を通じて遺伝子診断症例を収集し、診断結果を分析、情報提供した。ガイドライン作成に必要な文献検索も行った（中野・大門）。

#### （倫理面への配慮）

本研究では、作成した難病プラットフォームを利用した疾患レジストリ研究については、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠して行っている。研究代表者の所属施設の倫理委員会に申請し、承認されたのち、各分担者の施設の倫理委員会でも承認を得た。

### **C. 研究結果**

#### 疾患レジストリについて：

NF1とXPの2疾患を対象に「神経皮膚症候群の悉皆的患者調査研究」を研究代表者の所属施設の倫理委員会に申請し承認された。NF1担当（松尾、吉田）とXP担当（錦織、森脇）とで協力して、EPクルーズに外注して、神経症候群の患者調査プログラムのカスタマイズを行った。全国からのレジストリが行えるようにプログラムの試作品のユーザーテストを行い、プログラムのブラッシュアップをめざしている（錦織、吉田、松尾、森脇）。

TSCのレジストリシステム Japan Tuberous Sclerosis Complex Registry to Improve Disease Management (JTSRIM)を日本結節性硬化症学会とともに構築した。そして本システムの一般運用を令和2年12月より開始した（波多野）。

#### NF1のアンメットニーズに関する研究

- NF1における感覚異常についてのQOL調査：痒痒を対象としたVAS、5-D itch scale、HADの不安・抑うつ尺度で有意にNF1患者群において高スコアを呈した。一方、痒痒の質につ

いての質問票を用いた評価では、「くすぐったい」、「ピリピリする」、「刺すような」という、情動系ではなく感覚系の痒痒感を有意に訴えた。NF1 患者において痒痒と不安感・抑うつ状態の相関が示されたことから、i) 痒痒感から不安感・抑うつ状態がもたらされる可能性、あるいは、ii) 不安感・抑うつ状態が痒痒感をもたらす可能性が示唆された。そのうえで、搔破による快感に対する VAS スコアに有意差がないことから、習慣的搔破行動が NF1 患者には比較的少ない可能性が示唆される。また、痒痒の質については、情動系ではコントロールとの有意差のみられる項目が全くない一方で、感覚系では 3 項目で有意差がみられたことから、NF1 患者では感覚系優位の痒痒感により QOL が障害されていることが明らかになった(朝比奈)。

- カフェ・オ・レ斑のレーザー治療の有効性の検証：国内のエビデンスはまだ乏しく、協力医療施設への新規ピコ秒レーザー機器導入によるエキスパートオピニオン確認でも新たな意見は得られなかった(古村)。
- EQ-5D と DNB 分類の重症度の比較：鳥取大学医学部附属病院を受診し、NF1 と診断された成人患者に対して、同意を得た上で調査を行った。対象患者は 39 名(男性 11 名, 女性 28 名, 平均年齢は 44.2 歳)であった。医療費補助の対象となる stage3 以上の患者と 2 以下の患者を比較したところ、stage3 以上の患者で QOL が低下している傾向が見られた(吉田)。
- 骨病変を NF1 患者での QOL 調査：骨病変を有する 7 例に対して Short-Form 36-Item Health Survey (SF36) を用いて調査した結果、3 つのコンポーネントのサマリースコアでは、身体的側面では低値を示したが、精神的側面、社会的側面はほぼ国民平均値であった(舟崎)。
- NF1 における神経線維腫の種類と治療に伴う医療費と患者の負担の比較：腫瘍の種類によってそれぞれの切除に対する医療費の比較を行うとともに、患者への負担も検証した。cNF 患者と dNF 患者では後者の方が術中出血量は多かったが、手術の診療報酬には有意差はつかなかった。出血リスクは患者とともに医者にも大きな負担となるので、出血リスクを軽減する方策が求められる(今福)。
- Sporadic な MPNST と NF1-に伴う MPNST の比較：MPNST 発症の年齢中央値は 37 歳で、男性 29 例、女性 31 例であった。発生部位は躯幹が 24 例と最多で、後腹膜 11 例、下肢 10 例であった。60 例中 NF1 associated MPNST が 35 例、Sporadic MPNST は 25 例であり、治療経過中に手術治療を受けたものは 57 例、放射線治療を受けたものは 25 例、薬物治療を受けたものは 29 例であった。NF1 associated MPNST、Sporadic MPNST それぞれの 5 年全生

存率は 63.3%、43.3%で(p=0.466)、両者に統計学的な有意差はみられなかった(緒方)。

## NF2 のアンメットニーズに関する研究

- NF2 治療の実態調査：アンケート調査の結果、NF2 の末梢神経腫瘍を扱っている施設においては、合併症をきたさない工夫がなされているが、診断で生検術を行っている施設もあり、生検術を行う施設と行わない施設での合併症の発生率など今後調査が可能であると考えられた(原)。
- 医師主導治験に参加した患者の聴カプロフィールの解析：AMED 班と連携し、ベバシズマブ治療の医師主導治験(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多施設共同二重盲検無作為化比較試験; BeatNF2 trial) を実施し、症例の集積・聴覚データの収集を実施した(藤井)。
- 臨床調査個人票データを用いた NF2 の就労を阻害する要因の検討：NF2 の臨床調査個人票の新規登録に更新登録を連結することで、患者の病状の経年的変化を把握できる可能性を明らかにした(須賀)。

## TSC におけるアンメットニーズ調査

- 結節性硬化症に伴う腫瘍に対する mTOR 阻害薬の効果は、最良のケースで腫瘍の著明な縮小(消失はしない)、最悪のケースでサイズ不変(増大は防げる)であった。腎臓と皮膚の腫瘍では、血管に富む腫瘍が縮小しやすく、脂肪に富む腫瘍が縮小しにくい傾向を認めた。脳機能障害に対する効果は、患者間の差がさらに大きく、てんかん発作が最良で完全消失、最悪で数倍増加した。効果の良し悪しを規定する要素は不明だった(水口)。
- Mitf-M-特異的に *Tsc2* をノックアウトし、色素細胞特異的に mTORC1 を活性化させて白斑とてんかん、行動異常を呈する、コンディショナル *TSC2* KO モデルマウスでは、メラノサイトにおいてはオートファジーの異常と ER/ミトコンドリアの酸化ストレスの異常が起こっており、其の結果メラニン産生が低下して白斑が出現することがわかっているが、本マウスの海馬の中枢神経細胞においても、色素細胞と同様に mTORC1 の活性化とオートファジーとミトコンドリアの異常が起こっており、その結果てんかんが発症する事。さらにシロリムスの投与によって前述の異常が解消されるに伴って、てんかんが軽快治癒することを示した(金田)。
- 乳児期発症 TSC 患者でのてんかん治療に関する情報収集を行った。乳幼児におけるエベロリムス治療例についての情報を収集し、乳児期発症のてんかん合併 TSC 症例でのエベロリムス投与の効果、免疫能への影響についての検討を行った(松尾)。

## XP のアンメットニーズに関する研究

XP の早期診断の支援: レジストリのシステムが完成しつつあるので、登録に備えて、従来通り、全国からの診断依頼に応えるとともに、診断が未確定の診断困難例の精査を精力的に進めている。

- 本年度は COVID-19 全国蔓延のもと、小児全体で外出の機会が減り、受診控えの影響もあり、XP を含むすべての光線過敏症（遺伝性、非遺伝性いずれも）患者の新患数が減る傾向にあり、XP 検査依頼数も若干減った。大阪医大では 2005 年以降例年 15-20 例疑い患者を解析してきたのが、今年度の紹介件数はわずか 4 例で、XP-V を 1 例確認したのみであった。神戸大では 12 例の診断を行い、A 群 3 例と D 群 1 例を診断した。一方、XP の類縁疾患である CS は光線過敏症ではなく発育障害などを主訴に例年通り 4 例の検査依頼（いずれも小児科）があり 2 例の CS (CSA、CSB 各 1 例) を確認した。さらに過去に XP と診断した症例の定期受診のキャンセルも多く、再診例も例年の 1/4 であった（錦織、森脇、中野）。
- XP における（1）嚥下に関するトレーニングはまだ定着していないので、今後も情報提供を進める。マスキング作成や食事形態の変更による経口摂取の維持が得られている患者がおり、今後、介入による経口摂取改善、ひいては QOL の向上を期待する。（2）主に 20 歳以降の年長 XP 患者において、徐脈、不整脈、心機能低下などが認められていることがわかった。徐脈に関しては、ブロックなどの不整脈から生じているのか、自律神経の問題であるのか、今後検討が必要である。また、ほとんどの患者で心電図、特に心臓超音波検査が施行されていないことがわかった。今後、年長 XP 患者における心臓定期検査を行うことを推奨し、さらにデータを集めていきたい。（3）死亡した XPA 患者においては、神経学的な解析とともに心臓や肝臓に関する解析も行っている。もう 1 名の XPA 患者に関しては、半年に 1 回のホルター心電図、心臓超音波検査を行い、経過を追っていく予定としている（宮田）。
- XP に対する評価尺度の検討: XP の神経症状だけでなく日常生活を総括できるような指標が望ましく、①保護者による代理評価として PedsQL、COOP charts など、②保護者自身の評価として WHOQOL、SF-36 などが候補として挙げられた（上田）。
- XP における悪性腫瘍の治療の最適化の検討: 悪性腫瘍を治療中の神戸大へ通院風の XP 患者を 3 例を同定し、うち 2 例は悪性黒色腫、1 例は有棘細胞癌であった。放射線治療 1 例、化学療法 1 例、免疫チェックポイント阻害薬 3 例で施行されていた。免疫チェックポイント阻害薬で治療されて経過を追っていた症例は 2 例あり、両方とも経過は良好であった（中野）。

## ポルフィリン症

- ポルフィリン症と診断された患者あるいはその家族 8 家系 12 名についてポルフィリン症の遺伝子診断を行った。これらのうち、多様性ポルフィリン症家系の無症候者は変異を保有していることが分かった。赤芽球性プロトポルフィリン症の 2 家系ではいずれも変異が同定され、うち 1 家系では無症候児 2 名が発症パターンであることが判明した。
- ポルフィリン症診療ガイドラインについては日本皮膚科学会への申請が承認され、項目は概要（背景・目的、作成手順、エビデンス収集、エビデンスレベル・推奨度の決定基準、資金・利益相反、公開法）、病態・診断・治療（概念・分類、診断、治療）、クリニカルクエストンとした（中野・大門）。

## D. 考察

レジストリについて: NF1 と XP のレジストリシステムの確立ができたので、今後は研究分担者でプログラムを指導して、使い勝手をブラッシュアップしたのちに、NF1 と XP については全国の医療機関から直接患者レジストリができるように、ユーザーを広げ、日本全体の患者登録を進め、治験などへの患者リクルートへの利用、研究者への臨床データの提供などを行っていくことに活用が可能となると考える。

NF1 の QOL 調査については、感覚異常に伴う QOL 調査の結果は、初めての試みで今後、従来と異なった観点からの疾患アプローチも可能となる可能性がある。

カフェ・オ・レ斑に対するレーザ治療は整容面からの患者ニーズが高い領域であるが、一方で東アジア人では治療が難しいことも知られているので、今後、様々な機器を駆使して最適な治療法が見つけられるよう、症例の蓄積と解析が進むことが期待される。

吉田研究分担者による、NF1 患者における重症度の評価と EQ-5D の相関の結果から、EQ05D が重症度分類に変わりうる重症度の尺度として利用できる可能性が示唆された。今後、NF1 において他の難病との同一の重症度基準を用いて認定を行うことが出来れば、難病患者の不公平感は払拭される可能性があり、医療行政にも寄与する。

骨病変を有する NF1 に対する F36 を用いた調査では、関節病変の種類、部位、重症度、年齢、さらに手術前と後によっても大きく異なることが推測されることから、今後、症例数を増やし、これらの因子の関与についても検討を進める必要があると思われる。また、将来的には重症度分類との整合性を検証した上での活用を検討する必要がある。

DNF の手術治療は、出血量が多く、手術時間も長くかかることが示されたことから、出血を抑えるためには、高価ではあるが有効な超音波凝固切開

装置を使えるようにすることが望ましく、患者の安全と治療成績の向上、入院期間の短縮という面からの医療費節減を考えると、高額ではあっても確実な止血が可能な超音波凝固切開装置を各施設で装備できるように、その装置の加算が保険承認される様に主要学会を通して働きかけることが、DNFの安全な切除を実現する道筋だと考える。

MPNSTについてはまだよくわかっていない部分が多いので、今後、MPNSTの治療成績に与える要因についてさらなる検討を行い、治療成績の向上を目指す必要があると考えた。

NF2については大学においては合併症をきたさない工夫を読み取ることができた。また、今後はNF2の症例の集積を継続し、令和3年度には、聴覚データの分析の実施するが、このデータはNF2分野において最大規模のデータとなると思われ、今後の診療指針策定のための重要な基礎データになるとともに、国際的にも重要な情報発信になることが期待される。

須賀は本年度は、NF2の臨床調査個人票をNF2の就労を阻むものについて解析を行ったが、用いたデータは、難病法以降、厚生労働省の管轄でデータベース化されており、患者レジストリに匹敵するデータとして有用な情報源になりうると思う。また、本研究により実用可能性を裏付ける根拠が得られると期待された。ただ、NF2については聴力障害という、かなり明確な症状が出るので、登録の取りこぼしがないが、患者の重症度にばらつきがあったり、症状が多彩である疾患では患者登録が必ずしも完璧ではないので、臨床個人調査票を用いた解析を行う場合は疾患の特徴も勘案する必要があると思われる。それを補完する意味で患者レジストリは今後、患者の状況を把握する強力なツールとなりうるものと期待される。

最近のTSCに対する分子標的薬の登場とその適応範囲の拡大により、結節性硬化症の皮膚・腎臓の腫瘍をmTOR阻害薬で治療する際、事前に効果の程度を予測し、治療計画を立てることが可能となった。皮膚症状と中枢神経症状の共通の病態を解明することにより、取り扱いの困難な中枢神経症状の解明や新規治療法の開発が、直接目で見ることができて、かつ実際に触れることもできる取り扱い安い皮膚症状を用いて検討することが可能となり、中枢神経症状の病態解明や治療法の開発を加速させることができる。さらに結節性硬化症で認められるてんかんや発達障害、認知障害などは結節性硬化症以外の神経変性疾患や認知症にも共通の機序があると考えられ、現時点で病態が不明あるいは有効な治療法のないこれら中枢神経疾患に対しても新規の治療法が提供できる可能性があると考えられる。

XPについては、まだ、かなり希少であるため、いまだに6歳になるまで診断されていない症例もあるので、XPの早期診断の支援をする必要性は痛感する。難病プラットフォームのXP患者登録システムは2020年度、XP症例用に改良済みであり、

2021年度から蓄積XP症例のレジストリーを早期に確立する。全国XP患者家族会とも連携して、引き続き得られる情報を入手していくことも望まれる。

有用なQOL評価尺度がまとまれば、XPの患者・家族の協力を得て、実臨床での応用が期待される。

ポルフィリン症の診断を今後も支援していく必要がある。患者集積と患者調査をもとに診療ガイドラインの策定を急ぐ。

## E. 結論

神経皮膚症候群のアンメットニーズを満たすため、各疾患における最適な治療法について探索し、現状での患者の置かれている状況の把握を目的として、ポルフィリン症を除く4疾患について、疾患レジストリの準備を整えて、今後の患者調査についての研究基盤が確立した。ポルフィリン症については、診療ガイドラインの策定に向けて作業を進めた。XPとポルフィリン症については早期診断が患者の予後の面からも重要であり、研究班としても診断の確定にも貢献した。NF1やTSCでは近年登場した分子標的薬の全身臓器への有効性が明らかになりつつあるが、罹患臓器による効果の発現にもばらつきがあり、今後、分子標的薬の有効性と安全性の解析と評価を実施し、最適な使用法の検討をする必要があることを確認した。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

- 論文発表
- 錦織千佳子：ポルフィリン（コプロポルフィリン、プロトポルフィリン、ポルホビリノゲン）。内科 125(4)増大号：776-777, 2020
- Yamano N, Kunisada M, Kaidzu S, Sugihara K, Nishiaki-Sawada A, Ohashi H, Yoshioka A, Igarashi T, Ohira A, Tanito M, Nishigori C : Long-term effects of 222 nm ultraviolet radiation C sterilizing lamps on mice susceptible to ultraviolet radiation. Photochem Photobiol 96(4) : 853-862, 2020
- Okoshi H, Yamauchi T, Suka M, Saito K, Nishigori C, Yanagisawa H : Social Independence of Patients with Neurofibromatosis Type 2 in Japan: Analysis of a National Registry of Patients Receiving Medical Expense Subsidies, 2004-2013. Neurol Med Chir 60(9) : 450-457, 2020
- Tsuji Y, Ueda T, Sekiguchi K, Nishiyama M, Kanda F, Nishigori C, Toda T, Matsumoto R :

- Progressive length-dependent polyneuropathy in xeroderma pigmentosum group A. *Muscle Nerve* 62(4): 534-540, 2020
5. Sugaya M, Funamizu K, Kono M, Okuno Y, Kondo T, Ono R, Akiyama M, Nishigori C, Sato S: Whole-exome sequencing and host cell reaction assay lead to a diagnosis of xeroderma pigmentosum group D with mild ultraviolet radiation sensitivity. *J Dermatol* 48(1):96-100, 2021
  6. Takaoka Y, Ohta M, Tateishi S, Sugano A, Nakano E, Miura K, Suzuki T, Nishigori C: In Silico Drug Repurposing by Structural Alteration after Induced Fit: Discovery of a Candidate Agent for Recovery of Nucleotide Excision Repair in Xeroderma Pigmentosum Group D Mutant (R683W). *Biomedicines* 9(3):429, 2021
  7. Yamano N, Kunisada M, Nishiaki-Sawada A, Ohashi H, Igarashi T, Nishigori C: Evaluation of Acute Reactions on Mouse Skin Irradiated with 222 and 235 nm UV-C. *Photochem Photobiol*, 2021 Jan 21[Epub ahead of print]
  2. 学会発表
  1. 榎本梨沙, 小野竜輔, 飯田裕里佳, 新川衣里子, 田井志正, 中野英司, 錦織千佳子: 巨大な有棘細胞癌を形成した XP-C 群の 1 例. 第 119 回日本皮膚科学会総会, 2020. 6
  2. Nishigori C: Melanoma in patients with xeroderma pigmentosum: melanoma and DNA repair. 第 24 回国際色素細胞学会 (IPCC2020), 2020. 6
  3. Nakano E, Ono R, Ishikawa S, Nishigori C: Melanoma in patients with xeroderma pigmentosum: Japanese nationwide survey for xeroderma pigmentosum and clinical practice at Kobe University. 第 24 回国際色素細胞学会 (IPCC2020), 2020. 6
  4. Nishigori C: Long-term effects of 222 nm ultraviolet radiation on mice susceptible to ultraviolet radiation. *American society for photobiology (Symposium (slightly expanded) from the cancelled ASP-2020)*, 2020. 7
  5. 錦織千佳子: 222nm UVC の殺菌効果と紫外線高感受性マウスへの短期および長期照射の影響. 第 3 回会員限定研究会 紫外線殺菌の現状と課題 ～アフターコロナにおけるニューノーマルを支える技術～ (UV 光源応用実証研究会), 2020. 8
  6. Tsujimoto M, Masaki T, Nishio M, Ueda T, Kowa H, Nishigori C: Does the early initiation of strict sun protection in patients with XP-A affect milder neurologic symptoms?, *European xeroderma pigmentosum Society Annual symposium*, 2020. 10
  7. Nishigori C: Mechanisms of photocarcinogenesis -update-. The 46th Annual Meeting of Taiwanese Dermatological Association, The 2nd Annual Meeting of Asian Society of Dermatopathology, The 3rd Meeting of the East Asian Vitiligo Association. 2020. 11
  8. 小野竜輔, 辻本昌理子, 苅田典夫, 上田健博, 中野英司, 菅澤薫, 錦織千佳子: 小児の色素性乾皮症 D 群の 1 例—診断から 10 年の経過—. 第 44 回日本小児皮膚科学会学術大会. 2021. 1
  9. 中野英司, 小野竜輔, 福本毅, 錦織千佳子, 石川鎮清: 色素性乾皮症の現況. 第 484 回日本皮膚科学会大阪地方会—錦織千佳子教授退官記念地方会—. 2021. 3

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

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

## 神経線維腫症1型患者における皮膚感覚の症状に関する研究

研究分担者 朝比奈昭彦（東京慈恵会医科大学皮膚科学講座）  
研究協力者 鈴木彩子，石氏陽三，延山嘉眞，太田有史（同上）

### 研究要旨

神経線維腫症 1 型患者は痒痒を訴えることが多い。本研究では、神経線維腫症 1 型患者を対象として、患者報告型アウトカムを用い、皮膚の感覚的症状について Quality of Life の観点から評価した。その結果、神経線維腫症 1 型患者は感覚系優位の痒痒感により Quality of Life が障害されていること、および、痒痒感は神経線維腫症 1 型患者にもたらされる不安感・抑うつ状態と関連があることが明らかになった。

### A. 研究目的

神経線維腫症 1 型 (NF1) 患者は、身体的、精神的、社会的な側面から Quality of Life (QOL) が損なわれることが知られている。とくに NF1 患者は痒痒を訴えることが多く、神経線維腫に浸潤する肥満細胞との関連について論じられることもある。本研究では、神経線維腫症 1 型 (NF1) 患者を対象として、患者報告型アウトカム (patient-reported outcome : PRO) を用いて、皮膚の感覚的症状について Quality of Life (QOL) の観点から解析した。

### B. 研究方法

本研究は東京慈恵会医科大学倫理委員会にて許可された（承認番号#25-210）。患者は書面にて informed consent を得た。対象は当施設を受診した 18 歳以上の NF1 患者および一般健常人を対象とした。NF1 の診断は NIH コンセンサス会議(1987) に準拠した。痒痒を対象とした Visual Analogue Scale (VAS)、疼痛を対象とした VAS、搔破による気持ちよさ(搔破快感)を対象とした VAS、Patient Oriented Eczema Measure (POEM)（日本語版）、5-D itch scale（日本語版）、Hospital Anxiety and Depression Scale (HAD 尺度)（日本語版）、Dermatology Life Quality Index (DLQI)（日本語版）、および、痒痒の質についての質問票（日本語版）により評価した。統計解析は SPSS version 22 (IBM) を用いて解析した。NF1 群とコントロール群間の定量的変数の差の検定は Mann-Whitney U 検定、定性的変数の差の検定はカイ二乗検定を用いた。P<0.05 にて統計学的有意差ありと判断した。（倫理面への配慮）

本研究は東京慈恵会医科大学倫理委員会にて

許可された（承認番号#25-210）。患者は書面にて informed consent を得た。

### C. 研究結果

NF1 患者 29 名（男性 14 例、女性 15 例）、平均年齢 42.5 歳（18~71 歳）、健常コントロール 12 名（男性 8 名、女性 10 名）、平均年齢 38.2 歳（28~62 歳）を対象とした。患者群と健常コントロール群の間で年齢、男女数差に有意差はみられなかった。

痒痒を対象とした VAS、5-D itch scale、HAD の不安・抑うつ尺度で有意に NF1 患者群において高スコアを呈した（表 1）。

痒痒と不安・抑うつとの関連を明らかにするために、痒痒を対象とした VAS と 5-D itch scale スコアを独立変数、HAD の不安・抑うつ尺度のスコアを従属変数として単回帰分析を行った結果、いずれの組み合わせにおいても有意に相関がみられた（表 2）。

一方、痒痒の質についての質問票を用いた評価では、「くすぐったい」、「ピリピリする」、「刺すような」という表現の感覚を有意に NF1 患者が訴えた（表 3）。なお DLQI はすべての質問において患者群と健常コントロール群の間で有意差がみられなかった。

### D. 考察

NF1 患者群で痒痒に対する VAS や 5-D itch scale が有意に高スコアを呈したことから、NF1 患者は痒痒で QOL が障害されていることが確認された。また、NF1 患者群で HAD の不安・抑うつ尺度が有意に高スコアを呈したことから、NF1 患者は不安感・抑うつ状態により QOL が障害されてい

ることが確認された。さらに、癢痒と不安感・抑うつ状態の相関が示されたことから、i) 癢痒感から不安感・抑うつ状態がもたらされる可能性、あるいは、ii) 不安感・抑うつ状態が癢痒感をもたらす可能性が示唆された。そのうえで、搔破による快感に対する VAS スコアに有意差がないことから、習慣的搔破行動が NF1 患者には比較的少ない可能性が示唆される。

癢痒の質について、「くすぐったい」、「ピリピリする」、「ムズムズする」、「刺すような」、「つまみたくくなるような」および「灼熱感」は感覚系、「やっかいな」、「いらいらする」、「耐えられない」および「気をもますような」は情動系に分類される。情動系ではコントロールとの有意差のみられる項目が全くない一方で、感覚系は3項目で有意差がみられた。NF1 患者では感覚系優位の癢痒感により QOL が障害されていることが明らかになった。

#### **E. 結論**

本研究で、NF1 患者は感覚系優位の癢痒感により QOL が障害されていること、および、癢痒感は NF1 患者にもたらされる不安感・抑うつ状態と関連があることが明らかにされた。

#### **F. 研究発表**

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

#### **H. 知的財産権の出願・登録状況**

なし

表 1 コントロールに対する NF1 患者の定量的 PRO

	NF1	コントロール	P 値
瘙癢 VAS	30.2 ± 26.7	11.2 ± 10.6	0.011
疼痛 VAS	19.8 ± 24.9	5.8 ± 13.4	0.063
搔破快感 VAS	29.2 ± 23.6	19.2 ± 22.2	0.194
POEM	3.2 ± 4.0	1.7 ± 2.9	0.183
5-D itch scale	9.9 ± 3.4	7.7 ± 2.2	0.040
HAD の不安尺度	6.6 ± 3.7	4.2 ± 3.6	0.043
HAD の抑うつ尺度	6.0 ± 3.9	2.9 ± 3.2	0.005

平均値 ± 標準偏差が示されている。

表 2 瘙癢と不安抑圧との関係

	HAD の不安尺度		HAD の抑うつ尺度	
瘙癢 VAS	R=0.407	P=0.006	R=0.355	P=0.018
5-D itch scale	R=0.351	P=0.018	R=0.503	P<0.001

表 3 コントロールに対する NF1 患者の瘙癢の質の評価

	NF1	コントロール	P 値
くすぐったい	9/25	1/18	0.028
ピリピリする	10/25	1/18	0.014
ムズムズする	13/24	9/18	1.000
刺すような	7/24	0/18	0.014
つまみたくなるような	7/25	4/18	0.736
灼熱感	2/25	0/18	0.502
やっかいな	5/24	3/18	1.000
いらいらする	10/27	3/18	0.188
耐えられない	4/23	0/18	0.118
気をもますような	4/24	1/18	0.371

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

神経線維腫症 1 型におけるカフェオレ斑の治療法の検討

研究分担者 古村 南夫 福岡歯科大学口腔歯学部 教授

研究要旨

ピコ秒レーザーは色素性皮膚病変の治療に応用されているが、神経線維腫症 1 型 (NF1) のカフェオレ斑治療のエビデンスは未だ十分に得られていない。NF1 を除くカフェオレ斑（扁平母斑）の分割照射比較試験では、ピコ秒レーザーの改善率はナノ秒レーザーと同等であることが最近報告された。また、ナノ秒レーザーの治療プロトコルや患者背景がアウトカムへ及ぼす影響について、アレキサンドライトレーザー治療 481 例のロジスティック回帰分析の結果も最近報告された。国内のこれまでの乳児期早期治療の推奨と異なり、早期（乳児期）に治療しても有効率は改善しないが、治療回数が多い（4-5 回以上）患者では有効率が高かった。国内の研究報告やエキスパートオピニオンを基にした NF1 のカフェオレ斑治療の私共の推奨内容を、これら最新のエビデンスも勘案してアップデートしていく必要があると考えられた。日本では臨床研究法や医療法等の一部改正法の広告規制を受けて、輸入機器であるピコ秒レーザーなど国内未承認機器の臨床研究が数年前から中断していたが、ピコ秒レーザー機器が昨年国内で相次いで薬事承認され、さらに令和 2 年度の診療報酬改定後の解釈変更で保険適用となり、日常診療でピコ秒レーザーの効果を検証できる状況になった。私共の協力医療施設でも最新の機器を導入し、発振時間の短縮や新規波長照射によるピコ秒レーザー治療の症例蓄積を目指していたが、今般のコロナ禍で協力医療機関での若年層のカフェオレ斑のレーザー治療数は減少し進捗していない。このような現在の状況についても原因を含めて考察した。

A. 研究目的

カフェオレ斑 (café-au-lait macule, CALM) は神経線維腫症 1 型 (neurofibromatosis type1, NF1) の主症候で NF1 患者の 95% にみられ、多発性 CALM は最早期からの NF1 の診断根拠となる。

多発性 CALM は NF1 の診断のために乳幼児期に皮膚科を受診時するが、治療の希望も多い。色素斑の濃さや大きさによっては、露出部で目立つ CALM に思春期以降レーザー治療を希望する場合もある。

CALM はメラニン色素の増強であるが、メラノソームとそれを含む細胞（メラノサイト、ケラチノサイトやメラノファージ）をレーザーで特異的に破砕除去する選択的光熱融解理論 (selective photothermolysis) がある。クロモフォア（メラニンなど）がレーザー波長に対し特異的吸収特性を持つことを利用し、照射時間（パルス幅）とエネルギーを適切に設定すれば、周囲への熱影響は最小限でクロモフォアを含む細胞や組織を選択的に破壊できる。周囲に熱影響を及ぼす熱緩和時間はメ

ラノソーム等では 50–100 ナノ秒となり、これ以下ならば熱傷害を最小限で治療可能なため、ナノ秒レーザーが CALM など色素斑の治療に応用できる。

CALM は人種（肌の色）の違いにより適用できるレーザー、皮膚の反応や治療後の経過と副作用が異なる。

白人では CALM は薄く目立たないため治療を必要とすることは少ない。レーザー治療後の色素沈着は生じにくく、色素脱失や色調不整も目立たないことが多い。

一方、肌の色の濃いインド人などは CALM が境界明瞭な濃い黒褐色斑となりレーザー治療が好まれる。治療後の色素沈着は目立たず、脱色素斑や色むらは永続性でもあまり問題にされない。また、メラニン量が多く、比較的 low フルエンス照射の繰り返し治療で、徐々に黒褐色斑自体は目立たなくなり、最終有効率は著効が半数程度と比較的高い。

日本人を含む極東のアジア人の CALM は濃く目立つことも多く、レーザー治療の適用となるが、治療後の一過性または持続性色素沈着や色調不整がかなり問題となる。そのため CALM に対するレーザーの有効率は著効が 10～20%程度で、再発例、不十分な淡色化例を含めても 50%前後にとどまる。

ピコ秒レーザーはナノ秒レーザーと比べて、数十分の 1 の数百ピコ程度の短パルス幅でしかもピークパワーが極めて高く、メラニン色素をより細かく破壊できるため CALM に対するより高い治療効果が期待できる。さらに、レーザーのパルス幅が小さいほど破壊時には光音響作用が増え光熱作用の発生割合が少なくなるため、周囲の熱損傷軽減が特徴である。

さらに照射時の痛みも少なく、照射後の副作用として日本人のレーザー治療で特に問題となる炎症後色素沈着や瘢痕形成も起こりにくいため、理論的に CALM のピコ秒レーザー治療では、一過性・永続的色素沈着なども問題となりにくいと考えられる。そのため、短いパルス幅でピークパワーの高い機器開発が現在のピコ秒レーザーの改良の目標となっている。

レーザー機器の性能の進歩とともに、ナノ秒、ピコ秒レーザー機器の効果の優劣などが

議論される一方で、NF1 のアンメットメディカルニーズとして、患者 QOL を低下させる CALM のレーザー治療の問題についても議論が必要である。

医療者は、治療のタイミングや年齢、治療回数、ピコ秒とナノ秒レーザーの使い分けなどにも配慮すべきであり、ハード面の改良による CALM 改善度の向上というこれまでのエビデンスに加えて、患者のニーズに十分に対応できていなかった部分の見直しや洗い出しと対応も含めて、レーザー治療プロトコルを適宜アップデートする必要があると思われる。

レーザー治療機器の益と有害事象のバランスに基づいた活用方法やレーザー治療での患者ケアを最適化するために、今回の新たなエビデンスをもとに、従来の国内での推奨内容と比較検証し問題点を考察した。

## B. 研究方法

福岡歯科大学医科歯科総合病院の協力医療施設として、医療法人ひまわり会天神皮ふ科外来に色素性皮膚疾患治療用 Fotona 社製ピコ秒レーザー「PQX ピコレーザー」（ネオジミウムヤグ (Nd:YAG) ピコ秒レーザー) (製造元: Fotona d. o. o. Ljubljana, Slovenia) を新規購入した。薬事承認は皮膚の良性色素性病変、刺青（いれずみ）の除去である。主波長は 532 nm, 1064 nm, パルス幅 350 psec, フルエンスは 532nm : 0.05～2.8 J/cm<sup>2</sup>, 1064nm : 0.05～7.6 J/cm<sup>2</sup>。スポットサイズは 3×3, 4×4, 8×8mm の正方形で、ピコ秒レーザーフラクショナル設定や、Nd:YAG の全波長では 10 Hz の低フルエンス照射にも対応できる。

本機の特長として、パルス幅の中に含まれる副パルスに比べて主パルスのピークが高く特異的な破壊力が高いことが挙げられている。

一昨年前から導入しているキャンデラ社の PicoWay レーザーについては、新規波長でしかもより短いパルス幅の治療が可能になった。

その方法は、Nd:YAG レーザーの KTP 半波長 532 nm レーザーをチタニウムドープしたサファイア結晶を入れたハンドピースを通過させ波長変換して 730 nm のレーザー励起レーザ

ー (laser - pumped laser) を照射する。これは、2020 年薬事追加承認され、532 nm の 294 ps, 1064nm の 339ps に比べて、波長 730nm では 246ps の最短のパルス幅となっており、レーザーパルス幅の短縮がピコ秒レーザーの CALM に対する有効率・改善率および有用性を確認した。

NF1 の CALM や扁平母斑に対する有用性と問題点について、協力医療施設の担当医師から治療に関する情報と意見を渉猟した。

NF1 の CALM については、ピコ秒レーザーの治療例について、治療後の色素斑の経過や Q スイッチナノ秒レーザーとの違いについて担当医師のコメントと臨床写真を匿名で供覧してもらい確認した。

CALM 治療では、特に表皮基底層のメラニンがターゲットとなるため、各機器の使用ガイドラインに準じて、安全性の担保を最優先にフルエンスの設定を行った。

有効性（率）と改善率については、色素斑の淡色化・見た目の改善（辺縁の不明瞭化）、治療回数、長期予後として再発の有無、安全性として照射時の痛み、衝撃、永続的な色素脱失の発生、炎症後色素沈着の程度と期間、予測できない反応や癬痕形成、機器・治療法の汎用性、費用等について総合的に評価した。

文献検索：

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

Pubmed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) にて、令和 3 年 3 月 31 日の時点で、検索式① picosecond[All Fields] AND ("lasers"[MeSH Terms] OR "lasers"[All Fields] OR "laser"[All Fields]) AND ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields]) AND cafe-au-lait[All Fields] AND ("2014/01/01"[PDat] : "2021/03/31"[PDat]) の条件で文献検索した。

2) 系統的レビュー (CALM の治療に用いられる Q スイッチレーザーの有用性について)

Pubmed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) に

て、令和 3 年 3 月 31 日の時点で、検索式② (Q-Switched[All Fields] AND ("laser therapy"[MeSH Terms] OR ("laser"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "laser therapy"[All Fields]) AND cafe-au-lait[All Fields]) AND ("2015/01/01"[PDat] : "2021/03/31"[PDat]) の条件で文献検索した。

抽出された文献から、昨年まで確認できなかった新たな臨床研究で比較的質の高いエビデンスとなるものを抽出し、これまでの国内でのエキスパートオピニオンとの整合性を中心に検討した。

### C. 研究結果

今回は検索式①, ②で、質の高いエビデンスと考えられた最新の 2 論文を抽出し、これまでの私共のエキスパートオピニオンや推奨内容と比較した。

ピコ秒レーザーとナノ秒レーザーの改善率を比較した前向き臨床研究、すなわち CALM の同一皮疹にナノ秒とピコ秒レーザーをランダム単盲検で分割照射し改善度などを解析した臨床研究<sup>1)</sup>が抽出された。

NF1 患者を除外した 41 例の単発性 CALM に、①755 nm アレキサンドライトピコ秒、②755 nm アレキサンドライトナノ秒、③532 nm Nd:YAG (KTP) レーザーをランダム割付して 3 分割照射、あるいは小さい CALM には②と③を 2 分割で照射した前向き比較試験となっている。

部位は 40 例が顔面、1 例が下肢で、いずれかのレーザーで皮疹が消失するまで繰り返し最大 3 回照射されている。照射後の改善率% は 4 段階 1~4 の VAS で評価した。3 回の最大数照射後は、最も VAS が大きく改善したレーザーを残りの皮疹の部分に照射し、辺縁が滑らかとギザギザ、年齢が 1 歳以下と 1 歳超、色調が明るいものと暗いもの、および男女の性別についても、改善効果が比較されている。①~③のレーザーで統計的に改善の有意差はなく、治療年齢の差、男女、色調でも統計学的有意差は認められなかった。有意差が認められたのは辺縁の形状で、ギザギザしたもののほうがすべてのレーザーで改善率が高かつ

た。これは私共が4年前に渉猟したエキスパートオピニオンにも含まれている。

ナノ秒レーザー治療の開始年齢について、1歳未満の乳児期の治療を推奨する形成外科診療ガイドライン(日本形成外科学会ほか編)も存在する。しかし、皮膚科専門医からは、確かに乳児期や女児では皮膚が薄く効果が得られる可能性は高いため、生後数か月で著効の経験例はあるが、早期治療の改善率が必ずしも高い傾向はないのではないかというエキスパートオピニオンが得られていた。

他方、ピコ秒レーザーとナノ秒レーザーの改善率、有用性の比較については、アレキサンドライトピコ秒レーザーPicoSure®によるCALM治療症例をもとにした私共の3年前のエキスパートオピニオンでは、ナノ秒レーザーを上回る効果確認できないとしていた。

また、ナノ秒レーザーの治療プロトコルや患者背景がアウトカムへ及ぼす影響について、ナノ秒Qスイッチアレキサンドライトレーザー治療481例のロジスティック回帰分析の結果も最近報告された<sup>2)</sup>。国内のこれまでの乳児期早期治療の推奨と異なり、早期(乳児期)に治療しても有効率は改善しないが、治療回数が多い(4-5回以上最大9回まで)患者では有効率が高かった。

0~7歳の471名のCALM(NF14名を含む)の小児(東洋人)にQスイッチアレキサンドライトレーザー治療を3~12か月の間隔で行い、安全性と有効性を前後臨床写真で確認した。140名(29.72%)が完全消失、124名(26.33%)が十分に改善、110名(23.35%)が改善したが、97名(20.60%)は1~9回の治療後も改善は見られなかった。治療成功率は79.41%、治療有効性はレーザーの治療回数と正の相関がみられた( $r_s = 0.26$ ,  $P < 0.0001$ )。多変量ロジスティック回帰分析では、治療回数が治療効果に影響を与えた(オッズ比, 2.130; 95%信頼区間, 1.561~2.908)。

次に、ピコ秒レーザーの新しい機器による治療の効果確認のために、新規波長とパルス幅の短いキャンデラ社ハンドピースやフォトナのピーク出力が高く総パルス幅が短い機器による、NF1のCALM治療について評価し、エキスパートオピニオン渉猟をおこなった。

その結果、年度初めには4例の治療が計画されていたが、コロナ禍によって来院予定日の延期もしくはキャンセルの希望が出たため、照射や効果確認が全例で中止となり、改善率などを評価することができなかった。

さらに、フォトナ社のレーザーについては、機器の初期異常によって規定値以上の出力の発振が見られたと判断して医師が緊急停止を繰り返した。詳細に点検したところ異常なログが見つかり、対応策としてスロベニアから再度新規で代替機を輸入することになり、2021年3月末まで使用することができなかった。

#### D. 考察

2018年に初めてキャンデラ社製ピコ秒レーザーが薬事承認後、国内の正規販売機器では、サイノシユア、キュテラ、フォトナ社の製品が2020~21年に相次いで承認された。

一方、ピコ秒レーザー治療の保険収載を日本レーザー医学会が働きかけてきたが、2020年4月の報酬改定では収載されなかったが、翌5月には同波長ならば見做しQスイッチ付きレーザーとして保険適用となった。

ピコ秒レーザーによるCALM治療とナノ秒レーザーとの改善率、有用性の比較について、アレキサンドライトピコ秒レーザーPicoSure®によるCALM治療をもとにした私共がまとめた3年前のエキスパートオピニオンでは、改善率に差はなかったが、主観的な評価で照射時痛や色素沈着・増強、ダウンタイムの少ないことがメリットとされた。ナノ秒Qスイッチレーザー後に時にみられる遷延性の毛孔一致性炎症後色素沈着も大きな問題となるが、これまでの報告でピコ秒レーザーではない様である。加えて、大型皮疹への広範囲治療や多発病変治療を無麻酔で繰り返したい場合には忍容性が高い。その一方で、高コストが複数回治療の障壁と考えられた。

一方ナノ秒レーザーについては、私共のNF1のCALMを含む扁平母斑の国内治療例の後ろ向き症例蓄積研究やNF1のナノ秒レーザー治療のエキスパートオピニオン渉猟、形成外科診療ガイドラインの扁平母斑(CALM)のレーザー治療の推奨文書などを基にCALMに対

する効果を検証してきたが、エビデンスレベルは低く、今回参照した論文のエビデンスレベルが比較的高いため、新しい研究結果を加味して推奨を一部変更すべきであると考えられた。

その要点として、ナノ秒・ピコ秒レーザー治療のいずれも、乳幼児で早期治療した方が CALM の改善率がやや向上する傾向はあるが、有意に上昇することはなく、また、ナノ秒レーザーの治療条件としては、唯一、繰り返し治療を 4-5 回行った症例のみそれ以下の症例に比べて有意に最終改善率の高い結果となったことが挙げられる。

早期開始するほど効果が高いという前提で、出来るだけ早期、しかも乳児期から開始を勧めることについては、国内からは異論もあった。

実診療の観点からみると、乳児期を過ぎた幼児期以降の CALM に初めてレーザー治療し、1-2 回目の改善効果あまり見られない場合に、「乳児期の早期治療のタイミングを逃している。遅れて照射しても残念ながら治療効果が少ない可能性がある」と説明すると、繰り返しても効果は期待できないという説を提示したことになり、一定の効果も見込める繰り返し治療してみようという動機に負のバイアスとなる可能性がある。

対応としてはエビデンスに基づいた議論をして、例え初回から数回の改善率が比較的小さくても再発がみられないものや、再発までの期間が 1 年以上の患者について、計 5 回以上繰り返し再照射することを勧めるというプロトコルが考えられる。

しかし、基本的にはレーザー治療を多数回繰り返すことは乳児から学童期の子供にとって大きなストレスとなるため、レーザー治療の比較的早期開始のタイミング自体についてもさらに検証が必要と思われた。

また、コロナ禍でレーザー自由診療の患者数を維持するために、適応外を保険診療とし、しかも子供の診療負担軽減の補助制度を悪用して廉価な CALM のピコ秒レーザー治療を始めるクリニックも出現しており、私共の治療を予定していた患者も金銭的負担の面だけを比較して他院での治療に乗り換えることもあ

りキャンセルが相次いでおり、憂慮すべき問題と考えられた。

多くの施設でピコ秒レーザーの国内薬事承認機器が導入されたが、通常自由診療での後ろ向き症例蓄積研究が可能となり倫理的な点をクリアすれば、前向き試験をはじめすることも実質的に可能となった。

症例の蓄積と解析が今後国内でも進むことが期待され、私共も協力医療施設に最新承認機器を今後も新しく導入し、エキスパートオピニオン涉猟や、個々の症例での有用性の検討などをさらに続けていく予定である。

## E. 結論

ピコ秒レーザーは、薬事承認と保険適用によって、従来の Q スイッチナノ秒レーザーと共に一般診療で利用できるようになった。新たな 730 nm の波長や短パルス発振などの改良によって、血管傷害や炎症惹起を回避できるため、照射後色素沈着や光熱作用による副反応のリスクは減少しており、より積極的な CALM のレーザー治療が期待される。

しかし、国内のエビデンスはまだ乏しく、私共の協力医療施設からのエキスパートオピニオン確認でも新たな意見は得られなかった。

中国から報告されたエビデンスレベルの高い臨床研究 2 編の報告内容を分析したところ、CALM に対するピコ秒レーザーの改善率は従来のナノ秒 Q スイッチレーザーとほぼ同じであり、照射時の痛みや炎症後色素沈着、毛孔一致性の色素の再発が少ない点などが利点と考えられ、昨年度までの私共の推奨とほぼ同様であった。

乳幼児の CALM に対する早期のレーザー治療については、国内にも改善率が上がるという意見や否定的な見解もあったが、今回の臨床研究では何れの報告でも早期治療で改善率が上がるというエビデンスは確認できなかった。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表（令和2年度）

### 1. 論文発表

1) 大慈弥裕之、山田秀和、橋本一郎、吉村浩太郎、秋田浩孝、古村南夫ほか，美容医療診療指針（令和元年度厚生労働科学特別研究事業），美容外科 42：91-139、2020

2) 古村南夫，Q21 レーザー・光線治療は痤瘡に効果があるのでしょうか，付属器疾患その疑問にお答えします！ - ニキビから巻き爪まで Q&A50 -第II章 脂腺，皮膚臨床 62：793-800，2020

### 2. 学会発表

なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## 参考文献

1) Cen Q, Gu Y, Luo L, et al. Comparative Effectiveness of 755-nm Picosecond Laser, 755- and 532-nm Nanosecond Lasers for Treatment of Cafe-au-Lait Macules (CALMs): A Randomized, Split-Lesion Clinical Trial. *Lasers Surg Med.* 53(4):435-442, 2021.

2) Zhang B, Chu Y, Xu Z, et al. Treatment of Cafe-Au-Lait Spots Using Q-Switched Alexandrite Laser: Analysis of Clinical Characteristics of 471 Children in Mainland China. *Lasers Surg Med.* 51:694-700, 2019.

## 神経線維腫症1型におけるEQ-5Dを用いた患者QOLの評価

研究分担者 吉田雄一 鳥取大学医学部感覚運動医学講座皮膚病態学分野

### 研究要旨

神経線維腫症1型 (neurofibromatosis 1: NF1) は皮膚をはじめ、骨、神経系に多彩な病変を生ずる遺伝性の疾患である。NF1 では QOL が低下していることが明らかになっているが、本邦で用いられている DNB 分類との相関関係が明らかではない。そこで今回我々は EQ-5D を用いて NF1 患者の QOL を調査し、DNB 分類との相関関係について調査を開始した。

鳥取大学医学部附属病院を受診し、NF1 と診断された 39 名の成人患者について解析を行った。患者は男性 11 名、女性 28 名、平均年齢は 44.2 歳であった。中間解析では、EQ-5D スコアと VAS スコア両者とも stage2 以下の軽症患者と stage3 以上の重症患者には有意な差が見られた (Mann-Whitney U test,  $p < 0.05$ )。

まだ、解析症例が少ないため、さらに複数施設で調査を継続し、患者 QOL と DNB 分類の相関関係について明らかにする予定である。

江原由布子（鳥取大学医学部感覚運動医学講座皮膚病態学分野）  
古賀文二、今福信一（福岡大学医学部皮膚科）

本研究は鳥取大学医学部および福岡大学医学部の倫理委員会による承認を受けた上で行なった。

### A. 研究目的

神経線維腫症1型 (NF1) はカフェ・オ・レ斑、神経線維腫という特徴的な皮膚病変のみならず、骨、眼、神経系など様々な臓器に合併症を生じる遺伝性の疾患である。NF1 患者の QOL が健常人と比較して低下していることは知られており、国際的に用いられている Riccardi の重症度スコアと skindex は相関関係がある。

本邦では NF1 は難病に指定されているが、重症度の基準として DNB 分類が用いられおり、stage3 以上は医療費の公的補助の対象となっている。しかしながら、難病ごとに異なった重症度の基準が用いられおり、不公平感があることは否めない。

そこで今回、我々は NF1 において国際的に用いられている EQ-5D を用いて患者 QOL を評価し、DNB 分類との相関関係について検討を行うこととした。

### B. 研究方法

鳥取大学医学部附属病院、福岡大学病院を受診し、NF1 と診断された成人患者 (NIH の診断基準を満たすもの) について EQ-5D を用いて患者 QOL の調査を行った。

(倫理面への配慮)

### C. 研究結果

EQ-5D-5L は 5 つの尺度と VAS を用いて患者の QOL を評価する (表 1)。今年度は鳥取大学医学部附属病院を受診した 39 名の NF1 患者に調査を行うことができた。男性 11 名、女性 28 名、平均年齢は 44.2 歳であった。中間解析では、EQ-5D-5L スコアと VAS スコア両者とも stage2 以下の軽症患者と比較して、stage3 以上の重症患者では有意な差が見られた (Mann-Whitney U test,  $p < 0.05$ )。

### D. 考察

過去の報告では NF1 患者の QOL が低下していることは明らかになっているが、患者本位の意見に基づいた QOL の評価の報告はない。

EQ-5D は 100 以上の言語バージョンが存在し、近年皮膚科領域のみならず幅広い疾患で QOL の評価に用いられるようになってきている。現在、調査を行なった症例数が少ないため、東京慈恵医大等の NF1 診療ネットワーク施設にも調査を依頼し、さらに症例数を増やした上で解析を行い、健常人との比較も行う予定である。

### E. 結論

今回の我々の検討により、EQ-5D で評価した NF1 患者の QOL は DNB 分類による重症度と相関関係がある可能性が示唆された。EQ-5D が NF1 の重

症度基準の判定に有用であることが確認できれば、将来的に他の様々な難病においても適用が拡大できるのではないかと考えられる。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Yoshida Y, Ehara Y, Yamamoto O: Melanoma in a patient with neurofibromatosis 1: A single institutional study in Japan. J Dermatol 47(8): e302-303, 2020
2. Koga M, Yoshida Y, Ehara Y, Imafuku S: Medical costs of surgical intervention for hospitalized patients with neurofibromatosis 1 in Japan. Eur J Dermatol 30(5): 618-620, 2020
3. 古賀文二, 吉田雄一, 今福信一: 神経線維腫症 1 型患者に生じるびまん性神経線維腫の治療の現状と問題点. 日皮会誌 130(12): 2551-2555, 2020
4. 吉田雄一: 特集 I 皮膚科医が知っておくべき皮膚疾患 神経線維腫症 1 型 (レックリングハウゼン病) の精神症状. 精神科 38(2): 162-166, 2021

##### 2. 学会発表

1. 吉田雄一, 江原由布子, 山元 修, 古賀文二, 今福信一, 太田有史.  
神経線維腫症 1 型における EQ-5D を用いた患者 QOL 評価の取り組み  
第 12 回日本レックリングハウゼン病学会学術大会 2 月 21 日 2021 年 Web 開催
2. 古賀文二, 吉田雄一, 江原由布子, 吉永彬子, 高木誠司, 今福信一.  
神経線維腫症 1 型患者に生じるびまん性神経線維腫の治療の現状と問題点について  
第 12 回日本レックリングハウゼン病学会学術大会 2 月 21 日 2021 年 Web 開催

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

<表 1>



各項目において、あなたの今日の健康状態を最もよく表している四角(□)1つに✓印をつけてください。

**移動の程度**

- 歩き回るのに問題はない
- 歩き回るのに少し問題がある
- 歩き回るのに中程度の問題がある
- 歩き回るのにかなり問題がある
- 歩き回ることができない

**身の回りの管理**

- 自分で身体を洗ったり着替えをするのに問題はない
- 自分で身体を洗ったり着替えをするのに少し問題がある
- 自分で身体を洗ったり着替えをするのに中程度の問題がある
- 自分で身体を洗ったり着替えをするのにかなり問題がある
- 自分で身体を洗ったり着替えをすることができない

**ふだんの活動** (例: 仕事、勉強、家事、家族・余暇活動)

- ふだんの活動を行うのに問題はない
- ふだんの活動を行うのに少し問題がある
- ふだんの活動を行うのに中程度の問題がある
- ふだんの活動を行うのにかなり問題がある
- ふだんの活動を行うことができない

**痛み / 不快感**

- 痛みや不快感はない
- 少し痛みや不快感がある
- 中程度の痛みや不快感がある
- かなりの痛みや不快感がある
- 極度の痛みや不快感がある

**不安 / ふさぎ込み**

- 不安でもふさぎ込んでもいない
- 少し不安あるいはふさぎ込んでいる
- 中程度に不安あるいはふさぎ込んでいる
- かなり不安あるいはふさぎ込んでいる
- 極度に不安あるいはふさぎ込んでいる

結節性硬化症に伴う乳児期発症てんかんに対する新しい治療戦略に関する研究

研究分担者 松尾 宗明 佐賀大学小児科教授

研究要旨

欧米においては結節性硬化症（TSC）の乳児に対して脳波異常発現段階からの早期のピガバトリン（VGB）介入による点頭てんかんの発症抑制とその後の発達の改善効果が報告されている。また、TSCの根本原因である mTOR 活性の亢進を直接抑制する薬剤であるエベロリムス（EVL）も、TSCに伴うてんかんへの有効性が証明された。乳幼児期は発達面で mTOR シグナルの関与が大きな時期であり EVL を早期に使用することにより発達予後の改善効果が期待される。

EVL は乳児期発症のてんかんに対する使用経験は乏しく、効果の検証もされていない。我々は、TSCに伴う乳児期発症のてんかん症例に対して、EVLによる早期介入を試みた。有害事象として高 TG 血症と低 IgG 血症を認めたものの、EVL の継続は可能であった。また EVL 投与前後でリンパ球サブセットに変化を認めず、リンパ球幼弱化試験でも反応の低下は認めなかった。乳児期からの EVL 使用に関しては、用量設定の問題、予防接種との関係など今後解決すべき課題があり、多施設共同研究での検討を要する。

A. 研究目的

てんかんは結節性硬化症（TSC）の最も多い症状の一つであり、80-90%の患者で発症し、そのうち60-70%が1歳未満に発症する<sup>1</sup>。TSCに伴うてんかん発作と知的発達予後は関連することが知られているが、乳児期早期に診断される TSC の点頭てんかん発症率は30-40%と高率であり、発達予後も不良で知的障害や自閉症を効率的に合併する<sup>2-5</sup>。これらの障害は生涯にわたって TSC 患者の QOL に大きく影響を与えるため、TSC の予後改善のためには乳児期発症のてんかん発作の治療法の改善が不可欠である。

近年、欧米においては結節性硬化症（TSC）の乳児に対して脳波異常発現段階からの早期のピガバトリン（VGB）介入による点頭てんかんの発症抑制とその後の発達の改善効果が報告されている<sup>6-8</sup>。また、TSCの根本原因である mTOR 活性の亢進を直接抑制する薬剤であるエベロリムス（EVL）も、TSCに伴うてんかんへの有効性が証明された。乳幼児期は発達面で mTOR シグナルの関与が大きな時期であり EVL を早期に使用することにより発達予後の改善効果が期待される。

EVL は乳児期発症のてんかんに対する使用経験は乏しく、効果の検証もされていない<sup>9-13</sup>。我々は、TSCに伴う乳児期発症のてんかん症例

に対して、EVLによる早期介入を試み、その影響について検討した。

B. 研究方法

生後2カ月で部分てんかんを発症し結節性硬化症と診断され、EVLを開始された症例について、有効性・安全性の検討を行った。

C. 研究結果

【症例】3カ月男児

【現病歴】

生後2か月より顔面全体の間代性けいれんが出現し、発作が群発したため前医に入院した。焦点性てんかんの診断でレベチラセタム（LEV）を開始されたが、発作は持続。2か所に脱色素斑があり、頭部 MRI で大脳皮質結節と上衣下結節を認めた。臨床的に結節性硬化症の診断となり、EVLを追加された上で、長期フォロー目的に当院入院となった。

【予防接種】

ヒブ:1回 肺炎球菌:1回 B型肝炎:1回 ロタ:1回

【家族歴】

叔父:小児期にてんかんの既往

【身体所見】

身長:64.0cm(+1.18SD) 体重:6605g(-0.42SD)

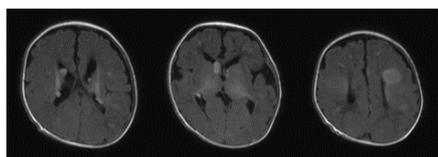
頭囲:42cm(+0.94SD)

意識清明

頭頸部 大泉門平坦 軟  
 胸部 呼吸音:清  
 心音:心雑音なし  
 腹部 平坦 軟 腸蠕動音の亢進/減弱なし  
 明らかな腫瘤の触知なし  
 皮膚 左体幹部と右大腿部内側に  
 1cm 未満の不完全脱色素斑あり

【頭部 MRI】(図 1)

図1. 頭部MRI (FLAIR)



側脳室壁に沿って上衣下結節が多数みられる。右 Monro 孔近傍に巨細胞性星細胞腫を疑う結節性病変あり。左前頭葉に皮質結節を認める。

【心エコー】両側心房に横紋筋腫あり。

【遺伝子検査】TSC2 c.1276delC, pLeu426Ter

【治療経過】

TSC に対して EVL を 0.1mg/日から内服を開始したが投与開始から 9 日目に TG 650 mg/dl まで上昇を認め、EVL による grade3 の副作用と判断し一時休薬した。その後 TG 低下を待って再度 0.1mg/日から再開したが、再開に伴い容易に TG が再上昇することが予想されたため、同時にフェノフィブラート 5mg/kg/日の内服も開始した。以降はフェノフィブラートの漸増を行いながら TG が良好にコントロールされた状態で順調に EVL を増量することができ、投薬開始から 35 日目には有効血中濃度に達した。

てんかん発作に関しては、EVL 追加後も部分発作が頻発し、LCM, PER の追加で約 1 カ月後に一旦発作は抑制された。しかしながら、その 2 週後よりスパズムが出現し、脳波にて點頭てんかんの発症が確認され、VGB での治療目的に転院した。

EVL 投与中の予防接種の可否について参考にするため、EVL 投与前後の免疫能についても評価を行った(表 1)。投与開始 2 か月後の時点で IgG の低下を認めたが、PHA, ConA によるリンパ球幼若化試験、CD3, CD4/8, CD19 は著変なかった。

不活化ワクチンについては、スケジュール通りに接種を行ったが、特に有害事象は認めなかった。ワクチン接種後の抗体価についてはまだ確認できていない。

表 1.

免疫学的検査	投与前	投与2か月後
IgG(mg/dL)	307	124
PHAによるリンパ球幼弱化試験[対照](CPM)	52400 [383]	28300 [226]
ConAによるリンパ球幼弱化試験[対照](CPM)	48700 [383]	46900 [226]
CD3 (/μL)	3687	4805
CD4/8比	3.83	5.29
CD19 (/μL)	746	1365

#### D. 考察

結節性硬化症の病態に即した治療薬として EVL が近年使用されるようになった。これまで保険適応は結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫や腎血管筋脂肪腫にとどまっていたが、2019 年より結節性硬化症という病名のみで投与が可能となった。そのため今後は発症早期での使用が予想されるが、低年齢での使用で生じる副作用については報告が少ない。また、乳幼児での用法、用量も確立されておらず、検討が必要とされている。2 歳未満の小児 TSC 患者での EVL 投与例についてまとめた報告<sup>13</sup>によると、副作用は、感染の反復が 41%と最多で、易感染性が問題にあげられている。

本症例でもみられた高 TG 血症を含む脂質異常症は易感染性について多い副作用であり、約 25%にみられていた。

TSC 患者における EVL による免疫抑制効果については、これまで検討した報告はない。TSC では、mTOR 活性が通常より高いため、免疫抑制効果が正常人に比較して出にくい可能性がある。今回の検討でも IgG の低下を認めたものの細胞性免疫能については有意な低下は認めなかった。

EVL 投与中の予防接種については、生ワクチンは基本的に禁忌とされているが、スケジュール通りに接種を行い有害事象の発現はなかったとしている報告もみられる(表 2)<sup>13</sup>。本症例では不活化ワクチンのみ接種を行い明らかな副反応の出現なく治療が継続できたが、抗体価の獲得については評価できておらず、乳幼児患者における免疫能や予防接種に関しては今後多施設での検討が望まれる。

表 2

2歳未満の結節性硬化症患者に対して エベロリムスを使用した17症例	
ワクチン接種	9例
・不活化ワクチンのみ接種	6例
・生ワクチン/不活化ワクチンともに接種	2例
・3か月間の治療中断中に 生ワクチン/不活化ワクチンともに接種	1例

## E. 結論

乳児期からの EVL 使用に関しては、用量設定の問題、予防接種との関係など今後解決すべき課題があり、多施設共同研究での検討を要する。

(参考文献)

- 1 Chu-Shore, C. J., Major, P., Camposano, S., Muzykewicz, D. & Thiele, E. A. The natural history of epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia* **51**, 1236-1241, doi:10.1111/j.1528-1167.2009.02474.x (2010).
- 2 Cusmai, R., Moavero, R., Bombardieri, R., Vigeveno, F. & Curatolo, P. Long-term neurological outcome in children with early-onset epilepsy associated with tuberous sclerosis. *Epilepsy and Behavior* **22**, 735-739, doi:10.1016/j.yebeh.2011.08.037 (2011).
- 3 Benova, B. *et al.* Early predictors of clinical and mental outcome in tuberous sclerosis complex: A prospective study. *Eur J Paediatr Neurol* **22**, 632-641, doi:10.1016/j.ejpn.2018.03.001 (2018).
- 4 Chung, C. W. T. *et al.* Early Detection of Tuberous Sclerosis Complex: An Opportunity for Improved Neurodevelopmental Outcome. *Pediatric Neurology* **76**, 20-26, doi:<https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2017.05.014> (2017).
- 5 Capal, J. K. *et al.* Influence of seizures on early development in tuberous sclerosis complex. *Epilepsy & Behavior* **70**, 245-252, doi:<https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.02.07> (2017).
- 6 Józwiak, S. *et al.* Antiepileptic treatment before the onset of seizures reduces epilepsy severity and risk of mental retardation in infants with tuberous sclerosis complex. *Eur J Paediatr Neurol* **15**, 424-431, doi:10.1016/j.ejpn.2011.03.010 (2011).
- 7 Jozwiak, S. *et al.* Preventive Antiepileptic Treatment in Tuberous Sclerosis Complex: A Long-Term, Prospective Trial. *Pediatr Neurol* **101**, 18-25, doi:10.1016/j.pediatrneurol.2019.07.008 (2019).
- 8 Curatolo, P. *et al.* Management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex:

- 9 Updated clinical recommendations. *Eur J Paediatr Neurol* **22**, 738-748, doi:10.1016/j.ejpn.2018.05.006 (2018).
- French, J. A. *et al.* Adjunctive everolimus therapy for treatment-resistant focal-onset seizures associated with tuberous sclerosis (EXIST-3): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *The Lancet* **388**, 2153-2163, doi:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31419-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31419-2) (2016).
- 10 Józwiak, S., Kotulska, K., Berkowitz, N., Brechenmacher, T. & Franz, D. N. Safety of Everolimus in Patients Younger than 3 Years of Age: Results from EXIST-1, a Randomized, Controlled Clinical Trial. *J Pediatr* **172**, 151-155.e151, doi:10.1016/j.jpeds.2016.01.027 (2016).
- 11 Samuelli, S., Dressler, A., Gröppel, G., Scholl, T. & Feucht, M. Everolimus in infants with tuberous sclerosis complex-related West syndrome: First results from a single-center prospective observational study. *Epilepsia* **59**, e142-e146, doi:10.1111/epi.14529 (2018).
- 12 Kuki, I. *et al.* Efficacy and safety of everolimus in patients younger than 12 months with congenital subependymal giant cell astrocytoma. *Brain and Development* **40**, 415-420, doi:<https://doi.org/10.1016/j.braindev.2018.01.001> (2018).
- 13 Saffari, A. *et al.* Safety and efficacy of mTOR inhibitor treatment in patients with tuberous sclerosis complex under 2 years of age – a multicenter retrospective study. *Orphanet Journal of Rare Diseases* **14**, 96, doi:10.1186/s13023-019-1077-6 (2019).

## F. 研究発表

1. 著書、総説
  1. 松尾宗明：神経皮膚症候群。今日の小児治療指針（第 17 版）水口雅他編（分担）p.685, 2020, 医学書院
  2. 松尾宗明：自閉スペクトラム症、知的発達症。今日の小児治療指針（第 17 版）水口雅他編（分担）p.708-9, 2020, 医学書院
  3. 松尾宗明：【診断・治療可能な遺伝性疾患を見逃さないために】神経疾患 神経線維腫症。小児科臨床 73 巻 5 号 p.645-8, 2020

## H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし

## 骨病変を有する神経線維腫症 1 型患者の QOL 調査 -第 1 報-

研究分担者 舟崎 裕記 東京慈恵会医科大学整形外科教授

### 研究要旨

骨病変を有する神経線維腫症 1 型患者 7 例の Quality of life (QOL) 調査を行った。評価法は、整形外科疾患に対する患者立脚型評価として相関が高い Short-Form 36-Item Health Survey (SF36) を用いた。骨病変は 7 例中 6 例が脊柱変形であった。7 例の平均値は、8 項目の下位尺度のうち社会生活機能と心の健康のみ国民平均値とほぼ同等であったが、他は低値であった。3 つのコンポーネントのサマリースコアでは、身体的側面では低値を示したが、精神的側面、社会的側面はほぼ平均値であった。

### A. 研究目的

神経線維腫症 1 型 (NF1) に伴う骨病変は脊柱変形、下腿偽関節が代表的であるが、関節病変もしばしば経験する。脊柱変形は体幹バランス、肺活量、疼痛、神経症状、下腿偽関節は支持性、下肢長差、歩容、さらに関節病変は関節安定性などに影響を及ぼし、日常生活動作 (ADL) に支障をきたす。しかし、これらの骨病変によって患者の QOL に与える影響に言及した報告はほとんどない。昨年度、著者は、整形外科疾患に対する患者立脚型評価法は SF36 と最も相関が高いことを報告した。今回は、これを用いて骨病変を有する NF1 患者の QOL 調査を行い、その途中経過を報告する。

### B. 研究方法

対象は、NF1 で、骨病変を伴う男性 2 例、女性 5 例の計 7 例であり、調査時年齢は 26~70 歳、平均 38 歳であった。骨病変は、脊柱変形が 6 例、下腿弯曲症が 1 例であり、重症度分類では stage 4 が 2 例、stage 5 が 5 例であった。手術歴は脊柱変形の 5 例にあり、うち 1 例では多数回の手術歴があった。これらの症例に対し、SF36 を用いた質問票に記入後、8 項目の下位尺度 (身体機能、日常役割機能 (身体)、身体の痛み、全体的健康感、活力、社会生活機能、日常役割機能 (精神)、心の健康)、さらに、3 つのコンポーネントサマリー (身体的側面、精神的側面、社会的側面) につき、国民標準値に基づいたスコアリング得点を算出した。

なお、本研究はヘルシンキ宣言に則り、十分な倫理的配慮のもと施行した。

### C. 研究結果

7 例における 8 つの下位尺度の平均点は、身体機能：40.7 点、日常役割機能 (身体)：42.7 点、身体の痛み：40.3 点、全体的健康感：43.4 点、活力：45.9 点、社会生活機能：51.3 点、日常役割機能 (精神)：44.6 点、心の健康：52.4 点であった。また、コンポーネントサマリーの平均点は、身体的側面：36.0 点、精神的側面：50.3 点、社会的側面：51.2 点であった。

### D. 考察

NF1 患者における骨病変は ADL に支障をきたすが、QOL にいかなる影響を及ぼすかについては未だ不明な点が多い。整形外科疾患の QOL への影響について、患者数が 50 例以上の調査を行った報告は 2 編あるが、いずれも整形外科疾患の内容についての詳細は不明であった<sup>1,2)</sup>。さらに、いずれの報告も対象年齢は 18 歳以下に限局されていること、対象に骨病変を有する患者数が少ないこと、さらに、評価法が一定していないことから、骨病変の QOL に与える影響は未だ不明である。著者は、NF1 に伴う骨、関節病変の好発部位で、患者立脚型評価法として整形外科の各専門学会で使用されている評価法と SF36 と強い相関があることを報告した<sup>3)</sup>。しかし、SF36 を用いた NF1 患者の QOL 評価を行った報告では、骨病変の関与に言及しているものはない<sup>4~6)</sup>。そこで、今回、7 例の骨病変を有する患者の QOL 調査を SF36 を用いて行った。SF36 のスコアリング点数は国民標準値に基づき、平均点が 50 点、標準偏差が 10 点に設定されている。加齢とともに平均値は下がるが、70 歳代までは大きな相違はない<sup>3)</sup>。今回の調査では、7 例の平均点をみると、8 つの下位尺度では標準

偏差を超える項目はなかったが、運動器に関わる項目、すなわち身体機能、日常役割機能（身体）、身体の痛みで点数が低かった。さらに、3つのコンポーネントサマリーでは、身体的側面が標準偏差を超える低値を示したが、ほかの精神的側面、社会的側面では平均値とほぼ同等であった。今回、対象数は少ないが、身体的側面に関する点数が低かったことは、骨病変が患者のADLのみならずQOLにも大きく影響していると考えた。一方、精神、社会的側面がほぼ平均値であったことは、今回の対象が自立通院が可能な患者であったためと推察した。しかし、QOLは、これらの骨、関節病変の種類、部位、重症度、年齢、さらに手術前と後によっても大きく異なることが推測されることから、今後、症例数を増やし、これらの因子の関与についても検討する必要がある。

#### E. 結論

骨病変を有するNF1患者7例のSF36を用いたQOLは、身体的側面では低値を示したが、精神的側面、社会的側面では国民平均値とほぼ同等であった。今後も症例数を重ねて検討する必要がある。

#### F. 文献

- 1) Wolkenstein P, et al. Impact of neurofibromatosis 1 upon quality of life in childhood: a cross-sectional study of 79 cases. *Br. J Dermat.* 160, 2008.
- 2) Saltik S, Basgl Ş S. Quality of life in children with neurofibromatosis type 1, Based on their mothers' reports. *Turkish J Psychiat.* 2013.
- 3) 福原俊一, ほか: SF-36 日本語版マニュアル (ver1.2) パブリックヘルスリサーチセンター, 東京, 2001.
- 4) Page PZ, et al. Impact of neurofibromatosis on quality of life: a cross-sectional study of 176 American cases. *Am J Med Genet A.* 140, 2006.
- 5) Kodra Y, et al. Health-related quality of life in patients with neurofibromatosis type 1. *Dermatology.* 218, 2009.
- 6) Merker VL, et al. Relationship between whole-body tumor burden, clinical phenotype, and quality of life in patients with Neurofibromatosis. *Am J Med Genet Part A.* 164, 2014.

#### G. 研究発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## 神経線維腫症1型患者におけるびまん性神経線維腫の外科的治療の現状 と問題点に関する研究

研究分担者 今福信一 福岡大学医学部皮膚科

### 研究要旨

神経線維腫症1型（NF1）患者に発現する神経線維腫（NF）には、皮膚の神経線維腫（cNF）、神経の神経線維腫（nNF）、びまん性神経線維腫に大別される。現在まで有効な薬物療法はなく、外科的切除のみが唯一の治療法である。その外科的治療も様々な問題から積極的に行われているとは言い難いのが現状である。前回の分担研究で、NFの治療を行なっている大学病院皮膚科2施設で後向き集積研究を行ない、cNF患者とdNF患者では術中出血量が明らかに後者の方が多かったにもかかわらず、得られる手術の診療報酬に有意な差がなかった、言い換えるとdNFの手術では出血量が多く、多大なる労力が強いられるが、得られる診療報酬が少ないという現状を明らかにした。今回の3カ年では、皮膚科以外に外科的治療を行なっている形成外科も研究対象施設として加え、新たにdNFの腫瘍の性質や実臨床の問題点を明確にするための研究を開始し、今年度は主に患者プロフィールを明らかにした。

### A. 研究目的

現在、DNFに対する新たな治療薬としてMEK阻害薬が期待されるが、腫瘍を縮小させるにとどまり、未だ治療の主体は外科的切除である。しかしながら本腫瘍は血流が豊富で、術中の出血量が多く、多大なる労力を要する。また部分切除を行っても再発することも稀ではなく、得られる診療報酬も少くないことから積極的に手術治療が行われているとは言い難いのが現状である。これまでに我々は、主要な皮膚科2施設で後ろ向き研究を行い、cNF患者とdNF患者ではcNF患者よりも明らかに術中出血量が多いにもかかわらず、得られる手術の診療報酬に有意な差がなかった、言い換えるとdNFの手術では出血量が多く、多大なる労力が強いられるが、得られる診療報酬が少ないという現状を明らかにした。今回の研究では、対象施設として皮膚科以外にdNFを診療する形成外科の2施設を加え、dNFの外科的切除の治療の現状と問題点、並びにdNFの腫瘍の性質について検討し明らかにする。

### B. 研究方法

2005年～2020年7月までに福岡大、鳥取大の皮膚科、形成外科および京都大学形成外科で入院し、DNFを切除したNF1患者を対象とし、後ろ向き患者集積研究を行う。調査項目は、性別、手術時の年齢、家族歴、身長、体重、腫瘍の部位、腫瘍の大きさ、麻酔法、使用した止血機器、腫瘍重量、

術中出血量、術後のドレナージの方法、再手術の有無、入院期間、ドレーンを抜去するまでの日数、残存腫瘍からの再発の有無とその期間、皮膚の神経線維腫との関連について、診療録および臨床写真、画像所見を用いて解析を行う。

（倫理面への配慮）各施設の倫理審査委員会にて本研究の承認を得た。

### C. 研究結果

本年度は、上記の項目の一部について結果を得た。症例数は46症例で男性13例、女性33例であった。初回の手術時年齢は3～71歳で、平均は31.5歳±17.4であった。家族歴は、36症例中20例で見られた。手術回数は1～8回で、平均して2.43回±2.22であった。併存するcNFの腫瘍の数は、1000個以上と非常に多い症例が、45症例中4例で見られたが、一方、10個未満の非常に少ない症例が45例中15例で見られた。なお、1例は不明であった。

### D. 考察

DNFに対して手術を行った46症例について後ろ向き集積研究を行った。女性患者が71.7%と多かった理由は不明だが、整容面での改善を期待し手術を希望していた可能性を考えた。初回手術年齢は、20代が最も多かったが、10代や60歳以上の症例も見られた。家族歴は、55%で見られ、一般的なNF1の家族歴と違いはなかった。手術回数

は、1 回が多かった。この理由については今後追跡調査予定の腫瘍の再発率と併せて次回以降に検討したい。皮膚の神経線維腫の数が極端に少ない症例にも DNF は発生しており、皮膚の神経線維腫の数と DNF の発生には関連がない様に思えた。

#### E. 結論

DNF は NF1 患者であれば cNF の個数に関わらず発生する。そして、整容面の改善を期待して手術を希望している可能性が高く、10 代から 60 代まで幅広く手術を希望している。

#### F. 健康危険情報

後向き患者集積研究であり、患者の健康を損なう危険性はない。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Koga M, Yoshida Y, Ehara Y, Imafuku S. : Medical costs of surgical intervention for hospitalized patients with neurofibromatosis 1 in Japan. Eur J Dermatol. 30(5): 618-620, 2020.

古賀文二、吉田雄一、今福信一：神経線維腫症 1 型患者に生じるびまん性神経線維腫の治療の現状と問題点. 日本皮膚科学会雑誌, 130(12): 2551-2555, 2020.

##### 2. 学会発表

古賀文二、吉田雄一、江原由布子、吉永彬子、今福信一：神経線維腫症 1 型患者に生じるびまん性神経線維腫の治療の現状と問題点について令和 2 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) 神経皮膚症候群におけるアンメットニーズを満たす多診療科連携診療体制の確立・第 2 回班会議 (Web)

吉田雄一、江原由布子 古賀文二、今福信一、太田有史：神経線維腫症 1 型における EQ-5D を用いた患者 QOL の評価 令和 2 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) 神経皮膚症候群におけるアンメットニーズを満たす多診療科連携診療体制の確立・第 2 回班会議 (Web)

川崎彩加、佐藤絵美、坂口萌、山口和記、鈴木翔太郎、高木誠司、今福信一：腫瘍内出血を来したびまん性皮膚線維腫の 1 例 第 12 回日本レックリングハウゼン病学会学術大会 (Web)

坂口萌、佐藤絵美、今福信一：好酸球増多症候群と全身のびまん性の色素沈着を伴った神経線維腫症 1 型の 1 例 第 12 回日本レックリングハウ

ゼン病学会学術大会 (Web)

古賀文二、吉田雄一、江原由布子、吉永彬子、高木誠司、今福信一：神経線維腫症 1 型患者に生じるびまん性神経線維腫の治療の現状と問題点について 第 12 回日本レックリングハウゼン病学会学術大会 (Web)

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

##### 1. 特許取得

なし。

##### 2. 実用新案登録

なし。

##### 3. その他

なし。

## Sporadic MPNSTとNF1 associated MPNSTにおける治療反応性と予後に 関する研究

研究分担者 緒方 大 国立がん研究センター中央病院皮膚腫瘍科 医員

### 研究要旨

NF1 associated malignant peripheral nerve sheath tumor(MPNST) はSporadic MPNST に比べ予後が不良であるという報告がある一方で、その予後は同等であるという報告も存在する。今回我々は2011年から2020年までに国立がん研究センター中央病院で加療した悪性末梢神経鞘腫瘍(MPNST) 60例を対象とし、Sporadic MPNSTとNF1 associated MPNSTにおける治療反応性と予後の比較を行った。

年齢中央値は37歳で、男性29例、女性31例であった。発生部位は躯幹が24例と最多で、後腹膜11例、下肢10例であった。60例中NF1 associated MPNSTが35例、Sporadic MPNSTは25例であり、治療経過中に手術治療を受けたものは57例、放射線治療を受けたものは25例、薬物治療を受けたものは29例であった。

NF1 associated MPNST、Sporadic MPNSTそれぞれの5年全生存率は63.3%、43.3%で(p=0.466)、両者に統計学的な有意差はみられなかった。

### A. 研究目的

Sporadic MPNST と NF1 associated MPNST における治療反応性と予後を比較する。

### B. 研究方法

2011年から2020年までに国立がん研究センター中央病院で加療した悪性末梢神経鞘腫瘍(MPNST) 60例を対象とし、Sporadic MPNST と NF1 associated MPNST における治療反応性と予後の比較を行う。

### C. 研究結果

体腔内発生が30%を占めていた

健診やフォローアップ中の画像検査で診断されたものが11.7%あった

腫瘍径5cm以上のものが80%で、切除縁の違いにより生存に有意差はみられなかった。

Sporadic MPNST と NF1 associated MPNST の生存に有意差はみられなかった。

化学療法により一定の奏効は得られているが、予後延長効果はみられなかった。

Sporadic MPNST と NF1 associated MPNST の間で化学療法の効果に差はなかった。

### D. 考察

NF1 associated MPNST をどのように早期診断し、治療を行うかについては今回の検討では不十分であった。

### E. 結論

NF1 associated MPNST のみを対象として、改めて検討することで治療成績に関連する因子を特定したい。

### F. 健康危険情報

### G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

2021年第12回レックリングハウゼン病学会

### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

## 神経線維腫症 2 型患者における治療実態に関するアンケート調査研究

研究分担者 原 政人 愛知医科大学脊椎脊髄センター

### 研究要旨

『神経線維腫症2型患者の脊髄・末梢神経腫瘍に対する治療指針の確立』を目的として、NF2 の治療実態を把握するために、全国の大学の皮膚科、整形外科、形成外科、脳神経外科にアンケート用紙を送付。腫瘍の性状により手術をする科が異なっている可能性があることが分かった。NF2を多くみている施設においては、摘出術の方法は類似点が多い印象である。次に、その結果をもって、今年度は、全国の病院にアンケートを行い、NF2患者の治療実態について把握する。その結果を論文・学会で報告する。

### A. 研究目的

神経線維腫症 2 型患者の脊髄・末梢神経腫瘍に対する治療指針の確立。

### B. 研究方法

アンケートを作成し、全国の大学の皮膚科、整形外科、形成外科、脳神経外科にアンケートを行った。調査用紙もしくは WEB で回答して頂いた。調査内容を以下に示す。基本的には、はい、いいえで答えていただき、自由に記載して頂く項目も設けた。

末梢神経腫瘍としては、神経線維腫、神経鞘腫、悪性末梢神経鞘腫瘍などがありますが、今回は神経線維腫症 2 型 (NF2)、孤発性、schwannomatosis の末梢神経鞘腫についてお伺いいたします。

1. 貴院において、過去 2 年間（昨年、一昨年）で末梢神経鞘腫の患者さんの受診歴はありますか。

はい                      いいえ

2. 受診された患者さんの昨年、一昨年の 2 年間での末梢神経鞘腫の内訳についてお伺いします。

・神経線維腫症 2 型 (NF2) の末梢神経鞘腫 (     ) 例

・schwannomatosis の末梢神経鞘腫 (     ) 例

・孤発性末梢神経鞘腫 (     ) 例

3. 過去 2 年間における末梢神経鞘腫の治療実績がありますか？

はい                      いいえ

4. 過去 2 年間における末梢神経鞘腫の手術についてお伺いします。

・神経線維腫症 2 型 (NF2) の末梢神経鞘腫 (     ) 例

・schwannomatosis の末梢神経鞘腫 (     ) 例

・孤発性末梢神経鞘腫 (     ) 例

5. 末梢神経鞘腫の診断をどのようにしていますか。（複数回答可）

MRI                      CT                      超音波エコー  
生検術

6. 末梢神経鞘腫の治療方針はどうしていますか。

痛みを含め神経症状がなければ経過観察 (     )

痛みなどの症状があっても経過観察 (     )

痛みを含め神経症状があれば手術 (     )

7. 摘出術（外科治療）の場合、以下のどの方法を選択しますか。

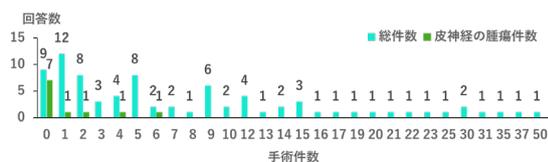
生検術後に摘出術 (     )     生検は行わないで  
摘出術 (     )

8. 摘出術（外科治療）の具体的な方法を教えてください。

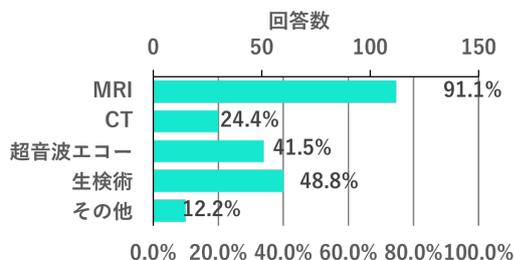
発生神経ごと腫瘍を摘出する (     )                      可  
及的に腫瘍のみを摘出する (     )



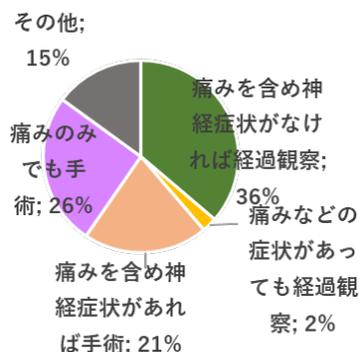
### ◆ 孤発性



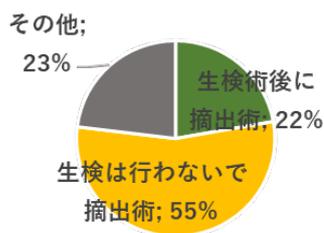
(5) 「末梢神経鞘腫」の診断をどのようにしていますか。(複数選択可)



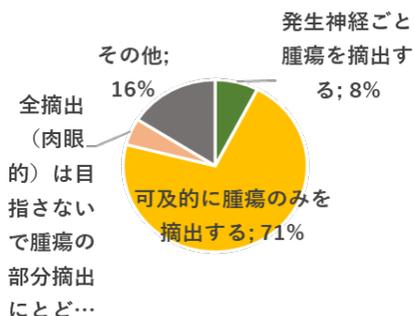
(6) 「末梢神経鞘腫」の治療方針はどうしていますか。



(7) 摘出術（外科治療）の場合、以下のどの方法を選択しますか。



(8) 「摘出術（外科治療）の具体的な方法を教えてください。



### D. 考察

NF2 の末梢神経腫瘍においては、全摘出可能な神経鞘腫であることが多いため、肉眼的全摘出が可能である。可能な限り、正常神経(fascicle)を残すことができれば、大きな神経脱落症状をきたすことはないと考えられる。術前診断としての生検術は正常神経を傷害する危険性があり、行うとしても直視下に行う方が良い可能性がある。生検術後の摘出術は合併症が多いことも報告されている。

### E. 結論

今回のアンケート調査で、NF2 の末梢神経腫瘍を扱っている施設においては、合併症をきたさない工夫がなされていると考えられた。しかし、診断で生検術を行っている施設もあり、生検術を行う施設と行わない施設での合併症の発生率など今後調査が可能であると考えられた。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

今回の調査に対する論文発表はありません。

#### 2. 学会発表

今回の調査に対する学会発表はありませんが、末梢神経腫瘍に対する教育講演は行っております。

### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

#### 1. 特許取得

ありません。

#### 2. 実用新案登録

特にありません。

#### 3. その他

特にありません。

## 神経線維腫症II型に対する聴覚維持・再建に関する研究

研究分担者 藤井 正純 福島県立医科大学医学部・脳神経外科学講座 准教授

### 研究要旨

神経線維腫症II型は両側の聴神経腫瘍が発生し、このために聴力の障害・喪失を来すが、現在まで、これに対する有効な治療法は確立されていない。本研究班ではAMED班と連携し、ベバシズマブ治療の医師主導治験（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多施設共同二重盲検無作為化比較試験；BeatNF2 trial）を実施し、症例の集積・聴覚データの収集を実施した。令和3年3月末現在66例の同意取得、うち適格例44例の登録を行った。

### A. 研究目的

神経線維腫症 II 型 (NF2) の多くで両側の聴神経腫瘍が発生し、このために聴力の障害・喪失を来すが、現在これに対する有効な治療法が確立されておらず、大きな課題となっている。本プロジェクトにおいては、NF2 の聴神経腫瘍に対してベバシズマブ治療の医師主導治験を実施し、聴力喪失に至っていない聴力障害に対して、有効性を含めた聴力プロフィールについて検討する。一方ですでに聴力喪失した例については、人工内耳・聴性脳幹インプラントによる聴覚再建の実態と長期の有効性について明らかにすることを目的としている。これらのデータに基づいて、本研究以後、診療指針の策定を目指している。

### B. 研究方法

医師主導治験として、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多施設共同二重盲検無作為化比較試験 (BeatNF2 trial) を実施した。聴力は、純音聴力検査による平均聴力レベル、最高語音明瞭度、auditory steady state response 検査 (推定平均聴力レベル) を用いて、ベバシズマブ群およびプラセボ群の 2 群それぞれで評価することとした (予定登録症例 60 例)。また、初期治療期間を 48 週間として、後半の 24 週は全例で実薬を用いることとした。初期治療で有効と判定された症例については、その後の経過観察期間で再度聴力の増悪が見られた場合に、ベバシズマブの再チャレンジを行って、際治療を行なった場合の聴力の改善効果を検討することとした。

(倫理面への配慮)

福島県立医科大学ならびに、すべての実施施設で IRB での審議を経ており、文書による同意を得て実施している。

### C. 研究結果

令和 3 年 3 月末時点で、同意取得 64 例、うち適格・登録例 44 例であった。

### D. 考察

NF2 症例に対してベバシズマブの聴力改善効果を評価する本研究は世界的にみても最大規模の臨床試験であり、貴重な聴覚データが得られることが期待される。さらに今後の診療指針策定のための重要な基礎データになるとともに、国際的にも重要な情報発信になることが期待される。

### E. 結論

BeatNF2 trial は今後聴覚維持・改善に関する貴重な情報を提供することが期待される。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

(1) Fujii M, Kobayakawa M, Saito K, et al. Rationale and Design of BeatNF2 Trial: A Clinical Trial to Assess the Efficacy and Safety of Bevacizumab in Patients with Neurofibromatosis Type 2 Related Vestibular Schwannoma. *Current Oncology* 28; 726-739, 2021

(2) 齋藤 清、市川優寛、岩楯兼尚、藤井正純. 神経線維腫症 2 型の治療—ベバシズマブ医師主導治験を含めて. *脳神経外科速報* 30; 276282, 2020

#### 2. 学会発表

藤井正純. 神経線維腫症 2 型に対するベバシズマブの医師主導治験. 第 53 回東北脳腫瘍研究会, 2021 年 3 月 27 日, WEB 開催

### H. 知的財産権の出願・登録状況

#### 1. 特許取得

なし

#### 2. 実用新案登録

なし

#### 3. その他

なし

## 結節性硬化症の脳症状と診療科間連携に関する研究

研究分担者 水口 雅 東京大学大学院医学系研究科発達医科学教授  
共同研究者 金田 眞理 大阪大学大学院医学系研究科皮膚科学准教授  
波多野 孝史 東京慈恵会医科大学泌尿器科学講師

### 研究要旨

近年、結節性硬化症に伴う全身の諸症状に対するmTOR阻害薬の有効性が示されたことにより、結節性硬化症の治療体系は大きく変貌した。mTOR阻害薬は結節性硬化症の腫瘍（脳、腎臓、皮膚など）および脳機能障害（てんかん、自閉症）の両方に有効であるが、効果には個人間ないし病変間で大きな差がある。腫瘍に対しては、効果の最も少ないケースでも腫瘍サイズの増大は防げる。いっぽう脳機能障害に対しては、最悪の場合、臨床症状の明らかな悪化を招いてしまう点が問題である。

### A. 研究目的

結節性硬化症(tuberous sclerosis complex, 以下 TSC)の治療システムは、かつては個別の病変・症状に対する対症療法の寄せ集めであった。しかし最近の10年間、mTOR阻害薬を用いた分子標的療法の進歩により、多くの病変・症状に対する本質的な治療が普及した。TSCの脳と腎臓の腫瘍に対しては everolimus 内服、肺の腫瘍に対しては sirolimus 内服、皮膚の腫瘍に対しては sirolimus 外用が保険適応の治療となった。TSCの脳機能障害（てんかん）に対しても2019年に everolimus 内服の適応が拡大された。

これらの mTOR 阻害薬の効果について、患者間ないし病変間でかなりの差があることがわかっている。今年度は mTOR 阻害薬の効果の差について、TSCの病変・症状ごとに、その程度と治療に及ぼす影響、さらに差の生じる理由について検討した。

### B. 研究方法

結節性硬化症(tuberous sclerosis complex, 以下 TSC)の治療システムは、かつては個別の病変・症状に対する対症療法の寄せ集めであった。しかし最近の10年間、mTOR阻害薬を用いた分子標的療法の進歩により、多くの病変・症状に対する本質的な治療が普及した。TSCの脳と腎臓の腫瘍に対しては everolimus 内服、肺の腫瘍に対しては sirolimus 内服、皮膚の腫瘍に対しては sirolimus 外用が保険適応の治療となった。TSCの脳機能障害（てんかん）に対しても everolimus 内服の適応が拡大された。TSCに伴う脳腫瘍（上衣下巨細胞性星細胞腫 subependymal giant cell

astrocytoma, 以下 SEGA)については国際的な第三相臨床試験 EXIST-1 (randomized control trial, 以下 RCT) とその延長研究を、腎臓腫瘍（血管筋脂肪腫 angiomyolipoma, 以下 AML)については EXIST-2 (RCT) とその延長研究、さらに波多野（研究分担者）らの研究を、皮膚腫瘍（顔面血管線維腫など）については金田（研究分担者）らの一連の臨床研究（治験）を、てんかんと自閉症に関しては EXIST-3 (RCT) とその substudy としての水口（研究分担者）の研究、さらに関連する欧米の研究を参照し、関連するデータを抽出して検討した。（倫理面への配慮）

元データを得た波多野、金田、水口の研究については、ヒトを対象とする臨床研究に関する倫理規定に則り、それぞれの所属施設の倫理委員会の承認を得た上で遂行した。

### C. 研究結果

TSCの腫瘍に対する mTOR 阻害薬の効果に関しては、患者や病変により、かなり大きな差があった。脳と腎臓の腫瘍に対する everolimus 内服治療では、最悪のケースでも腫瘍の増大は防げる（サイズは不変）が、最良のケースでも消失は得られなかった。脳腫瘍(SEGA)に対する治験(EXIST-1)では、腫瘍サイズの縮小が最良で-75%、最悪で-10%だった(Franz et al. Lancet 2013; 381: 125-132)。腎臓腫瘍(AML)に対する治験(EXIST-2)では、最良で-85%、最悪で+20%だった(Bissler et al. Lancet 2013; 381: 817-824)。腫瘍のCT値に注目した波多野らの解析によると、腎臓AMLのうち血管・筋成分に富むものは縮小しやすいが、脂肪成分に富むものは縮小しにくい

(Hatano et al. Int J Clin Oncol 2018; 23: 247-252)。皮膚の腫瘍に対する sirolimus 外用治療は、血管に富み皮膚の薄い顔面血管線維腫では速やかに著効するが(Wataya-Kaneda et al. JAMA Dermatol 2017;153: 39-48; Wataya-Kaneda et al. JAMA Dermatol 2018;154: 781-788; Wataya-Kaneda et al. Dermatol Therap 2020; doi: 10.1007/s13555-020-00387-7)、そうでないシャグリンパッチや爪線維腫では効果が出にくく、遅い。

TSC の脳機能障害に対する mTOR 阻害薬の効果については、患者間の差がさらに大きい。難治性焦点てんかんに対する everolimus 内服治療に関する治験(EXIST-3)では、反応率(発作が50%以上減少した患者の割合)および発作頻度について、統計学的に有意な効果が認められた(French et al. Lancet 2016; 388: 2153-2163)。ただし発作減少率の個人差は甚だ大きく、最良のケースでは発作が消失した(-100%)が、最悪のケースでは激増した(+290%)。てんかんに合併した自閉症に関する日本での予備的研究(EXIST-3のsubstudy)でも、最良のケースは自閉症症状が改善(PARSスコアが5点以上減少)したが、最悪のケースでは増悪(5点以上増加)した(Mizuguchi et al. Brain Dev 2019; 41: 1-10)。脳機能障害に対する効果を規定する患者・症状の要因はこれまで見出されておらず、使ってみないと良いか悪いかわからない現状である。

#### D. 考察

TSC の腫瘍や脳機能障害に対する mTOR 阻害薬の効果に関する患者間ないし病変間の差が大きいことが、今年度の研究で再認識された。TSC に併発する腫瘍は大多数が良性腫瘍であり、かなり大きくなって、脳腫瘍(SEGA)が頭蓋内圧を亢進させたり腎臓腫瘍(AML)が破裂～出血しないうちは、無症候性である。したがって治療開始が遅きに失しない限り、mTOR 阻害薬(everolimus 内服)により最低限、腫瘍の拡大さえ防げれば、無症候の状態は維持され、治療目的が一応は達成される。いっぽう皮膚腫瘍に関しては、同一患者においても腫瘍の種類により mTOR 阻害薬(sirolimus 外用)の効果が異なる。また治療の目的は整容面の改善である。幸いなことに整容面で最大の問題を生じる顔面血管線維腫において mTOR 阻害薬の効果が良いため、治療現場で大きな問題を生じることは稀である。

腎臓腫瘍(AML)や皮膚腫瘍に関する日本の研究により、mTOR 阻害薬の効果は、血管に富む赤い腫瘍では良いが、脂肪に富む黄色い腫瘍では劣ることが判明した。これにより治療開始前から、効果の程度をある程度予測できる。いっぽう脳腫瘍(SEGA)ではどのような性状の腫瘍が縮小しやす

いのか、現時点で不明であるため、使ってみないと効果の程度はわからない。

TSC に伴うてんかんや自閉症などの脳機能障害にも mTOR 阻害薬は奏功する。しかし効果の個人差は腫瘍の場合よりさらに大きいことが明らかになった。最良の場合、てんかんでは発作が完全消失したのに対し、自閉症では改善したといっても、自閉症の診断基準を満たさなくなるまでの改善ではなかった。最悪の場合、てんかんにせよ、自閉症にせよ、顕著な悪化をきたしてしまい、しばしば治療の中止に至った。どのようなてんかん、自閉症で効果が良いのか悪いのか、現時点では不明のままである。したがって患者ごとの治療効果の予測はできず、効果は使ってみるまでわからない現状にある。

#### E. 結論

TSC に伴う腫瘍や脳機能障害に対して mTOR 阻害薬を用いた分子標的療法が有効である。ただしその治療効果については、患者間～病変間で大きな差がある。

腫瘍に対しては、最良でも腫瘍の消失はないが、最悪でも増大は防げる。腎臓や皮膚の腫瘍については、どのような腫瘍が縮小しやすいか判明しているため、事前に効果をある程度予測できる。脳機能障害では患者間の差がさらに大きい。てんかんでは最良だと発作が消失、最悪だと著増する。自閉症では最良だと症状が減り、最悪だとひどくなる。効果の個人差を規定する因子は不明で、効果は治療開始してみないとわからない。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

水口雅. mTOR 系神経伝達と知的機能の関連- 結節性硬化症の脳症状の分子病態と治療-. 認知神経科学 2020; 22(1):49-56.

##### 2. 学会発表

水口雅. 結節性硬化症とは- 結節性硬化症の全体像. 第8回日本結節性硬化症学会学術総会、浜松、2020年9月12日

水口雅. 結節性硬化症診療の診断と治療. 第50回小児神経学セミナー、東京、2020年11月～12月

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他  
なし

## シロリムス外用薬の長期投与における安全性と有効性に関する研究

研究分担者 金田 眞理  
大阪大学大学院医学系研究科 情報統合医学 皮膚科学講座 准教授

### 研究要旨

結節性硬化症(TSC)の皮膚病変に特化した治療薬としてシロリムス外用薬（ラパリムスゲル0.2%<sup>®</sup>）が発売されて1年以上になる。そこで、長期試験と市販後の使用を通してラパリムスゲル0.2%<sup>®</sup>の長期投与の安全性と有効性についてまとめた。シロリムスゲルは結節性硬化症の血管線維腫だけでなく白斑、局面、シャグリンパッチ、爪線維腫に対しても有効で、1年以上の長期の使用に対しても安全であった。

### A. 研究目的

結節性硬化症(TSC)の皮膚病変に特化した治療薬としてシロリムス外用薬（ラパリムスゲル0.2%<sup>®</sup>）が発売されて1年以上になるが現時点では長期の副作用や効果など未だに不明なものが多い。そこで、ラパリムスゲル0.2%<sup>®</sup>の長期試験と市販後の使用を通して、本薬剤の効果や副作用を取りまとめた。

### B. 研究方法

シロリムス外用薬を用いた3相試験終了後から2018年の薬剤の市販に至るまでの間に行った0.2%シロリムスゲルを用いたオープンラベルの長期試験の結果と市販後の患者の効果や副作用の特徴に関してまとめた。長期試験は、本邦10施設で、2016年2月から2018年9月までの間に、3歳以上のTSCと確定診断できた患者94人の顔面血管線維腫（AF）、局面、白斑、に対して1日2回、52週間の外用を行った。有効性の評価は大きさと色調の変化を加味した総合的な5段階の評価（著名改善、改善、わずかに改善、不変、悪化）に基づいて、独立した判定委員会が患者の写真を用いて4, 8, 12, 26, 39, 52週後の改善度をベースラインと比較して評価を行った。さらに、DLQI/CDLQI及び、5段階の患者の満足度（非常に満足、満足、どちらともいえない、不満足、非常に不満足）を用いて評価した。市販後の特徴的な作用に関しては、外来で加療中の患者の多い副作用や特徴をまとめた。

（倫理面への配慮）

長期試験は1964年のヘルシンキ宣言とその後

の改定を準拠し、各大学や施設の倫理委員会で承認を得て、書面によるインフォームドコンセントを得た上で行った。

### C. 研究結果

52週間の外用を行った94人の患者のうち成人44人、小児50人、女性53人、男性41人。外用期間が52週が5人、52-103週が20人104週以上が69人であった。

1. AFの改善率に関しては

- ① AFは試験期間を通じて上昇した。
- ② AFの改善率は12週迄は急速でその後は緩徐になった。
- ③ AFの改善率は大人より子どもで高い傾向にあった。
- ④ AFの改善率は12週では大人に比べて子どもで有意に高いが52週ではかわらなかった。
- ⑤ AFの大きさと赤み其々の改善率は全体改善度と同様の傾向を示した。

2. 0.2%シロリムスゲルの外用は、局面や白斑にも有効であった。

3. 1年間塗布を持続しても、血中のシロリムス濃度は1.8 ng/ml（血中有効濃度：5-15 ng/mL）以下であった。

4. ヘパリン含有クリームやワセリン等の保湿剤を使用してもシロリムスの血中濃度や効果は使用しない場合と違いは認められなかった。

5. 頻度の高い副作用は、塗布部の乾燥感、刺激感及びニキビ/ニキビ様の皮疹であった。

6. 刺激感乾燥感は早期に出現するが、にきび様皮疹は時間と共に増加する傾向があった。

7. 市販後の外来における使用を通しての観察で、

外用薬の塗布中止で、大部分の患者で皮疹の再燃が認められた。ただし、再燃までの期間は個人差が大きかった。

8. シロリムス外用薬の中止後の再投与においても効果に違いは認められなかった。

9. ニキビ/ニキビ様皮疹は 10 代の尋常性痤瘡が出やすい患者に特に顕著に認められる傾向があった。

10. 爪線維腫に対する外用の効果は、爪周囲や爪上部の小さな腫瘍には有効な症例があるが一般に効果の発現までに時間を有する。爪線維腫の外科的切除後にシロリムス外用薬を外用することによって、爪線維腫の再燃が遅らせることが可能である。

11. すでに外用で AF が軽快している症例では、軽快した状態を維持するのには内服薬のみで充分であると思われる症例が多かった。

12. モルスコムペンドゥールムもシロリムスゲル外用で軽快した症例がある。

#### D. 考察

シロリムス外用薬は継続投与してもある値以上に血中濃度が上昇しないため、長期使用に耐えうると考えられた。シロリムス外用薬の副作用である刺激感や基剤によるものと思われたが、乾燥感や、Ⅲ相試験でプラセボ群と比較して有意に高頻度で出現したために、シロリムスそのものによると考えられた。同様に痤瘡も特に尋常性痤瘡が発症する年齢の患者で多く認められることより、シロリムスそのものが痤瘡を作りやすいのではないかと考えられた。外科的治療との併用も有効と考えられた。シャグリンパッチや爪線維腫のように硬い線維化が進んだ腫瘍でも長時間の使用で軽快することが確認できた。今後の多くの報告を待つ必要があるが、中止後の再投与においてもシロリムス外用薬の効果に違いが認められないことより、皮疹消退時にいったん使用を中止して再発時に再度投与することも可能と思われた。

#### E. 結論

シロリムスゲルは TSC の AF だけでなく白斑、局面、シャグリンパッチ、爪線維腫に対しても有効で、1年以上の長期の使用に対しても安全であった。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Fei Yang, Lingli Yang, **Mari Wataya-Kaneda\***, Lanting Teng, Ichiro Katayama Epilepsy in a melanocyte-lineage mTOR hyperactivation mouse model: A novel epilepsy model PLoS One. 2020 Jan 24;15(1):e0228204.
2. Deno R, Nakagawa Y, Itoi-Ochi S, Kotobuki Y, Kiyohara E, **Wataya-Kaneda M**, Fujimoto M *Fixed drug eruption caused by allylisopropylacetylurea mimicking contact dermatitis of the face.* Contact Dermatitis 2020 Jan;82(1):56-57
3. Arase, Noriko; **Wataya-Kaneda, Mari**; Murota, Hiroyuki; Nakagawa, Yukinobu; Yamaoka, Toshifumi; Itoi-ochi, Saori; Hirayasu, Kouyuki; Arase, Hisashi; Fujimoto, Manabu; Katayama, Ichiro, *Genotype and phenotype analysis of patients with pediatric cutaneous mastocytosis, especially for wild-type KIT patients.* J Dermatol. 2020 Apr;47(4):426-4294.
4. Kume, Miki; Kiyohara, Eiji; Aoyama, Reika; Hayashi, Misa; Morikawa, Yoichiro; Maeda, Tetsuo; Tanemura, Atsushi; **Wataya-Kaneda, Mari**; Katayama, Ichiro; Fujimoto, Manabu *Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma with rapid liver metastasis after spontaneous regression of the primary lesion.* J Dermatol. 2020 May;47(5):e190-e191.
5. Kamitani, Tomo; Arase, Noriko; Nomura, Toshifumi; Peh, Jin Teng; Katayama, Ichiro; **Wataya-Kaneda, Mari**; Fujimoto, Manabu *Case of X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia, along with facial bilateral reticular pigmentation.* Journal of Cutaneous Immunology and Allergy In press
6. Maekawa, Aya; Tanemura, Atsushi; Akome, Jun; Tonomura, Kyoko; Kiyohara, Eiji; **Wataya-Kaneda, Mari**; Namikawa, Kenjiro; Yamazaki, Naoya; Fujimoto, Manabu *A Case of Malignant Melanoma with Shrinking Metastases after Sequential Severe irAEs.* Journal of Cutaneous Immunology and Allergy 2020;00:1-2.
7. Yuka KIMURA, M.D., Atsushi TANEMURA, M.D., Ph.D., Yuma HANAOKA, M.D., Eiji KIYOHARA, M.D., Ph.D., **Mari WATAYA-KANEDA**, M.D., Ph.D., Manabu FUJIMOTO, M.D., Ph.D., Katsuto TAMAI, M.D., Ph.D., 3Keisuke TAMARI, M.D., Ph.D., Yuji SEO, M.D., Ph.D., Kazuhiko OGAWA, M.D., Ph.D. *Successful high-dose radiation treatment for chemo-resistant oral squamous cell carcinoma in a Kindler's syndrome patient.* Annals of Dermatology in press
8. **Mari Wataya-Kaneda\***, Hiroshi Nagai, Yuuki Ohno, Hiroo Yokozeki, Yasuyuki Fujita, Kazue Yoshida, Masaaki Ogai, Yuichi Yoshida, Akihiko Asahina, Kazuyoshi Fukai, Chiharu Tateishi, Izumi Hamada, Tatsuro Takahata, Shigeki Shimasaki, Hiroyuki Murota, *Safety and Efficacy of the Sirolimus Gel for TSC Patients With Facial Skin Lesions in a Long-Term, Open-Label, Extension, Uncontrolled Clinical Trial.* Dermatology and Therapy 2020 May 8.

9. Kume M, Nakagawa Y, Kiyohara E, Arase N, **Wataya-Kaneda M**, Yaga M, Yanagawa M, Fujimoto M. *A Case of Zonisamide-Induced Toxic Epidermal Necrolysis With Acute Respiratory Failure*. Allergol Int. 2020 May 18;S1323-8930(20)30057-5
10. Koguchi-Yoshioka H, Tanemura A, Katayama I, Fujimoto I, **Wataya-Kaneda M\*** *Hypohidrosis in the macules in tuberous sclerosis complex and neurofibromatosis 1* J Dermatol. 2021 Mar;48(3):418-419.
11. Koguchi-Yoshioka H, Nakamura A, Tanemura A, Katayama I, Fujimoto M, **Wataya-Kaneda M\***. *Effect of sirolimus gel on sweating: A pilot study*. J Dermatol. 2021 Jan 27.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
  1. てんかん治療用又は自閉症スペクトラム障害治療用外用剤 日本 2019/10/16
  2. てんかん治療用又は自閉症スペクトラム障害治療用外用剤 WIPO PCT/JP2020/037986 2020/10/7
  3. 脈管異常治療用外用 WIPO PCT/JP2020/005252
  4. シロリムスまたはその誘導体を含む局所適用外用剤 WIPO PCT/JP2020/006717
  5. シロリムスまたはその誘導体を含む全身作用型外用剤 WIPO PCT/JP2020/006722

## 結節性硬化症レジストリシステムの構築に関する研究

研究分担者 波多野 孝史 慈恵医大 泌尿器科

### 研究要旨

日本結節性硬化症学会と連携し、日本人結節性硬化症レジストリシステムJapan Tuberos Sclerosis Complex Registry to Improve Disease Management (JTSRIM) を構築し、データベースへの登録に協力すること。

### A. 研究目的

結節性硬化症（TSC）随伴病変の出現には年齢依存性があり、加えて個々の患者ごとに病変の組み合わせや症状の重症度は大きく異なる。従ってTSC患者の多くは各年齢層において、その時点で発現している症状や病巣に応じて複数の医療機関および複数の診療科を受診しなければならない。そのため患者は全身状態の包括的な評価が十分に把握されないまま、不定期、非効率に検査を受け、診療ガイドラインで推奨されているような規則的なサーベイランスが行われていない。このような現状を鑑み、日本結節性硬化症学会と連携し、全身性疾患であるTSC診療の質を向上させ、患者がより適切に検査・治療を受けられるようにすべく、TSC専用のレジストリシステムを構築する。

### B. 研究方法

TSC患者の日々の記録と、医師の診療データの蓄積および双方の記録を共有可能なレジストリシステムを構築する。

具体的には、患者はてんかん発作やTAND所見、服薬状況を記録するシステム、医師は診療所見、検査データ、画像所見を記録するシステムを構築する。

（倫理面への配慮）

本研究はレジストリシステムの構築およびその運用に関する研究である。本研究はヒトを対象とする臨床研究ではないため、倫理委員会に諮る必要のない研究である。

### C. 研究結果

レジストリシステム（JTSRIM）を日本結節性硬化症学会とともに構築し、その一般運用を令和2年12月より開始した。本システムへ参加登録を行った医師は令和3年2月末時点で96名であっ

た。

### D. 考察

TSCは難病のひとつに指定されているが、本邦の疫学情報は未だに十分ではない。本レジストリシステムでは、集団統計として年齢、性別、有病率、随伴病変の発現率、重症度分布等を総合的に把握し、各年度における推移をフォローする。また個々の患者においても、病状の推移、予後をフォローする。TSCは胎生期から成人期まで多臓器に様々な随伴病変が発現し持続するため、長期に経過観察する予定である。

### E. 結論

TSCレジストリシステムを構築し、その一般運用を開始した。このような取り組みにより、多くの診療科による包括的な診療体制が確立し、TSC患者のQOLおよび予後の改善が期待できる。

### F. 健康危険情報

### G. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

### H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

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

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の追跡調査

研究協力者 大越 裕人（東京慈恵会医科大学大学院）  
研究協力者 山内 貴史（東京慈恵会医科大学 環境保健医学講座 講師）  
研究分担者 須賀 万智（東京慈恵会医科大学 環境保健医学講座 教授）

研究要旨

【目的】神経線維腫症 2 型（NF2）は、両側性に発生する聴神経鞘腫を主徴とし、その他の神経系腫瘍や皮膚病変、眼病変を呈する遺伝性疾患である。本研究では、臨床調査個人票の更新申請データを用いて、就労・就学世代の NF2 患者の社会的非自立状況の発生とそれに関わる要因を検討した。

【方法】厚生労働省健康局難病対策課から臨床調査個人票の匿名化電子データの提供を受けた。2004～2010 年までの 7 年間の医療費助成新規申請患者のうち、6～64 歳を就労・就学世代と定義し、2013 年までに 1 回以上更新申請があった者を分析対象とした。社会活動状況から自立/非自立に分類し、新規申請時点での社会的自立者における非自立状況の発生を最長 10 年間追跡した。それぞれの観察人年を算出し、性・年齢・家族歴・重症度分類に含まれる 11 個の臨床症状について生存分析およびログランク検定を行った。さらに、非自立状況の発生を目的変数、性別・年齢・各症状を説明変数としてコックス比例ハザードモデルを用いてハザード比を求めた。次に、追跡期間中の症状の出現と社会的非自立の発生との関連を明らかにするため、社会的非自立になる前に出現した症状の有無と社会的自立/非自立との関係を、ロジスティック回帰分析を用いて分析した。

【結果】2004～2010 年度新規申請者で 6～64 歳は 253 人であり、そのうち分析対象となったのは 166 人であった。観察期間中に「非自立」に変化した者は 38 人（22.9%）であった。生存分析では、新規申請時点の小脳失調と脊髄障害で有意差を認めた。コックス比例ハザード分析では、脊髄障害と小脳失調のハザード比（95%信頼区間）はそれぞれ 2.4（1.2～5.0）、2.2（0.9～5.3）であった。追跡期間中の各症状の出現と社会的自立/非自立の発生との関連については、追跡期間中に聴力低下、顔面麻痺、小脳失調、言語障害、複視、失明、半身麻痺、痙攣が出現した患者では、社会的自立度が悪化した者が有意に多かった。

【結論】NF2 患者の社会的自立状況の発生リスクは脊髄障害を有する患者で高いことが明らかになった。また、追跡期間中に聴力低下、顔面麻痺、小脳失調、言語障害、複視、失明、半身麻痺、痙攣が新たに出現した患者では、同時点またはそれ以降に社会的自立状況が悪化した者が有意に多かった。

A. 研究目的

神経線維腫症 2 型（Neurofibromatosis type 2 : NF2）は、両側性に発生する聴神経鞘腫（前庭神経鞘腫）を主徴とし、その他の神経系腫瘍（脳及び脊髄神経鞘腫、髄膜腫、脊髄上衣腫）や皮膚病変（皮下や皮内の末梢神経鞘腫、色素斑）、眼病変（若年性白内障）を呈する常染色体優性の遺伝性疾患である。最も多い症状は聴神経鞘腫による難聴・ふらつきで、脊髄神経鞘腫による手足のしびれ・知覚低下・脱力なども見られ、これら症状により QOL が障害される。

我々は昨年度、臨床調査個人票を用いて就労・就学世代の NF2 患者の社会的自立状況と、社会的自立を妨げる要因について横断研究を行った（Okoshi et al, 2020）。本研究では、臨床調査個人

票の更新申請データを用いて追跡調査を行い、就労・就学世代の NF2 患者の社会的非自立状況の発生とそれに関わる要因を検討した。

B. 研究方法

厚生労働省健康局難病対策課から臨床調査個人票の匿名化電子データの提供を受けた。2004～2010 年の 7 年間の医療費助成新規申請患者のうち、6～64 歳を就労・就学世代と定義し、2013 年までに 1 回以上更新申請があった者を分析対象とした。臨床調査個人票の「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、新規申請時点での社会的自立者における非自立状況の発生を最長 10 年間追跡した。

分析対象者ごとに観察人年を算出したうえで、性・年齢・家族歴・重症度分類に含まれる 11 個の臨床症状について生存分析およびログランク検定を行った。さらに、非自立状況の発生を目的変数、性別・年齢 (6~24、25~44、45~64 歳)・臨床症状 (聴力低下(両側・片側)、顔面神経麻痺(両側・片側)、小脳失調、顔面知覚低下、言語障害、失明(両側・片側)、半身麻痺、記憶力低下、痙攣発作、脊髄障害(軽度・重度)) を説明変数としてコックス比例ハザードモデルを用いてハザード比と 95%信頼区間 (CI) を求めた。

次に、症状の出現と社会的非自立の発生との時間的前後関係を考慮した分析を行うため、各症状について、新規申請時点で当該症状がない者のみを抽出したデータセットを作成し、社会的非自立になる前もしくは同年に症状が出現した患者を「症状あり」、症状が出現しなかったか、社会的非自立になった後に症状が出現した患者を「症状なし」と定義し、社会的自立/非自立との関係をロジスティック回帰分析により検討した。

#### (倫理面への配慮)

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

#### C. 研究結果

2004~2010 年度新規申請者で 6~64 歳は 253 人であり、そのうち医療費助成申請が新規 1 回のみ患者 (47 人)、新規申請時点で社会的に非自立状態であった患者 (39 人)、新規申請時点から終了まで自立度が不明の患者 (1 人) を除外し、最終的に分析対象となったのは 166 人 (男性 78 人、女性 88 人、平均年齢 33.7 歳) であった (表 1)。平均観察人年は 3.9 人年であった。観察期間中に社会的自立状況が「非自立」に変化した者は 38 人 (22.9%) であった。

生存分析では、新規申請時点で小脳失調と脊髄障害を有する患者において、症状のない患者よりも有意に社会的非自立の発生が多かった (図 1)。コックス比例ハザード分析においては、新規申請時点で軽度 (ハザード比 2.3 (95%CI: 1.05~5.1)) ならびに重度 (ハザード比 7.4 (95%CI: 1.6~34.6)) の脊髄障害を有する者において社会的非自立の発生が有意に多かった (表 2)。

追跡期間中の各症状の出現と社会的自立/非自立の発生については、追跡期間中に聴力低下、顔面麻痺、小脳失調、言語障害、複視、失明、半身

麻痺、痙攣が出現した患者では、社会的自立度が悪化した者が有意に多かった (表 3)。

#### D. 考察

本研究結果より、新規申請時点で脊髄障害を有する患者において、追跡期間中に社会的自立状況が悪化した者が有意に多かった。また、追跡期間中に新たに聴力低下、顔面麻痺、小脳失調、言語障害、複視、失明、半身麻痺、痙攣が出現した患者では、症状出現後に社会的自立状況が悪化した者が有意に多かった。新規申請時点で脊髄障害を有する患者は、その後の臨床経過の悪化により社会的自立状況が悪化し、また経過中に症状が出現した患者は、臨床経過の悪化もありうるが、その症状に伴う機能障害により社会的自立状況が悪化するのではないかと推察された。

Aboukais らによれば、脊髄腫瘍を有する患者はより若年で診断され、頭蓋内の髄膜腫や他の腫瘍を発生しやすい。遺伝子にも nonsense 変異や frameshift 変異が多く、脊髄腫瘍は予後不良と関係があるとしている (Aboukais et al, 2013)。脊髄腫瘍があることで他の腫瘍や症状を合併し、自立生活が困難になった可能性が考えられる。

追跡期間中の症状の出現と社会的自立の悪化に関する分析では、多くの症状出現が同時もしくはその後の社会的自立の悪化と関係していた。これにはいくつかの理由が考えられる。まず、NF2 は臨床経過から 2 つのサブタイプに分けられる。1 つは Gardner type と呼ばれ、成人以降 (平均 22~27 歳) に発症し、多くは両側聴神経腫瘍のみ発症し、経過も比較的緩徐なタイプである。もう一つは Wishart type と呼ばれ、Gardner type より若年 (多くは 25 歳以下) で発症し、腫瘍も多発的で増大も早く、予後が悪いタイプである (Ruggieri et al, 1999, 2016)。社会的自立状況の悪化に関連した多くの症状は、より若年で多発性の腫瘍を発症し、予後の悪い Wishart type を表しているのかもしれない。我々が昨年度行った横断研究でも、聴力低下、失明、半身麻痺、痙攣発作は社会的非自立と関連していた。これら症状に付随して発生する事象が社会的自立を悪化させている可能性も考えられる。例えば、聴力低下に関して、Lin らは聴力低下がレジャーや仕事における事故と関連していたと報告している (Lin et al, 2018)。事故に遭うことにより身体的または社会的に就労や就学に不利になったということも考えられる。また、Liu らは、特に 45~64 歳における聴力低下が認知症のリスクになることを報告しており (Liu et al, 2019)、これも就労を困難にしようと考えられる。聴力低下以外の症状についても同様な機序により就労や就学を困難にし、原因がある可能性が考えられる。

新規申請時点で脊髄障害を有する患者はその後有意に社会的自立状況悪化につながるが、追跡期間において脊髄障害を新規発症したものは社会的自立状況悪化とは有意な関連がなかった。このように結果が乖離した理由として、新規申請時点で脊髄障害を有する 54 人を除外したためサンプルサイズが小さくなったこと、さらに追跡中の発症者も、特に重度脊髄障害では 2 人のみと少数であったため、統計学的パワーの不足で有意差を検出できなかったと考えられる。

生存分析では小脳失調がその後の社会的自立状況悪化の説明因子であったが、多変量解析では小脳失調は有意ではなかった。小脳失調と他の症状には聴力低下を含め、有意な関係があるものがいくつか見られた。我々が昨年度行った横断研究では、聴力低下は社会的非自立と関連していた。したがって、比例ハザード分析を行い交絡因子の影響を調整した結果、ログランク検定では確認された小脳失調の有無と社会的非自立の発生との有意な関連が認められなかったものと考えられる。

今回の研究は追跡調査であり、昨年度実施した横断研究よりも症状の出現と社会的自立状況の悪化の時間的前後関係を考慮した解析を実施できたものの、限界点も認められる。まず、追跡の過程で不適合者を除外したことから、分析対象集団のサンプルサイズは大きくない。昨年度実施した横断研究と、今回、生存分析で示された社会的自立状況の悪化に関連する症状が完全に一致しなかったことには、解析手法の相違とともにサンプルサイズが影響したと考えられる。また、症状の出現と社会的非自立の発生の分析では、サンプルサイズが小さいため、多変量分析を行うことができず、交絡因子の影響を排除できなかった。申請時点で全く症状がない集団を対照として作成できれば、より正確な分析が可能になっただろう。2 つ目に選択バイアスである。臨床調査個人票データには、無症状で医療機関を受診していない患者や医療費助成申請をしていない患者の情報は含まれないため、これに起因するバイアスが分析結果に影響している可能性を否定できない。3 つ目に、NF2 以外の既往歴の情報がないため、何らかの合併症が理由で社会的自立が悪化した可能性もありうる。今後、より厳密に症状の出現と社会的自立状況の変化との関連を明らかにするには、これらの情報の収集の可否が課題になるだろう。

NF2 は難病であり、現在のところ有効な治療法はない。しかし今回挙げられた症状に対して何らかの対策を行うことで、NF2 患者が社会生活を維持できるかもしれない。Kim らは NF2 の聴神経腫瘍は増大パターンの予測が難しく、注意深い経

過観察が必要としており、年 1 回の MRI 撮影と聴力検査は必須と述べている(Kim et al, 2016)。そのために定期的な通院や、症状が出た時など急な受診がしやすいような、職場や学校の理解や環境整備が有効であろう。また、聴力リハビリに人工内耳が有効との報告(Tan et al, 2018)や、聴性脳幹インプラントが会話の補助に有効であるとの報告(Sanna et al, 2012)もある。しかしこれらの医療機器は高額であり、経済的問題で治療を受けられないこともあるだろう。医療費を含めた経済的援助も社会的自立を維持するのに有効かもしれない。他の症状についても同様であり、社会的自立状況が悪化した原因を正確に把握することは、患者の社会的自立と QOL 維持の観点から、具体的な支援策を検討するために有用であると考える。

## E. 結論

臨床調査個人票を用いて、NF2 患者の社会的自立に関する追跡調査を行った。新規申請時点で脊髄障害を有する患者は、追跡期間中に社会的自立状況が悪化した者が有意に多かった。また、追跡期間中に聴力低下、顔面麻痺、小脳失調、言語障害、複視、失明、半身麻痺、痙攣が新たに出現した患者では、同時点またはそれ以降に社会的自立状況が悪化した者が有意に多かった。

## 引用文献

- 1) Aboukais R, Baroncini M, Zairi F, et al. Prognostic value and management of spinal tumors in neurofibromatosis type 2 patients. *Acta Neurochir.* 2013;155(5):771-7.
- 2) Kim BS, Seol HJ, Lee JI, et al. Clinical outcome of neurofibromatosis type 2-related vestibular schwannoma: treatment strategies and challenges. *Neurosurg Rev.* 2016;39(4):643-53.
- 3) Li P, Wu T, Wang Y, Zhao F, et al. Clinical features of newly developed NF2 intracranial meningiomas through comparative analysis of pediatric and adult patients. *Clin Neurol Neurosurg.* 2020;194:105799.
- 4) Lin HW, Mahboubi H, Bhattacharyya N. Self-reported Hearing Difficulty and Risk of Accidental Injury in US Adults, 2007 to 2015. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2018;144(5):413-7.
- 5) Liu CM, Lee CT. Association of Hearing Loss With Dementia. *JAMA Netw Open.* 2019;2(7):e198112.
- 6) Okoshi H, Yamauchi T, Suka M, et al. Social Independence of Patients with

Neurofibromatosis Type 2 in Japan: Analysis of a National Registry of Patients Receiving Medical Expense Subsidies, 2004-2013. *Neurol Med Chir.*2020;60(9):450-7.

- 7) Ruggieri M: The different forms of neurofibromatosis. *Childs Nerv Syst.*1999;15:295-308.
- 8) Ruggieri M, Praticò AD, Serra A, et al. Childhood neurofibromatosis type 2 (NF2) and related disorders:from bench to bedside and biologically targeted therapies. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2016;36:345-67.
- 9) Sanna M, Di Lella F, Guida M, et al. Auditory brainstem implants in NF2 patients: results and review of the literature. *Otol Neurotol.* 2012;33(2):154-64.
- 10) Tan H, Jia H, Li Y, et al. Impact of cochlear implantation on the management strategy of patients with neurofibromatosis type 2. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2018;275(11):2667-74.

F. 健康危険情報  
なし

G. 研究発表

1. 論文発表
  - 1) Okoshi H, Yamauchi T, Suka M, Saito K, Nishigori C, Yanagisawa H. Social Independence of Patients with Neurofibromatosis Type 2 in Japan: Analysis of a National Registry of Patients Receiving Medical Expense Subsidies, 2004-2013. *Neurol Med Chir.*2020;60(9):450-7.
2. 学会発表
  - 1) 大越裕人, 山内貴史, 須賀万智, 錦織千佳子, 柳澤裕之. 本邦における臨床調査個人票から見た神経線維腫症2型患者の社会的自立状況の追跡調査. 第91回日本衛生学会学術総会, 富山, 2021年.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

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

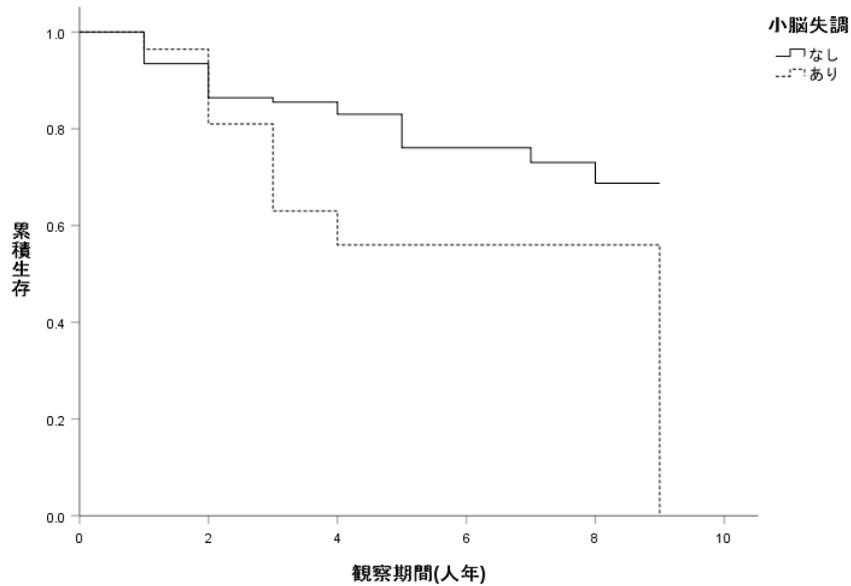
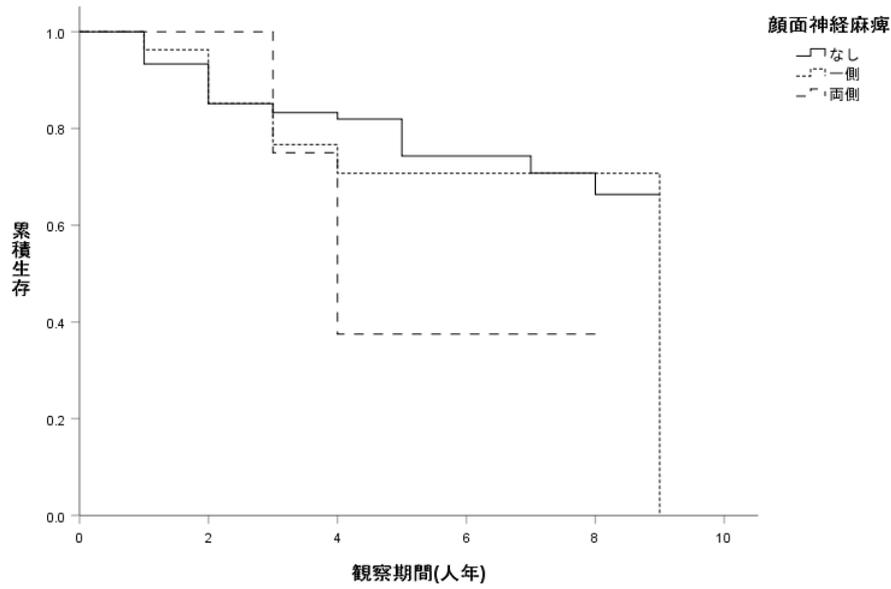
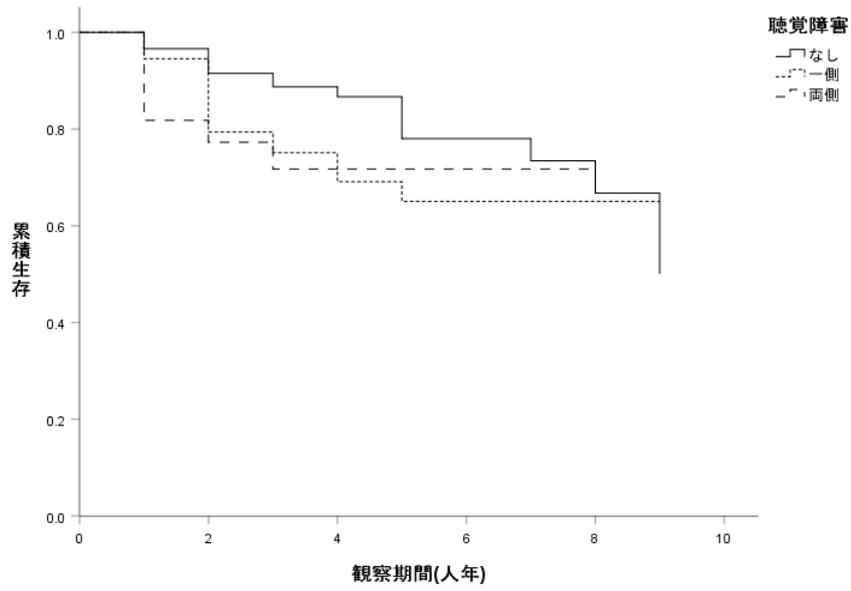


図1. 症状別のKaplan-Meier法による生存曲線

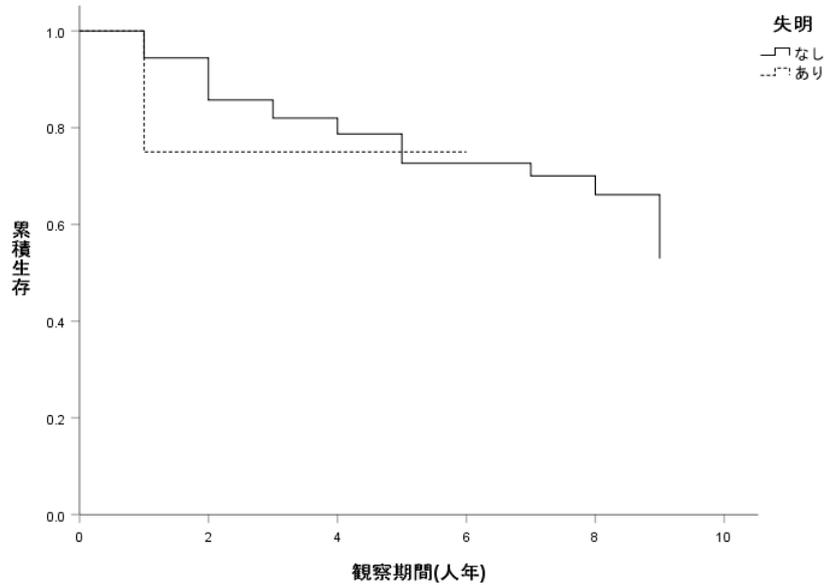
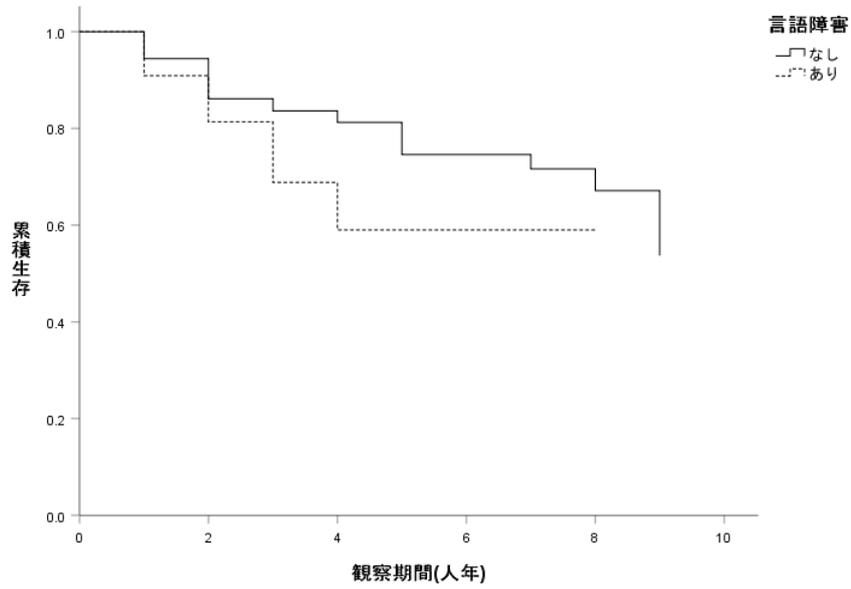
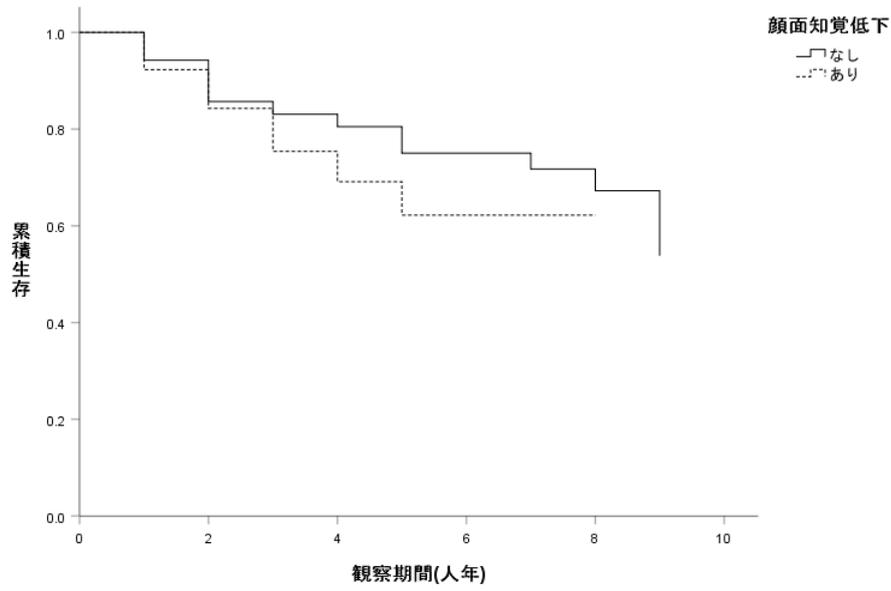


図1. 症状別のKaplan-Meier法による生存曲線 (続き)

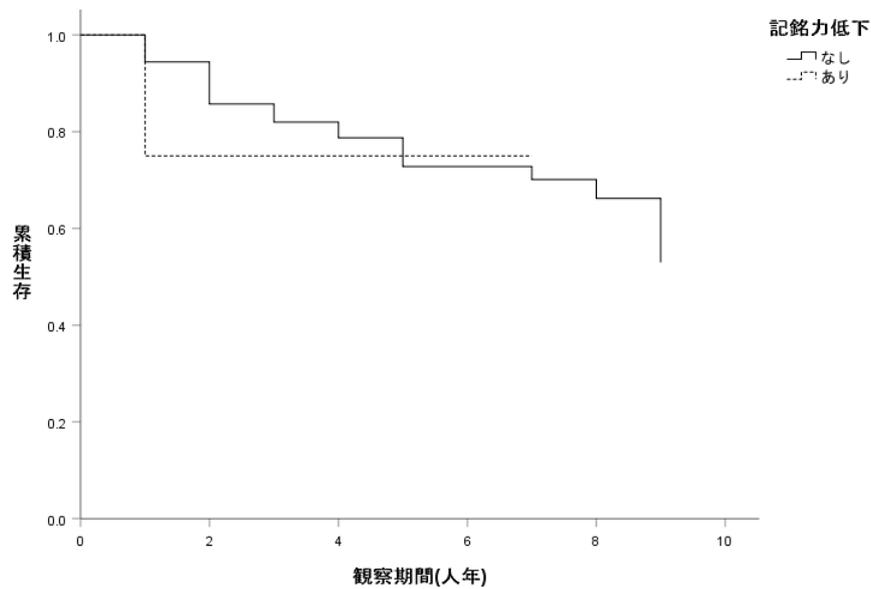
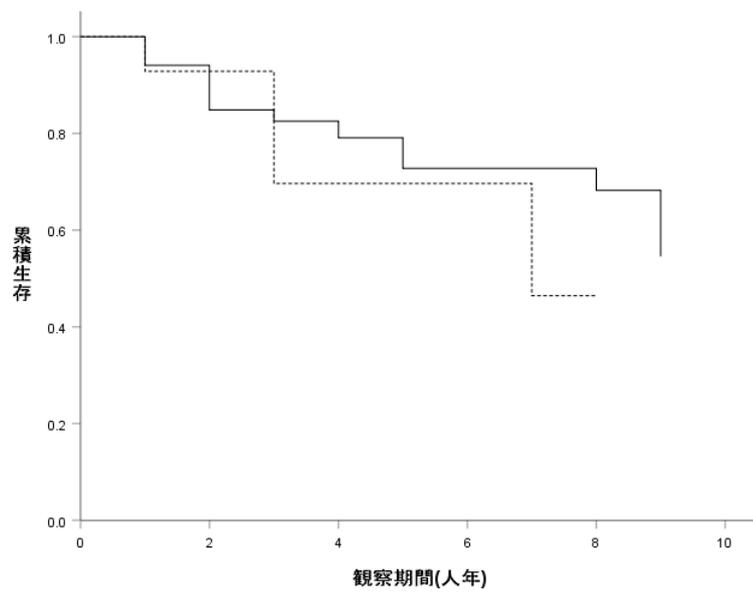
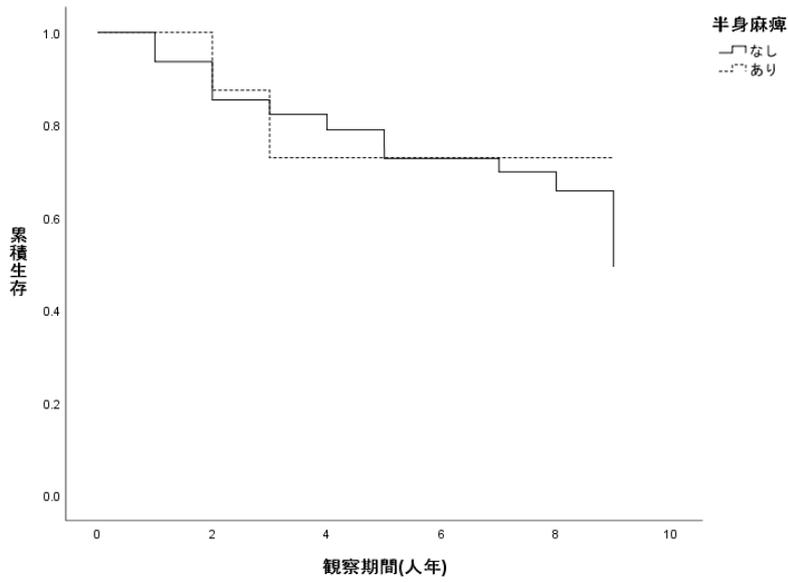


図1. 症状別のKaplan-Meier法による生存曲線 (続き)

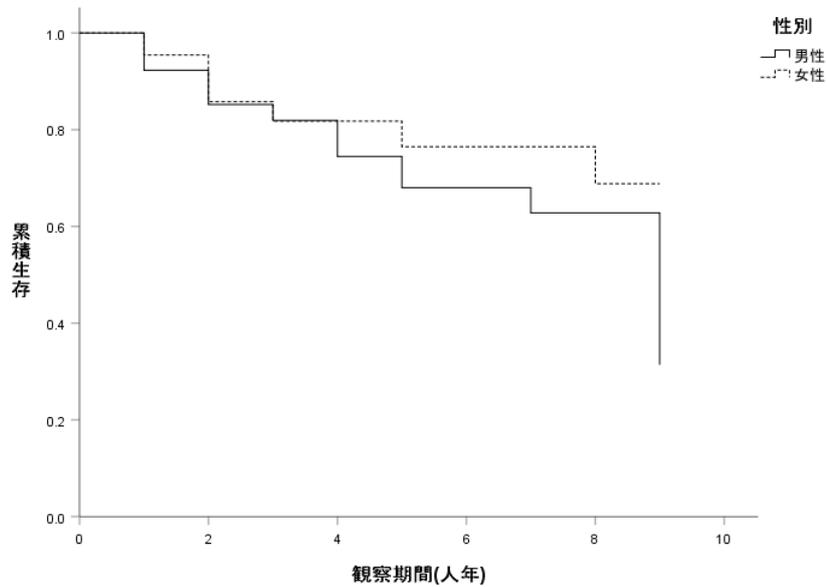
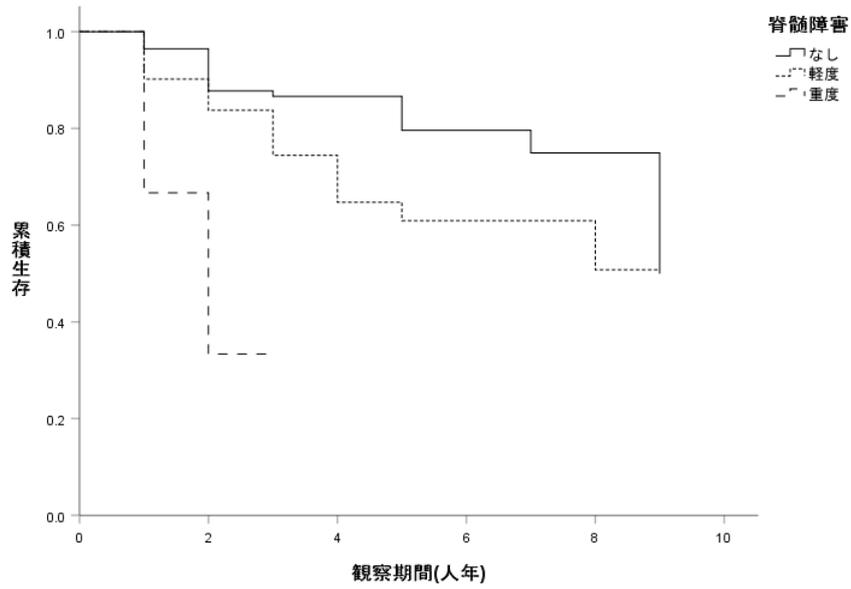
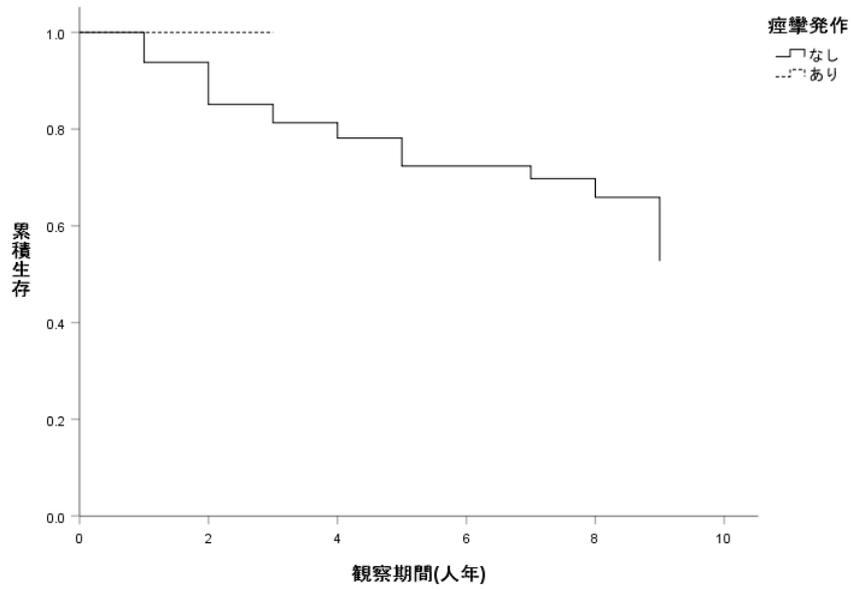


図1. 症状別のKaplan-Meier法による生存曲線 (続き)

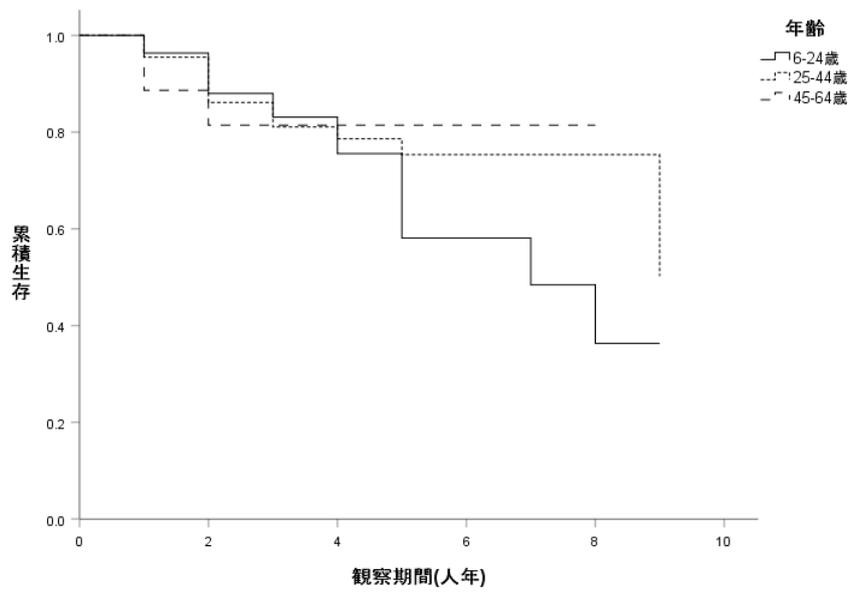


図1. 症状別のKaplan-Meier法による生存曲線 (続き)

表1. Baselineでの基本集計

	n	(%)
<b>性別</b>		
男性	78	(47.0)
女性	88	(53.0)
<b>年齢</b>		
6-24 歳	55	(33.1)
25-44 歳	67	(40.0)
45-64 歳	44	(26.5)
<b>家族歴</b>		
あり	55	(33.1)
なし	78	(47.0)
不明	33	(19.9)
<b>日常生活状況</b>		
完全自立	67	(40.4)
一部不自由	76	(45.8)
部分介助	9	(5.4)
全面介助	0	(0.0)
不明	14	(8.4)
<b>聴力低下</b>		
両側	22	(13.3)
一側	55	(33.1)
なし	89	(53.6)
<b>顔面神経麻痺</b>		
両側	4	(2.4)
一側	27	(16.3)
なし	135	(81.3)
<b>小脳失調</b>		
あり	28	(16.9)
なし	138	(83.1)
<b>顔面知覚低下</b>		
あり	26	(15.7)
なし	140	(84.3)
<b>言語障害</b>		
あり	22	(13.3)
なし	144	(86.6)
<b>失明</b>		
両側	0	(0.0)
一側	4	(2.4)
なし	162	(91.6)
<b>複視</b>		
あり	14	(8.4)
なし	152	(91.6)
<b>半身麻痺</b>		
あり	8	(4.8)
なし	158	(95.2)
<b>記銘力低下</b>		
あり	4	(2.4)
なし	162	(97.6)

<b>痙攣発作</b>		
あり	4	(2.4)
なし	162	(97.6)
<b>脊髄障害</b>		
重度	3	(1.8)
軽度	51	(30.7)
なし	112	(67.5)

---

表 2. 社会的自立状況の悪化に関連する各要因についてのコックス比例ハザードモデル

	ハザード比	95%信頼区間
<b>性別</b>		
男性	1.4	(0.7-2.8)
女性	(ref)	
<b>年齢</b>		
6~24 歳	1.7	(0.8-3.7)
25~44 歳	(ref)	
45~64 歳	1.0	(0.4-2.4)
<b>聴力低下</b>		
なし	(ref)	
一側	1.7	(0.8-3.6)
両側	2.4	(0.7-7.7)
<b>顔面麻痺</b>		
なし	(ref)	
一側	0.9	(0.3-2.7)
両側	0.6	(0.1-3.3)
<b>小脳失調</b>		
なし	(ref)	
あり	2.3	(0.9-5.6)
<b>顔面知覚低下</b>		
なし	(ref)	
あり	0.8	(0.3-2.5)
<b>言語障害</b>		
なし	(ref)	
あり	0.9	(0.3-2.7)
<b>複視</b>		
なし	(ref)	
あり	1.6	(0.5-5.5)
<b>失明</b>		
なし	(ref)	
一側	0.9	(0.1-7.7)
<b>半身麻痺</b>		
なし	(ref)	
あり	0.6	(0.1-2.7)
<b>記銘力低下</b>		
なし	(ref)	
あり	0.8	(0.1-8.0)
<b>脊髄障害</b>		
なし	(ref)	
軽度	2.3	(1.04-5.1)
重度	7.4	(1.6-34.6)

表3. 社会的非自立への変化をアウトカムにした各要因の分析

	全体(N)	社会的非自立への変化		Fisher 正確検定	オッズ比	95%信頼区間
		あり	%			
<b>聴力低下</b>				0.010		
なし	53	5	9.4		ref	
一側	19	4	21.1		2.6	(0.6-10.8)
両側	17	7	41.2		6.7	(1.8-25.5)
<b>顔面麻痺</b>				0.002		
なし	112	17	15.2		ref	
一側	21	10	47.6		5.1	(1.9-13.8)
両側	2	1	50.0		5.6	(0.3-93.7)
<b>小脳失調</b>				0.033		
なし	117	19	16.2		ref	
あり	21	8	38.1		3.2	(1.2-8.7)
<b>顔面知覚低下</b>				0.053		
なし	116	21	18.1		ref	
あり	24	9	37.5		2.7	(1.0-7.0)
<b>言語障害</b>				<0.001		
なし	124	20	16.1		ref	
あり	20	11	55.0		6.4	(2.3-17.3)
<b>複視</b>				0.027		
なし	140	28	20.0		ref	
あり	12	6	50.0		4	(1.2-13.3)
<b>失明</b>				0.007		
なし	155	32	20.6		ref	
一側	6	4	66.7		7.7	(1.3-43.9)
両側	1	1	100		>999.9	(0.0-∞)
<b>半身麻痺</b>				0.006		
なし	146	29	19.9		ref	
あり	12	7	58.3		5.7	(1.7-19.1)
<b>記銘力低下</b>						
なし	162	37	22.8		ref	
あり	0	0	0		0	0
<b>痙攣</b>				0.003		
なし	156	33	21.2		ref	
あり	6	5	83.3		18.6	(2.1-165.0)
<b>脊髄障害</b>				0.323		
なし	82	12	14.6		ref	
軽度	28	6	21.4		1.6	(0.5-4.7)
重度	2	1	50.0		5.8	(0.3-99.7)

## 色素性乾皮症の遺伝型・表現型関連に関する研究

研究分担者 森脇 真一（大阪医科大学医学部 皮膚科学）

### 研究要旨

分担研究者は1999年から紫外線性DNA損傷修復能の遺伝的な欠損で発症する色素性乾皮症（XP）、コケイン症候群（CS）など国が認める指定難病、小児慢性特定疾病である遺伝性光線過敏症の分子細胞診断を行ってきた。本年度はCOVID-19全国蔓延のもと、小児全体で外出の機会が減り、また皮膚科への受診控えの影響もあり、当科でのXPを含むすべての光線過敏症（遺伝性、非遺伝性いずれも）患者の新患数が激減した。そのため特にXP検査依頼数が激減し、2005年以降例年15-20例疑い患者を解析してきたが、今年度XPの紹介件数はわずか4例であり、XPに関してはXP-Vを1例確認したのみである。一方、XPの類縁疾患であるCSは光線過敏症ではなく発育障害などを主訴に例年通り4例の検査依頼（いずれも小児科）があり2例のCS（CSA、CSB各1例）を確認した。

2020年度、COVID-19の影響でXP、CS患者家族の情報交換会はWEB開催となった。各種学会でのXP、CS家族会ブースも学会自体がWEB開催となったため見合わせとなった。XP、CSに関しては再診患者数も激減した。このような現状が続けば、Withコロナ時代の小児難病患者の診療支援についての対策や検討が必要となる。

### A. 研究目的

色素性乾皮症（xeroderma pigmentosum；XP）は紫外線性DNA損傷の先天的な修復欠損で発症し、重篤な光線過敏症状、露光部皮膚がんのハイリスクに加え、特に本邦では過半数の症例（XPA群）（XP-A）で脳・神経症状を合併する。従って本邦では重症患者が過半数を占めるため、できるだけ早期（低年齢）での確定診断が患者予後、患者家族のQOL向上の観点からも必要である。遺伝学的に異なる8つの群があり、本邦ではXP-Aが50%、次いでXPバリエーション型（XP-V）が25%と高頻度である。分担研究者は1999年から紫外線性DNA損傷修復能の遺伝的な欠損で発症する色素性乾皮症（XP）、コケイン症候群（CS）など遺伝性光線過敏症（指定難病、小児慢性特定疾病）の早期診断目的に全国から検体を受け入れ解析を行ってきた。

### B. 研究方法

研究分担者は本年度を含む最近の約20年間、XP、XP類縁疾患の診断センターを維持し、全国から紹介されてきた500例以上のXP疑い患者を細胞生物学的、分子遺伝学的手法を駆使して解析し、これまで156例のXP患者（全例日本人症例）を新規に確定診断した。その内訳は50%がXPA群、25%がXP-Vであり、残りをXP-D、XP-Fなどで占

める。2020年度も、患者皮膚由来培養線維芽細胞、あるいは患者血液を用いて、DNA修復を指標にした細胞学的解析、XP遺伝子についての遺伝学的解析を行った。

（倫理面への配慮）

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

### C. 研究結果

今年度XPの紹介件数はわずか4例であり、XPに関してはXP-Vを1例確認したのみである。一方CSは、光線過敏症ではなく発育障害などを主訴に例年通り4例の検査依頼（いずれも小児科）があり2例のCS（CSA、CSB各1例）を確認した。さらに過去にXPと診断した症例の定期受診のキ

キャンセルも多く、再診 XP 症例も例年の 1/4 であった。

#### D. 考察

COVID-19 全国蔓延のもと小児全体で外出の機会が減り、また皮膚科への受診控えの影響もあり、当科での XP を含むすべての光線過敏症患者の新患数が激減した。そのため XP 検査依頼数も激減し、例年の 2 割程度であった。また皮膚がんチェックのための予約再診数もキャンセルが多く、現状が続けば With コロナ時代の XP 患者の診療支援についての対策や再検討が必要となる。

#### E. 結論

今後も引き続き XP、XP 類縁疾患の診断センターを維持していく予定であるが、初診症例、再診症例の受診控えがないよう、COVID-19 蔓延の終息に期待したい。今後も引き続き XP 症例を蓄積して XP 各群における遺伝型・表現型関連を検討する。また難病プラットフォームのシステムは 2020 年度、XP 症例用に改良済であり、2021 年度から蓄積 XP 症例のレジストリーを早期に確立する。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- (1) 森脇真一 光線過敏症 p1567-1569 今日の治療指針 第 8 版(総編集 永井良三) 医学書院) 2020.2
- (2) 森脇真一 色素性乾皮症 p820-821 今日の小児治療指針 第 17 版(総編集 水口雅、市橋光、崎山弘、伊藤秀一) 医学書院
- (3) 森脇真一 赤ら顔—つくりたくないためのスキンケア・遮光 “顔の赤み”鑑別・治療アトラス Monthly Book Derma 294:267-270, 2020
- (4) 森脇真一 光線テスト 皮膚科医に必要な生体検査 Visual Dermatology 19 (臨時増刊号) :119-122, 2020
- (5) 森脇真一 希少疾患ライブラリー 色素性乾皮症 ケアネット・ドットコム (株ケアネット)  
<https://www.carenet.com/report/library/general/rare/023.html>
- (6) Onishi M, Tsunoda K, Maeda F, Moriwaki S, Amano H Angiosarcoma of the Auricle in a Patient with Xeroderma Pigmentosum Variant Case Rep Dermatol 12:144-149, 2020
- (7) 森脇真一 可視光線の功罪 日本皮膚科学会雑

誌 130(9):2043-2046, 2020

- (8) Hirakawa Y, Futaki S, Furukawa F, Kondo Y, Moriwaki S Acute changes in nidogen-1 expression in the epidermal basement membrane of a 3-dimensional cultured human skin model after ultraviolet B irradiation. Photodermatol Photoimmunol Photomed 36:499-502, 2020
- (9) 森脇真一 日光に関係のある皮膚疾患-光線過敏症を中心に- 顔と頭の皮膚病診療 Monthly Book Derma 303:12-20, 2020
- (10) 鄭韓英、黒川晃夫、中野創、森脇真一 娘の発症を契機に父親も確定診断に至った骨髄性プロトポルフィリン症の 1 家系 日本小児皮膚科学会雑誌 39 : 149-153、2020

##### 2. 学会発表

- (1) 森脇真一 DNA 損傷応答異常で発症する遺伝性光線過敏症～from bench to bedside～ スポンサードセミナー 第 113 回近畿皮膚科集談会 2020 年 7 月 19 日 (神戸)
- (2) 森脇真一 令和の時代の光線療法 ; 理論、実際、そして今後の展開 シンポジウム 2 光線療法の種類と適応は? 第 36 回日本臨床皮膚科医会 2020 年 9 月 21 日 (浜松)
- (3) おひさま家族～りんくん一家 10 年の記録 第 35 回民教協スペシャル ABC テレビ 2021 年 2 月 11 日
- (4) 森脇真一、前田文彦、天野博雄 極めて稀な XP 病型 : 色素性乾皮症 E 群の 1 例 第 484 回日本皮膚科学会大阪地方会 2021 年 3 月 13 日 (神戸)

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

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

神経症状の合併症に関する医療実態調査ならびに予防的訓練法の創出  
研究分担者 宮田 理英  
公設社団法人地域医療振興協会（地域医療研究所）東京北医療センター小児科部長

## 研究要旨

色素性乾皮症（XP）患者において神経症状に関連した歯科・口腔衛生分野、栄養管理、整形外科・リハビリテーション分野、心臓における合併症に関する診療ガイドラインの作成を目指して調査研究を進めている。2020年度は、一部家族会において介入した歯科的治療や嚥下予防トレーニングの紹介により、変化があったかどうかについての嚥下に関するアンケートを施行した。また、心臓合併症については、合併症のある2患者の経過を追うとともに、全国家族会に対してアンケート調査を行った。

### A. 研究目的

A 群色素性乾皮症（XP-A）患者では、神経症状の進行が患者 QOL と生命予後を左右する。歩行障害、嚥下障害の出現に伴い、活動性の低下が急速に進み、重度化する。また、最近では栄養面、心臓合併症における管理の困難さもみられてきている。本研究では、色素性乾皮症（XP）患者において、神経症状に関連した歯科・口腔衛生分野、栄養管理、整形外科・リハビリテーション分野、心臓における合併症に関する診療ガイドラインの作成を目指す。

### B. 研究方法

- （1）歯科的介入を行った XP 家族会の会員に対して、嚥下に関するアンケート調査を行った。
- （2）全国 XP 家族会に対して、心臓合併症に関するアンケート調査を行った。
- （3）関与している心臓合併症のある患者 2 名の臨床経過を追った。  
（倫理面への配慮）  
公益社団法人地域医療研究所の研究倫理審査委員会において承認を得た。

### C. 研究結果

- （1）44 名の患者家族に対してアンケート送付を行い、34 名（5-43 歳、 $21.1 \pm 8.0$  歳）より回答を得た。嚥下トレーニングを行っているのは 3 名に過ぎず、マウスピース作成を行ったのが 2 名、食事形態を変えたのが 1 名であった。5 名で吸引を開始していた。マウスピース作成の 1 名において、よく噛むようになったという変化が認められた。
- （2）108 名の患者家族に対してアンケートを送付し、81 名（1-42 歳、 $21.2 \pm 9.2$  歳）より回答を得た。10 名において徐脈（ $27.8 \pm 4.0$  歳時）

において徐脈、5 名（ $22.4 \pm 4.6$  歳時）において不整脈、6 名（ $23.8 \pm 9.6$  歳時）において機能低下を含む心臓超音波検査異常を認めた。23 名で心電図、63 名で心臓超音波検査が行われたことがないという回答であった。

（3）1 名は Mobitz II 型房室ブロックによる徐脈の増悪、心機能低下を認め、32 歳時に心不全で死亡した。病理解剖施行中である。1 名は Wenckebach 型房室ブロックと軽度の心筋肥厚を認めており、経過観察中である。

### D. 考察

（1）嚥下に関するトレーニングはまだ定着しておらず、今後も情報提供をしていきたい。また、マウスピース作成や食事形態の変更による経口摂取の維持が得られている患者がおり、今後の介入による期待ができる。XP 患者における歯列や嚥下機能の変化を今後検討し、歯科的介入を積極的に行っていくことを予定している。

（2）主に 20 歳以降の年長 XP 患者において、徐脈、不整脈、心機能低下などが認められていることがわかった。徐脈に関しては、ブロックなどの不整脈から生じているのか、自律神経の問題であるのか、今後検討は必要である。また、ほとんどの患者で心電図、特に心臓超音波検査が施行されていないことがわかった。今後、年長 XP 患者における心臓定期検査を行うことを推奨し、さらにデータを集めていきたい。

（3）死亡した XPA 患者においては、神経的な解析とともに心臓や肝臓に関する解析も行っているところである。もう 1 名の XPA 患者に関しては、半年に 1 回のホルター心電図、心臓超音波検査を行い、経過を追っていく予定としている。

### E. 結論

- （1）嚥下に関するトレーニングはまだ周知が

十分でなく、定着していないことがわかった。また、少数ではあるが、マウスピース作成や食事形態変更が経口摂取維持につながっていることが示唆された。今後、歯列の年齢による変化を検討し、さらに歯科的介入を行っていくとともに、嚥下に関するトレーニングの周知、定着を目指したい。

(2) 主に 20 歳以降の年長 XP 患者において徐脈や不整脈、心機能低下などのリスクがあることが示唆された。また、心臓に関しては定期検査が行われていないことがわかり、今後の介入が必要と判断された。

(3) 年長 XP 患者において、進行性の心臓合併症が起る得ること、心臓合併症が XP 患者の死亡原因となり得ることがわかり、今後の検討を続けたい。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Mizuno T, Miyata R, Hojo A, Tamura Y, Nakashima M, Mizuguchi T, Matsumoto N, Kato M. Clinical variations of epileptic syndrome associated with PACS2 variant. Brain and Dev. 2021; 43(2): 343-347.

### 2. 学会発表

Miyata R, Kuranobu D, Hayashi M. A Patient with xeroderma pigmentosum type A who has progressing heart complications. 16<sup>th</sup> International child Neurology Congress. Oct. 12-23, 2020 (Virtual)

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

## 色素性乾皮症の神経症状に関連したQOL評価方法の確立に関する研究

研究分担者 上田 健博 神戸大学大学院医学研究科 脳神経内科学分野

### 研究要旨

これまでに我々は色素性乾皮症（XP）の神経症状に対する評価項目として頭部MRI、末梢神経伝導検査、独自の重症度スケールを確立した。中でも重症度スケールを用いた解析において、言語能力、排泄行為、起立・歩行、興味・関心が病状の進行と相関があったことから、神経学的異常のみならず生活の質（QOL）の維持あるいは向上がXP患者の予後改善に寄与する可能性が示唆された。同時に患者家族のQOLに関してもこれまで評価されることはなかったが、XP患者の生活環境を維持していくうえでは重要な要素と考えられた。

QOL評価は疾患や症状に応じて様々な質問票などが考案されており、既存のものを用いるかオリジナルな尺度を考案するかについても一長一短がある。今年度はXP患者および家族のQOL評価に関して、既存の報告のレビューや患者の診療情報を後方視的に検討し、最適なQOL評価尺度の探索を行った。

XPに対するQOL評価尺度として、神経症状だけでなく日常生活を総括できるような指標として複数の候補を挙げることができた。翌年以降にスコアリングを行う計画とした。

### A. 研究目的

前年度までは色素性乾皮症（XP）の神経症状に対する客観的評価を主眼とし、頭部MRIや末梢神経伝導検査、重症度スコアなどの評価項目を確立した。一方で医療やケアの介入によるアウトカムにおいては、臨床症状と同等にQOL（生活の質）が重視されている。重症度スコアの下位項目でも言語能力、排泄行為、起立・歩行、興味・関心が病状の進行と相関があり、神経学的な評価だけでは推し量ることが難しいと思われた。

### B. 研究方法

QOL評価は疾患や症状に応じて様々な質問票などが考案されており、既存のものを用いるかオリジナルな尺度を考案するかについても一長一短がある。今年度はXP患者および家族のQOL評価に関して、既存の報告のレビューや患者の診療情報を後方視的に検討し、最適なQOL評価尺度の探索を行った。

（倫理面への配慮）

今年度は文献のレビューが主体であり、倫理面での大きな問題はないと思われた。患者の臨床データは全て匿名化をした上で厳重に取り扱った。

### C. 研究結果

神経難病とQOLの研究は広く行われており、筋力低下や歩行障害といったADLに直結する因子よりも感覚障害、疼痛、自律神経障害（立ちくらみ、排泄障害）などがQOLを低下させる因子として重

要であった。その他、精神症状（抑うつ、自発性低下）、社会とのかかわり、難病という烙印、家庭環境など多彩な要因があり、疾患ごとに尺度が作成されていることが多かった。

XP患者においてQOLに関わる因子を検討すると、①患者の神経症状、特に感覚系や自律神経系、②患者の皮膚症状、遮光に伴う行動の制限、③精神発達遅滞、意思疎通、難聴、④家庭環境、保護者・介護者のQOL、⑤学校生活、卒業後の生活、などに大別された。

以上から評価尺度として、神経症状だけでなく日常生活を総括できるような指標が望ましく、①保護者による代理評価としてPedsQL、COOP chartsなど、②保護者自身の評価としてWHOQOL、SF-36などが候補として挙げられた。

### D. 考察

小児におけるQOL評価の難しさは以前から指摘されており、その理由として客観的な指標と主観的な評価との差がとりわけ大きいこと、小児の生活が両親の生活様式や家庭環境に受ける影響は大きいこと、成人の場合よりも身体的、精神的、社会的な要素が混ざり合っており明確に分離することは難しいこと、などが考えられる。

自分の健康状態を表現できるかどうかは言語能力の発達に関連しており、本研究の対象である重症型XP-Aでは当てはまらない印象であった。その他の型では検討の余地があった。一方で両親が代理回答する場合、親子関係、子育ての経験、両

親自身の精神状態、健康状態、親自身のQOLによってその結果が左右されるため、本研究でも保護者による代理回答に加えて保護者自身のQOL評価も必要と考えられた。

## E. 結論

XPに対するQOL評価尺度として、神経症状だけでなく日常生活を総括できるような指標として複数の候補を挙げる事ができた。翌年以降にスコアリングを行う計画とした。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Progressive length-dependent polyneuropathy in xeroderma pigmentosum group A.

Tsuji Y, Ueda T, Sekiguchi K, Nishiyama M, Kanda F, Nishigori C, Toda T, Matsumoto R. Muscle Nerve. 2020;62(4):534-540.

A case of area postrema syndrome associated with sick sinus syndrome in an elderly patient with neuromyelitis optica spectrum disorder: Case report

Komaki R, Chihara N, Hara A, Fujisawa S, Muramae N, Nakasone K, Ueda T, Sekiguchi K, Matsumoto R.

Neurology and Clinical Neuroscience. 2020; 8(4): 183-185.

視神経脊髄炎スペクトラム病態の合併が疑われた脊髄梗塞の1例

刀坂 公崇, 千原 典夫, 赤澤 明香, 上田 健博, 関口 兼司, 松本 理器

臨床神経学. 2021; 61(2): 127-131.

ステロイド治療を併用して改善した免疫チェックポイント阻害薬によるギラン・バレー症候群様急性炎症性脱髄性ポリニューロパチーの1例

橋本 黎, 上田 健博, 辻 佑木生, 大塚 喜久, 関口 兼司, 松本 理器

臨床神経学. 2020; 60(11): 773-777.

### 2. 学会発表

上田 健博, 小牧 遼平, 関口 兼司, 松本 理器. 石灰化を伴う白質病変の継時的変化を確認した **TREX1** 遺伝子変異の一例. 第 45 回日本脳卒中学会学術集会. 2020/8/24-25. 横浜.

上田 健博, 立花 久嗣, 荒木 健, 末廣 大知, 渡部 俊介, 的場 健人, 関口 兼司, 松本 理器. 重

篤な消化器系合併症を生じた筋萎縮性側索硬化症の 3 例. 第 61 回日本神経学会学術大会. 2020/8/31-9/2. 岡山

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

## 進行期皮膚悪性腫瘍を伴った色素性乾皮症患者について

研究分担者 中野 英司 神戸大学医学部附属病院助教

### 研究要旨

免疫チェックポイント阻害薬の登場以降、悪性黒色腫の治療は劇的に変化してきたものの、進行期皮膚悪性腫瘍の治療は未だ確立しているとはいえない。また、色素性乾皮症患者においてはその疾患特性上、DNA損傷を伴う治療には注意が必要である。今回、色素性乾皮症登録制度を用いて、治療中の進行期皮膚悪性腫瘍合併患者の臨床的特徴、治療内容、有効性や有害事象について調べ、治療方針について検討した。希少疾患であり、大規模な臨床試験は難しいため、今後の症例の蓄積が重要である。

### A. 研究目的

色素性乾皮症 (Xeroderma Pigmentosum : XP) は光線過敏症状、神経症状を主症状とする稀な常染色体潜性遺伝性疾患である。DNA 修復機構の一つであるヌクレオチド除去修復の異常である A ~ G 群、および損傷乗り越え修復の異常であるバリエーション型の 8 つの相補性群に分類される。XP は比較的まれな疾患ではあるが、日本では 2.2 万人に 1 人と世界の中では高頻度に見られる。日本人は A 群が最も多く、半数以上を占めており、次いでバリエーション型が 30% 程度、D 群が 1 割弱となっており、症例数が少ないことから、臨床情報の蓄積が重要である。

XP では光線過敏症状の一つとして皮膚がんがあり、適切に遮光しなければ若年から露光部に皮膚がんが多発することが知られている。皮膚がんの発生機序としては、紫外線 DNA 損傷が遺伝子の変異を引き起こすことによると考えられている。悪性黒色腫に対しては近年、免疫チェックポイント阻害薬や BRAF を標的とした分子標的療法が登場し、その治療に変革をもたらしているものの、そのほかの進行期皮膚悪性腫瘍は治療法が確立しているとはいえない。今回は進行期皮膚悪性腫瘍を合併した XP 患者に着目し、その治療方針や今後の治療の展望について検討した。

### B. 研究方法

2020 年 11 月時点で全身療法施行中である当科で診断した、あるいは診断中の進行期皮膚悪性腫瘍を合併した XP 患者を対象にして、臨床情報、治療内容、効果などを検討した。

(倫理面への配慮)

XP の遺伝子診断については保険適用となっているが、保険適用前の患者および、現在において

も事務の指示によりその目的、方法、使用用途などについては研究課題名「光線過敏症状を示す遺伝性疾患の遺伝子診断とその病態解明と治療薬の探索」として、神戸大学医学部倫理委員会に承認されている (第 180213 号)。また、患者には診断以外にも医学研究に使用することについて文書でのインフォームドコンセントを受けており、神戸大学医学倫理委員会の規約を遵守し、学内の現有設備を用いて研究を実施する。患者の個人情報機関外に漏洩せぬよう試料や解析データは神戸大学情報セキュリティポリシーに則り厳重に管理する。また、成果のとりまとめを行い、内外の学会や学術雑誌に積極的に研究成果の発表を行うが、発表に際しては個人情報が漏洩することのないように、また患者やその家族に不利益のないように十分配慮する。

### C. 研究結果

当科で運用している XP 登録制度を用いて、現在治療中の進行期皮膚悪性腫瘍合併患者を 3 名同定した。

症例 1 は 70 代男性。当科で XP バリエーション型と診断されフォロー中であった。既往に原発不明悪性黒色腫、頸部リンパ節転移があったが術後 10 年以上経過しており、悪性黒色腫としてのフォローは終了していた。かかりつけ内科にて胸部異常陰影を指摘され、他院で肺生検、悪性黒色腫の多発肺転移と診断された。ニボルマブ投与にて肺転移は縮小、消失し奏効が見られた。症例 2 は 30 代男性で肺、骨、副腎、脊髄、脳に腫瘤影を認め、転移性腫瘍として生検されたところ原発不明悪性黒色腫の多発転移と診断、露光部に色素斑が目立つことから XP が疑われ当科に診断依頼があった。遺伝学的検査にて XP バリエーション型と診断し

た。悪性黒色腫多発転移に対してはオプジーボ、ヤーボイ併用療法が開始された。症例3は50代男性、詳細は不明であるが以前に他院でXPと診断されており、顔面を中心に基底細胞癌や有棘細胞癌が多発、適宜手術や液体窒素凍結療法などが施行されていた。5年前に左眼窩内転移を認め、放射線治療にて病変の消失を認めたが、1年前に多発リンパ節、骨、肝、胸膜、腹腔内転移を認めた。イリノテカン療法を施行されたが効果が乏しく、5-FU+カルボプラチン+セツキシマブ療法を5-FUとカルボプラチンを10% doseに減量して行われた。こちらも効果乏しくニボルマブに変更され、奏効を維持している。

#### D. 考察

XPはDNA修復障害があるため、進行期皮膚悪性腫瘍を合併した患者に対する治療方針の決定の際には注意を要する。放射線治療やある種の抗がん剤はがん細胞のDNAに損傷を引き起こすことにより奏効するため、XP患者ではその有害事象が顕著になるのではないかと懸念されている。

XPに対する放射線治療の安全性は確立しておらず、これまで臨床試験などの前向き研究や有効性、安全性を検証した大規模な後ろ向き研究の報告はない。放射線によるDNA損傷の修復にはヌクレオチド除去修復が関わるわけでは無いが、損傷乗り越え機構には関わるため、注意が必要と考えられる。最も症例数が多い報告としては18例のレビューがあり(Schaffer JV, Orlow SJ. *Dermatology*. 2011; 323:97-103)、相補性群が確定している症例は少ないものの、18例中16例で耐容可能であったことと、3か月から25年、平均8年のフォローで二次発がんはなかったと報告されている。症例3では眼窩内転移に対して放射線治療が実施され、局所制御も良好で特に放射線治療による有害事象も見られていない。

化学療法にしても症例数が少なく、まとまった報告はない。ただし、マイトマイシンCや白金製剤は作用機序としてDNA鎖架橋作用があり、これはヌクレオチド除去修復がかかわるため注意が必要とされる。症例報告ではあるが、シスプラチン投与後に全身状態が悪化し、死亡した報告がみられる(Sumiyoshi M, et al. *Intern Med* 2017; 56:979-982, Carneiro MC, et al. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2020; 129:e1-11)。症例3ではカルボプラチンの用量を10%に減量したところ、目立った副作用は見られなかった。その後、EGFR阻害薬であるセツキシマブの投与には問題はなかった。

一方で、免疫チェックポイント阻害薬についてはその効果が有望視される。免疫チェックポイント阻害薬の効果を予測するバイオマーカーの一

つとして、腫瘍遺伝子変異量(Tumor mutation burden; TMB)があり、TMBが高いほど免疫チェックポイント阻害薬の奏効率が高いと報告されている。XPにおける皮膚悪性腫瘍ではTMBが高いと考えられ、これまでも免疫チェックポイント阻害薬の有効性を示唆する症例報告があった(Hauschild A, et al. *Eur J Cancer* 2017)。症例1、3では免疫チェックポイント阻害薬が奏効しており、症例2ではまだ奏効は明らかではないものの効果が期待できる。

いずれにしてもまだ症例報告の域を出ず、今後の症例の蓄積が待たれるところではあるものの、免疫チェックポイント阻害薬はXP患者における進行期皮膚悪性腫瘍のkey drugとなると考えられる。

#### E. 結論

進行期皮膚悪性腫瘍を合併したXP患者には治療方針を検討するうえで、その疾患特性を理解する必要がある。疾患の希少性から臨床試験は困難であり、症例の蓄積が待たれる。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

演題名：色素性乾皮症の現況 第484回日本皮膚科学会大阪地方会

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

## ポルフィリン症の遺伝子診断、ガイドライン作成に関する研究

研究分担者 中野 創 弘前大学大学院医学研究科皮膚科学講座/大門 眞 弘前大学大学院医学研究科内分泌代謝内科学講座

### 研究要旨

ポルフィリン症と臨床診断された8家系において遺伝子診断を行い、多様性ポルフィリン症1家系、赤芽球性プロトポルフィリン症2家系で遺伝子変異を同定した。無症候変異保有者を同定したため、発症予防策を講じることができる。ポルフィリン症診療ガイドライン作成の学会承認を得、エビデンスレベルを重視するプラットフォームを作成した。

### A. 研究目的

本邦におけるポルフィリン症の診療実態を知る目的で、ポルフィリン症の遺伝子診断症例を募集し、遺伝子診断を行った。学会の承認を受けたポルフィリン症診療ガイドライン作成の為に、ポルフィリン症ガイドライン作成委員会を結成し、ガイドライン記載内容の検討を行った。

### B. 研究方法

ポルフィリン症と臨床診断された患者あるいはその家族から末梢血を採取し、ゲノムDNAおよび全RNAを抽出し、ポルフィリン症の9つの病型の原因遺伝子について、遺伝子変異検索を行った。遺伝子変異検索は弘前大学医学部倫理委員会の承認を受け、被検者のインフォームドコンセントを得たうえで、ヘルシンキ宣言に則り行われた。

ポルフィリン症診療ガイドライン作成は既存の国内ガイドラインに加え海外のガイドラインを分析し、エビデンスレベルに基づいた診断、治療のレイアウトを考慮した。

### C. 研究結果

臨床的にポルフィリン症と診断された患者あるいはその家族8家系12名についてポルフィリン症の遺伝子診断を行った。症例の内訳は遺伝性コプロポルフィリン症3名、多様性ポルフィリン症確定例の無症候の次男1名、急性ポルフィリン症1名、晩発性皮膚ポルフィリン症1名、赤芽球性プロトポルフィリン症の発端者1名、別の家計の発端者1名とその両親、妹、弟計5名総計12名であった。このうち、多様性ポルフィリン症家系の無症候者は変異を保有していることが分か

った。赤芽球性プロトポルフィリン症の2家系ではいずれも変異が同定され、うち1家系では無症候児2名が発症パターンであることが判明した。

ポルフィリン症診療ガイドライン日本皮膚科学会へのガイドライン作成申請が承認され、項目は概要（背景・目的、作成手順、エビデンス収集、エビデンスレベル・推奨度の決定基準、資金・利益相反、公開法）、病態・診断・治療（概念・分類、診断、治療）、クリニカルクエスチョンとした。

### D. 考察

ポルフィリン症確定家系における遺伝子変異検索によって、無症候変異保有者を同定できた。多様性ポルフィリン症においては、発症誘発因子である薬剤摂取の注意喚起をし、赤芽球性ポルフィリン症においては肝機能のモニタリングを行うなど、予防策を講じることができる。遺伝子診断によっても確定診断されない症例が複数存在し、臨床診断が困難であることが分かった。

### E. 結論

ポルフィリン症家系においては無症候者の遺伝子診断が重要である。臨床診断の正確を期するためにガイドライン作成が急務と考えられる。

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

1. Saito A, Okiyama N, Inoue S, Kubota N, Nakamura Y, Ishitsuka Y, Watanabe R, Nakano H, Fujisawa Y. Novel mutation of the ferrochelatase gene in a Japanese family with erythropoietic protoporphyria. J

Dermatol. 2020 Apr;47(4):e114-e116.

2. 中野創. 光線過敏症 [ポルフィリン症など]. 出光俊郎, 神部芳則編. 口腔粘膜・皮膚症状から「見抜く」全身疾患. 南江堂. 東京. 2020, p24-26.
2. 学会発表
1. 松井彰伸, 澤村大輔, 中野創. 家族性晩発性皮膚ポルフィリン症における UROD 遺伝子の解析. 第 119 回日本皮膚科学会総会. ポスター. WEB 開催. 2020 年 6 月 4-7 日.
2. 越後岳士, 筒井清広, 小村一浩, 中野 創. 骨髄性プロトポルフィリン症の親子例. 第 119 回日本皮膚科学会総会. ポスター. WEB 開催. 2020 年 6 月 4-7 日.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

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

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
松尾宗明	神経皮膚症候群	水口雅他 編 (分担)	今日の小児 治療指針 (第 17版)	医学書院	東京	2020	685
松尾宗明	自閉スペクトラ ム症、知的発達症	水口雅他 編 (分担)	今日の小児 治療指針 (第 17版)	医学書院	東京	2020	708-709
森脇真一	光線過敏症	永井良三	今日の治療指 針	医学書院	東京	2020	1567-1569
森脇真一	色素性乾皮症	水口雅 他	今日の小児治 療指針	医学書院	東京	2020	820-821
中野創	光線過敏症 [ポル フィリン症など]	出光俊郎、 神部芳則	口腔粘膜・皮 膚 症 状 か ら 「見抜く」全 身疾患	南江堂	東京	2020	24-26

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
錦織千佳子	ポルフィリン (コプロプ 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-Sawad a 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	Photochem Photobiol	96(4)	853-862	2020
Sugaya M, Funamizu K, Kono M, Okuno Y, Kondo T, Ono R, Akiyama M, <u>Nishigori C</u> , Sato S	Whole-exome sequencing and host cell reaction assay lead to a diagnosis of xeroderma pigmentosum group D with mild ultraviolet radiation sensitivity	J Dermatol	48(1)	96-100	2021

Takaoka Y, Ohta M, Tateishi S, Sugano A, Nakano E, Miura K, Suzuki T, Nishigori C	In Silico Drug Repurposing by Structural Alteration after Induced Fit: Discovery of a Candidate Agent for Recovery of Nucleotide Excision Repair in Xeroderma Pigmentosum Group D Mutant (R683W)	Biomedicines	9(3)	249	2021
Yamano N, Kunisada M, Nishiaki-Sawada A, Ohashi H, Igarashi T, Nishigori C	Evaluation of Acute Reactions on Mouse Skin Irradiated with 222 and 235 nm UV-C	Photochem Photobiol		Epub	2021
大慈弥裕之、山田秀和、橋本一郎、吉村浩太郎、秋田浩孝、古村南夫ほか	美容医療診療指針(令和元年度厚生労働科学特別研究事業)	美容外科	42	91-139	2020
古村南夫	Q21レーザー・光線治療は痤瘡に効果があるのでしょうか。 付属器疾患 その疑問にお答えします! — ニキビから巻き爪まで Q&A50 — 第II章 脂腺	皮膚臨床	62	793-800	2020
Yoshida Y, Ehara Y, Yamamoto O	Melanoma in a patient with neurofibromatosis 1: A single institutional study in Japan	J Dermatol	47(8)	e302-302	2020
Koga M, Yoshida Y, Ehara Y, Imafuku S	Medical costs of surgical intervention for hospitalized patients with neurofibromatosis 1 in Japan	Eur J Dermatol	30(5)	618-620	2020
古賀文二, 吉田雄一, 今福信二	神経線維腫症1型患者に生じるびまん性神経線維腫の治療の現状と問題点	日皮会誌	130(12)	2551-2555	2020
吉田雄一	皮膚科医が知っておくべき皮膚疾患 神経線維腫症1型(レックリングハウゼン病)の精神症状	精神科	38(2)	162-166	2021
松尾宗明	診断・治療可能な遺伝性疾患を見逃さないために】神経疾患 神経線維腫症	小児科臨床	73(5)	645-648	2020

Yoshida M, Yamazaki T, <u>Funasaki H</u> , Marumo K	A platelet-rich plasma therapy for ulnar collateral ligament injuries of elbows in baseball pitchers	Jap J Orthop Sports Med	40(3)	309-314	2020
Yoshida M, <u>Funasaki H</u>	Optimal Platelet Concentration for The Therapeutic Effect of Autologous Neutrophil-Reduced Platelet Rich Plasma in A Rat Model of Achilles Tendinopathy	Muscles, Ligaments and Tendons Journal	10(4)	612-621	2020
<u>Fujii M</u> , Kobayakawa M, Saito K, Inano A, Morita A, Hasegawa M, Mukasa A, Mitsuhashi T, Goto T, Yamaguchi S, Tamiya T, Nakatomi H, Oya S, Takahashi F, Sato T, Bakhit M	Rationale and Design of BeatNF2 Trial: A Clinical Trial to Assess the Efficacy and Safety of Bevacizumab in Patients with Neurofibromatosis Type 2 Related Vestibular Schwannoma	Current Oncology	28(1)	726-739	2021
齋藤清、市川優寛、岩楯兼尚、 <u>藤井正純</u>	神経線維腫症 2 型の治療 – ベバシズマブ 医師主導 治験を含めて	脳神経外科速報	30	276-282	2020
<u>水口雅</u>	mTOR系神経伝達と知的機能の関連 – 結節性硬化症の脳症状の分子病態と治療 –	認知神経科学	22(1)	49-56	2020
<u>Wataya-Kaneda M</u> , Nagai H, Ohno Y, Yokozeki H, Fujita Y, Niizeki H, Yoshida K, Ogai M, Yoshida Y, Asahina A, Fukai K, Tateishi C, Hamada I, Takahata T, Shimizu K, Shimasaki S, Murota H	Safety and Efficacy of the Sirolimus Gel for TSC Patients With Facial Skin Lesions in a Long-Term, Open-Label, Extension, Uncontrolled Clinical Trial	Dermatology and Therapy	10(4)	635-650	2020
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

Koguchi-Yoshio ka H, Nakamura A, Tanemura A, Katayama I, Fujimoto M, Wataya-Kaneda M	Effect of sirolimus gel on sweating: A pilot study	J Dermatol	2021 Jan 27		2021
Koguchi-Yoshio ka H, Tanemura A, Katayama I, Fujimoto M, Wataya-Kaneda M	Hypohidrosis in the macules in tuberous sclerosis complex and neurofibromatosis 1	J Dermatol	48(3)	418-419	2021
Hatano T, Egawa S	Renal angiomyolipoma with tuberous sclerosis complex: How it differs from sporadic angiomyolipoma in both management and care	Asian J Surg	43(10)	967-972	2020
Hatano T, Ohno Y, Imai Y, Moritake J, Endo K, Tamari M, Egawa S	Improved health-related quality of life in patients treated with topical sirolimus for facial angiofibroma associated with tuberous sclerosis complex	Orphanet J Rare Dis	15(1)	133-139	2020
Hatano T, Endo K, Tamari M	Efficacy and safety of low-dose everolimus treatment for renal angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex	Int J Clin Oncol	26(1)	163-168	2021
Okoshi H, Yamauchi T, Suka M, Saito K, Nishigori C, Yanagisawa H	Social Independence of Patients with Neurofibromatosis Type 2 in Japan: Analysis of a National Registry of Patients Receiving Medical Expense Subsidies, 2004-2013	Neurol Med Chir	60(9)	450-457	2020
森脇真一	赤ら顔—つくらないため のスキンケア・遮光	Monthly Book Derma	294	267-270	2020
森脇真一	光線テスト	Visual Dermatology	19 (臨時 増刊)	119-122	2020
森脇真一	可視光線の功罪	日皮会誌	130	2043-2046	2020
森脇真一	日光に関係のある皮膚疾 患 光線過敏症を中心に	Monthly Book Derma	303	12-20	2020

Onishi M, Tsunoda K, Maeda F, <u>Moriwaki S</u> , Amano H	Angiosarcoma of the Auricle in a Patient with Xeroderma Pigmentosum Variant	Case Rep Dermatol	12	144-149	2020
Hirakawa Y, Futaki S, Furukawa F, Kondo Y, <u>Moriwaki S</u>	Acute changes in nidogen-1 expression in the epidermal basement membrane of a 3-dimensional cultured human skin model after ultraviolet B irradiation	Photodermatol Photoimmunol Photomed	36	499-502	2020
Mizuno T, Miyata R, Hojo A, Tamura Y, Nakashima M, Mizuguchi T, Matsumoto N, Kato M	Clinical variations of epileptic syndrome associated with PACS2 variant	Brain and Dev	43(2)	343-347	2021
Tsuji Y, <u>Ueda T</u> , Sekiguchi K, Nishiyama M, Kanda F, <u>Nishigori C</u> , Toda T, Matsumoto R	Progressive length-dependent polyneuropathy in xeroderma pigmentosum group A	Muscle Nerve	62(4)	534-540	2020
Komaki R, Chihara N, Hara A, Fujisawa S, Muramae N, Nakasone K, <u>Ueda T</u> , Sekiguchi K, Matsumoto R	A case of area postrema syndrome associated with sick sinus syndrome in an elderly patient with neuromyelitis optica spectrum disorder: Case report	Neurology and Clinical Neuroscience	8(4)	183-185	2020
橋本黎, <u>上田健博</u> , 辻佑木生, 大塚喜久, 関口兼司, 松本理器	ステロイド治療を併用して改善した免疫チェックポイント阻害薬によるギラン・バレー症候群様急性炎症性脱髄性ポリニューロパチーの1例	臨床神経学	60(11)	773-777	2020
刀坂公崇, 千原典夫, 赤澤明香, <u>上田健博</u> , 関口兼司, 松本理器	視神経脊髄炎スペクトラム病態の合併が疑われた脊髄梗塞の1例	臨床神経学	61(2)	127-131	2021
Saito A, Okiyama N, Inoue S, Kubota N, Nakamura Y, Ishitsuka Y, Watanabe R, <u>Nakano H</u> , Fujisawa Y	Novel mutation of the ferrochelatase gene in a Japanese family with erythropoietic protoporphyria	J Dermatol	47(4)	e114-116	2020

令和 3年 5月 19日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人神戸大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 藤澤 正人



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 2. 研究課題名 神経皮膚症候群におけるアンメットニーズを満たす多診療科連携診療体制の確立
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学研究科・教授  
(氏名・フリガナ) 錦織 千佳子・ニシゴリ チカコ

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

令和3年3月30日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東京慈恵会医科大学  
所属研究機関長 職名 学長  
氏名 松藤 千弥



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 神経皮膚症候群におけるアンメットニーズを満たす多診療科連携診療体制の確立
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・教授  
(氏名・フリガナ) 朝比奈 昭彦・アサヒナ アキヒコ

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

令和3年4月16日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 福岡歯科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 高橋 裕



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 神経皮膚症候群におけるアンメットニーズを満たす多診療科連携診療体制の確立
- 研究者名 (所属部局・職名) 口腔歯学部・教授  
(氏名・フリガナ) 古村 南夫・フルムラ ミナオ

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

令和3年3月24日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人鳥取大学  
 所属研究機関長 職名 学長  
 氏名 中島 廣光 印



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 神経皮膚症候群におけるアンメットニースを満たす多診療科連携診療体制の確立
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・准教授  
 (氏名・フリガナ) 吉田 雄一・ヨシダ ユウイチ

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

国立保健医療科学院長 殿

機関名 佐賀大学  
 所属研究機関長 職名 学長  
 氏名 兒玉 浩明 印



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 神経皮膚症候群におけるアンメットニーズを満たす多診療科連携診療体制の確立
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部 教授  
 (氏名・フリガナ) 松尾 宗明 (マツオ ムネアキ)

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

令和3年3月30日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東京慈恵会医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 松藤 千弥



印

次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 神経皮膚症候群におけるアンメットニーズを満たす多診療科連携診療体制の確立

3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・教授

(氏名・フリガナ) 舟崎 裕記・フナサキ ヒロキ

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

国立保健医療科学院長 殿

機関名 福岡大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 朔 啓二郎



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 神経皮膚症候群におけるアンメットニーズを満たす多診療科連携診療体制の確立
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・教授  
(氏名・フリガナ) 今福 信一 (イマフク シンイチ)

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

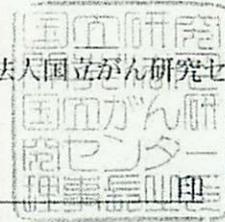
(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立研究開発法人国立がん研究センター

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 中釜 斉



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 神経皮膚症候群におけるアンメットニーズを満たす多診療科連携診療体制の確立
3. 研究者名 (所属部局・職名) 国立がん研究センター・中央病院皮膚腫瘍科・医員  
(氏名・フリガナ) 緒方 大(オガタ ダイ)

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

令和3年4月1日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 愛知医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 祖父江 元

次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 神経皮膚症候群におけるアンメットニーズを満たす多診療科連携診療体制の確立
3. 研究者名 (所属部局・職名) 愛知医科大学病院脊椎脊髄センター・特任教授  
(氏名・フリガナ) 原 政人・ハラ マサヒト

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

令和3年4月22日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 公立大学法人福島県立医科大学

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 竹之下 誠一



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 2. 研究課題名 神経皮膚症候群におけるアンメットニーズを満たす多診療科連携診療体制の確立
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・准教授  
(氏名・フリガナ) 藤井 正純・フジイ マサズミ

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

令和3年2月8日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人 東京大学  
所属研究機関長 職名 総長  
氏名 五神 真 印

次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 2. 研究課題名 神経皮膚症候群におけるアンメットニーズを満たす多診療科連携診療体制の確立
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学系研究科 教授  
(氏名・フリガナ) 水口 雅 (ミズグチ マサシ)

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

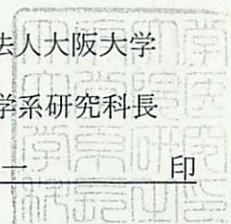
2021年2月24日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人大阪大学

所属研究機関長 職名 大学院医学系研究科長

氏名 森井 英一 印



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 神経皮膚症候群におけるアンメットニーズを満たす多診療科連携診療体制の確立

3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学系研究科・准教授

(氏名・フリガナ) 金田 眞理 ・ カネダ マリ

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

令和3年3月30日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東京慈恵会医科大学  
所属研究機関長 職名 学長  
氏名 松藤 千弥



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 神経皮膚症候群におけるアンメットニーズを満たす多診療科連携診療体制の確立
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・講師  
(氏名・フリガナ) 波多野 孝史・ハタノ タカシ

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

令和 3年 3月 18日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東京慈恵会医科大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 松藤 千弥



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 神経皮膚症候群におけるアンメットニーズを満たす多診療科連携診療体制の確立
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・教授  
(氏名・フリガナ) 須賀 万智 (スカ マチ)

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

令和3年3月31日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 大阪医科大学  
所属研究機関長 職名 学長  
氏名 大槻 勝紀



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 神経皮膚症候群におけるアンメットニーズを満たす多診療科連携診療体制の確立
- 研究者名 (所属部局・職名) 医学部 ・ 教授  
(氏名・フリガナ) 森脇 真一 ・ モリワキ シンイチ

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

国立保健医療科学院長 殿

機関名 公益社団法人地域医療振興協会（地域医療研究所）

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 吉新通康 印



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 神経皮膚症候群におけるアンメットニーズを満たす多診療科連携診療体制の確立
3. 研究者名 (所属部局・職名) 東京北医療センター・部長  
(氏名・フリガナ) 宮田 理英・ミヤタ リエ

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

機関名 国立大学法人神戸大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 藤澤 正人



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 2. 研究課題名 神経皮膚症候群におけるアンメットニースを満たす多診療科連携診療体制の確立
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部附属病院・特命講師  
(氏名・フリガナ) 上田 健博・ウエダ タケヒロ

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

機関名 国立大学法人神戸大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 藤澤 正人



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 神経皮膚症候群におけるアンメットニーズを満たす多診療科連携診療体制の確立
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部附属病院・助教  
(氏名・フリガナ) 中野 英司・ナカノ エイジ

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

機関名 国立大学法人 弘前大学  
所属研究機関長 職名 学長  
氏名 福田 眞作



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 2. 研究課題名 神経皮膚症候群におけるアンメットニーズを満たす多診療科連携診療体制の確立
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学研究科 ・ 准教授  
(氏名・フリガナ) 中野 創 ・ ナカノ ハジメ

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

令和3年3月22日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人 弘前大学  
所属研究機関長 職名 学長  
氏名 福田 眞作



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 2. 研究課題名 神経皮膚症候群におけるアンメットニーズを満たす多診療科連携診療体制の確立
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学研究科 ・ 教授  
(氏名・フリガナ) 大門 眞 ・ ダイモン マコト

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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