

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 3 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 錦織 千佳子

令和4 (2022) 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. 痒みを有する神経線維腫症1型患者における皮膚末梢神経の評価 朝比奈 昭彦、石氏 陽三、富永 美菜子、延山 嘉眞、太田 有史 ----	10
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 -----	11
3. 神経線維腫症1型の指定難病の診断基準の見直しと海外における診断基準の改定 について 吉田 雄一 -----	19
4. 国際エキスパートパネルによる改訂版NF1診断基準と本邦の診断基準との比較 検討に関する研究 松尾 宗明 -----	25
5. 骨病変を有する神経線維腫症1型患者のQOL調査 -第2報- 舟崎 裕記 -----	27
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(続報) 今福 信一 -----	29
7. 皮膚・びまん性・蔓状神経線維腫・悪性末梢神経鞘腫瘍における治療法に関する研究 緒方 大 -----	31
8. 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 原 政人 -----	32
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 -----	36

10. 結節性硬化症の脳症状、診療科間連携に関する研究 水口 雅 -----	37
11. 結節性硬化症の発症機序に関する研究 金田 眞理 -----	39
12. 結節性硬化症レジストリシステムの構築、運用に関する研究 波多野 孝史 -----	43
13. 難病患者データベースを用いた難病法施行以降のわが国の神経皮膚難病患者の 実態分析 山内 貴史、大越 裕人、須賀 万智 -----	44
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 -----	48
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 -----	51
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 -----	53
17. 色素性乾皮症患者の皮膚がん診療に関する研究 中野 英司 -----	55
18. ポルフィリン症の症例分析、遺伝子変異解析、ガイドライン作成 中野 創、大門 眞 -----	57
19. 神経線維腫症 2 型に対する人工内耳・ABI手術の実態調査に関する研究 今泉 光雅 -----	59
Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	60

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 特命教授

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NF1、TSC、XPのレジストリを進めつつ、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のユーザーテストと入力説明会を実施後入力作業を進め、NF1:91名、XP:22名について入力できた。TSCについては学会主導でのレジストリが既にR2年10月から稼働しているため、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含めてガイドラインの整備を行った。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、患者調査と診療ガイドライン策定のための情報収集や委員会の開催などを実施し、策定に向けて作業を行った。

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 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、NF1とXPについては難病プラットフォームを利用してレジストリの運用を進めてQOLを含めた患者実態を探ることとした。TSCについては学会主導でのレジストリを運用して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、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、まず、昨年度立ち上げた難病レジストリへの運用を推進して、本研究課題の最終目標である患者のアンメットニーズの克服を達成する基礎となる患者情報の集積をめざした。その上で各疾患に応じた Quality of Life (QOL) に着目した調査方法を中心に行った。

各疾患におけるアンメットニーズに関する研究：疾患毎にその特性に応じた治療の検討や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

- 痒みは、皮膚科領域における主要症状のひとつで、近年、そのメカニズムが報告され、表皮内への末梢神経線維の進展が、その原因のひとつになっていることが明らかにされている。その表皮内神経線維の伸長には、神経成長因子（NGF）や神経反発因子（Semaphorin 3A）が関与している。NF1患者においても、痒みを有することが知られているが、そのメカニズムは、不明な点が多いので、本研究では、痒みを有する神経線維腫症の患者の皮膚における末梢神経線維の分布に異常がみられるかどうかを組織学的に検討する。（朝比奈）
- ピコ秒レーザーはカフェオレ斑に対して、従来のナノ秒 Q スイッチレーザーとほぼ同等の有効性があり、照射後のダウンタイム

ムや色素沈着発生が少ない点がナノ秒レーザーに比べて優れているという海外のエビデンスがある。しかし、ナノ秒レーザーで時に起こる難治性の色素沈着などの合併症の有無や、繰り返し治療後長期観察した場合の有効率は明らかでないため、エキスパートオピニオンの渉猟と症例検討によって明らかにする。(古村)

- NF1 は皮膚をはじめ、骨、神経系に多彩な病変を生じる遺伝性の疾患であり、本邦では難病に指定されている。しかしながら、NF1 の認定を行うための診断基準は現在本邦で診療に用いられている基準とは一部異なっていた。そこで今回、難病認定のための診断基準の見直しを行うこととした。(吉田)
- NF1 の今後のガイドラインの修正に向けて、海外での新たな知見にもとづくエキスパートパネルによる改訂版 NF1 診断基準の紹介と我が国の診断基準との比較検討を行う。(松尾)
- 骨病変を伴った NF1 1 型患者の QOL を調査する(舟崎)
- NF1 患者に発現する神経線維腫は、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(DNF)に大別される。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、患者の生活の質を大きく低下させる。しかしながら現在まで確立された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。今回の研究班における研究目的は、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、具体的な改善策を示すこと。(今福)

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。(原)
- 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・喪失を来すため、これが大きな課題となっている。本プロジェクトにおいては、原罪 AMED で実施中の「NF2 の聴神経腫瘍に対するベバシズマブ治療の医師主導治験」プロジェクトと連携し、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し、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し、これらのデータに基づいて、診療指針の策定を目指している。(藤井)

- NF2 は両側の聴神経腫瘍を特徴とする。腫瘍の増大、手術または放射線治療等により、補聴器では対応困難な高度な難聴に至る症例が少なくない。今後の治療指針作成のため、対応困難な聴神経腫瘍が原因の重度難聴に対して、人工内耳およびABIが日本においてどの程度実施されているかを明らかにすることを目的とした。(今泉)

TSC

- 日本での難病対策における TSC の診断・治療指針は、国際的な診断基準・診療指針(2013 年刊行)と整合するよう作られている。2021 年に国際的基準・指針が改訂されたため、修正点を日本の指針にも反映すべく検討を加えた。(水口)
- TSC の皮膚症状の中で、葉状白斑は顔面の血管線維腫と並んで本症の代表的な皮膚病変の 1 つであるが、その機序は未だに解明されていない。そこで、葉状白斑の分布の特徴を調べ、特徴的な分布を誘導する要因を調べ、葉状白斑の発症機序解明を目指す。(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。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。このような現状に鑑み、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し、データベースへの登録に協力する。(波多野)
- 難病法施行後の神経皮膚関連の指定難病患者の実態を明らかにする共に、難病法施行以前のデータと比較するため、厚生労働省が保有する臨床調査個人票に基づく患者データベース(難病 DB)の提供申請を行う。(須賀)

XP

- 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 (XP-A 群) 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。分担研究者は紫外線性 DNA 損傷修復能の遺伝的な欠損で発症する XP、コケイン症候群 (CS) (いずれも指定難病、小児慢性特定疾病である遺伝性光線過敏症) の早期診断目的に全国から検体を受け入れ解析を行ってきた。2021 年度もこの診断センターでの診断と診療を継続し患者の状況を収集するのが本研究の目的である。(森脇)
- XP-A 群患者では、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、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(宮田)。
- これまでに我々は XP の神経症状に対する評価を行ってきたが、全人的な医療においては神経学的異常のみならず QOL の評価も必要である。また患者家族の QOL に関してもこれまで省みられることは少なかったが、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る。本研究では XP 患者および保護者(介護者)の QOL 評価を行い、生活・療養環境を把握することを目的とする。(上田)
- XP 患者を登録し、登録患者から皮膚腫瘍の治療について検討する。(錦織・中野英)

ポルフィリン症

- ポルフィリン症は皮膚症状、消化器症状、神経症状の発現を主徴とする遺伝性疾患の一群であり、現在 10 病型に分類されている。病型ごとに治療法や予後が異なるため、病型診断が重要であるが、臨床症状やポルフィリン体検査所見から病型を決定することは難しく、遺伝子診断で決定されているのが実情である。また、ポルフィリン症自体が明確に診断されないまま経過している症例も散見される。そこで、全国からポルフィリン症疑いの症例を収集し、遺伝子診断による確定診断

を行う。現在、学会で承認されたポルフィリン症ガイドラインが存在しないため、ガイドライン作成委員会を組織し、記載内容を検討することとした(中野創・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)
今泉 光雄(福岡県立医科大学)

B. 研究方法

NF1

- NF1 における皮膚神経線維腫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 を得た後に実施されている。現在、5 名まで症例の集積がみられ、今後、より多くの症例をリクルートする予定である。(朝比奈)
- ピコ秒レーザー治療の CALMs に対する有用性と問題点について国内の専門家のエキスパートオピニオンをおよび実際の治療症例の情報を渉猟した。(古村)
- 最近になり海外の NF1 エキスパートによる診断基準の改定が行われた。この基準では本邦と同様に NF1 遺伝子の病的バリエーションの項目が診断基準に追加された。しかしながら、本邦の基準とは若干異なっているため、今後国際基準との整合性について検討する必要があると考え、我が国の 2018 年の診療ガイドラインと、新しい国際診断基準の比較検討を行った。遺伝学的診断基準についてはすでに取り入れられていたが、今回の改訂版診断基準においては、遺伝子診断単独での診断は認めないという慎重な立場をとっており、わが国においてもその取扱いについて検討が必

要と思われる。(吉田, 松尾)

- 外来受診した骨病変を有する NF1 患者 10 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)
- 令和 2 年度より開始した研究活動は、上述した DNF の治療の現状について皮膚科以外の診療科(形成外科)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対象施設として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した。昨年度と今年度で症例数、性別、平均年齢、手術回数、cNF の腫瘍数との関連、身長、体重、腫瘍の部位、腫瘍の大きさ、使用した止血機器、切除した腫瘍重量、術中出血量、入院期間などについて全て検討し、結果が得られた。来年度以降はそれぞれのパラメーターの相関について追加検討を行っていく。(今福)
- R3 度は NF1 患者の登録を実施した。引き続き登録を進める、新患 2 名の遺伝カウンセリングを実施中であるが、令和 2 年度から実施している NF1 から発症した MPNST の臨床経過に関する研究の論文文化も進めている。(緒方)

NF 2

- 全大学の皮膚科、整形外科、形成外科、脳神経外科医局宛に、NF2 の末梢神経腫瘍の治療について郵送による回答と WEB による回答を得る方法でのアンケート調査の結果、さらにアンケート対象を広げる必要があると判断し、国立病院、公立病院、一般病院グループ病院に同様のアンケートを送付することとした。大学病院と同様に NF2 の末梢神経腫瘍を扱っている診療科は整形外科が最も多い結果であった。すべての症例での統計処理がなされていないが、手術方法にはばらつきがみられた。前回調査と同様、診断で生検術を行っている施設もあった。(原)
- AMED で実施中の 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、実施を継続した。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、実施施設追加、症例登録期間の 4 ヶ月間の延長を含むプロトコル改訂、治験に関する広報活動の強化を行なった。広報活動の強化は本研究班と AMED と連携して、実施した。その結果、令和 3 年 6 月末の登録期間終了時

点で、同意取得症例 90 例、うち適格例(登録症例) 62 例となった。一方聴覚再建に関する指針策定を目指して、脳神経外科施設に対して全国の脳神経外科施設 866 施設にアンケート調査を実施、令和 3 年度末時点で 378 施設から回答を得た。上記のアンケート調査と分担研究者の今泉が行なった耳鼻科領域の調査結果を併せて、「神経線維腫症 2 型(NF2)の聴覚維持・再建に関する治療指針作成のための研究ワーキンググループ」を立ち上げ、第一回の会議を令和 4 年 2 月 11 日および 12 日に行なった。指針に関する基礎的な論点整理を行なった。(藤井)

- 実態調査のため、NF2 の聴覚維持・再建に関する調査票を作成した。調査票を送付し、8 割以上の施設より有効回答が得られた。結果を回収・分析し、症例が多い施設の担当医と協力し、NF2 の聴覚維持・再建に関する治療指針作成のための研究ワーキンググループ(NF2 聴覚維持・再建 WG)を立ち上げた。WG は共同研究者の脳神経外科医藤井正純と共同し、聴覚を専門とする耳鼻咽喉科医と、聴神経腫瘍含めた脳腫瘍を専門とする脳神経外科で構成されている。(今泉)

TSC

- 2021 年 7 月に結節性硬化症の国際的診断基準・診療指針の改訂版がオンライン出版されたので、2013 年 10 月刊行の旧版と比較して修正点を整理した。(水口)
- JT SRIM に登録する医師の地域差および診療科の格差を是正することが必要である。登録医師数が少ない北海道、東北、中国、四国地方の医師や成人患者を診療している医師へ本システムへの登録を呼びかけていく。また TSC 患者にも広く JT SRIM の存在およびその有用性を周知し、患者からの積極的な参加も啓発していく。(波多野)
- 難病データベースのデータの確認作業を進めた。(須賀)

XP

- 紫外線性 DNA 損傷修復能の遺伝的な欠損で発症する 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)の診断センターを、これまで同様 R3 年度も継続して運用した。依頼症例(計 11 例)を細胞学的、遺伝学的に検討した。(森脇) 嚥下機能の実情を知り、嚥下障害の対策を考えるために、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上で、以下の計画を実施した。嚥下機能の評価、

(2) 自律神経系の評価, (3) 嚥下に関わる筋肉の評価については現在も進行中である。(4) 心臓合併症の評価については死亡例1名に関しては、一般的な病理解剖結果は出た。心臓についての詳細な評価、免疫組織学的検討を現在施行中である。1名に関しては、ホルター心電図、心臓著音波検査を半年1回施行し、経過をみた。(宮田)

- 1年目で選定した QOL 評価尺度を用いて 2年目では少数例だが XP や TSC に対する評価を施行できた。3年目ではさらに症例数を増やして検討を行う。(上田)
- XP 患者の登録を実進めた。引き続き XP 患者のレジストリを進める。過去の皮膚がん治療歴のある XP 患者を集積し、最適な治療法について検討した。(中野英)

ポルフィリン症

- ポルフィリン症の全国の症例の収集と遺伝子診断は例年の通り行われ、順調であった。ガイドライン作成は文献収集の段階である。(中野創・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て行なっている。

各疾患の QOL 調査などについては、それぞれ担当者の所属機関において適切に倫理委員会の審査を受け承認を得てから研究をかいししている。

C. 研究結果

疾患レジストリについて:

NF1 と XP の 2 疾患を対象とした「神経皮膚症候群の悉皆的患者調査研究」が R2 に倫理委員会承認後、神経症候群の患者調査プログラムのカスタマイズが完了したので、システムのカスタマイズに携わった NF1 担当(松尾、吉田)と XP 担当(錦織、森脇)とで協力して、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入力方法の説明会を EP クルーズ協力の元、各疾患の対象者を広げて実施し、実際に疾患の各項目を入力してみて、ユーザーからの改良希望に対応すべくプログラムを改良して、実際の使用に耐えるレベルに達したので 10 月 1 日から実装した。(錦織、吉田、松尾、森脇、朝比奈、今福、中野英、福本(研究協力者)) 10 月からの入力で NF1 は 91 例、XP は患者の受診時に合わせて同意書を取得し、22 例の症例について登録を行った。

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、令和 2 年 12 月より一般運用を開始しており、令和 4 年 1 月末現在、本システムに 98 名の医師が登録している。これを地域別に解析すると、関東、中部、近畿地方に医師が全体の 90% を占め、北海道、東北、中国、四国地方の登録が極端に少なかった。また登録医師の診療科では、小児科が全体の 70% を占め、次いで脳神経内科、泌尿器科の順であった。(波多野)

各疾患のアンメットニーズに関する研究:

NF1

● 東京慈恵会医科大学附属病院皮膚科で体幹、四肢の皮膚神経線維腫を手術施行された患者で、本研究への参加に同意された方に対し、術後の検体の一部を採取した。また、他の皮膚腫瘍切除術予定患者の健常皮膚を一部コントロールとして採取した。抗 the neurone-specific hydrolase protein gene product (PGP) 9.5 抗体を用い、免疫染色した後、表皮内を貫通している神経線維の数をカウントした。その結果、3 名の神経線維腫症患者の表皮内において表皮内神経の増生と伸展がみられた。(朝比奈)

● 長期観察中に再発も増加し、有効率はナノ秒レーザーと大差ないことが示唆された。さらにナノ秒レーザーと同様の毛孔一致性の色素沈着も、照射後比較的早期に認められた。(古村)

● 現在、本邦で用いられている認定基準では、カフェオレ斑と神経線維腫を認めた場合に NF1 と診断される。しかし、家族歴のない小児においては神経線維腫の発生は思春期以降になるため、診断の遅れが危惧されていた。2018 年に本邦で作成され、一般的に用いられている日本皮膚科学会基準が現在一般的に用いられているため、この基準を難病認定基準に用いることとした。(吉田)

● 2021 年に国際エキスパートパネルによる改訂版 NF1 診断基準が発表された。1988 年の NIH 診断基準からの主な変更点について概説すると、今回の改訂の主たる目的は、近年鑑別の必要性が明らかになった Legius 症候群や Constitutional mismatch repair deficiency (CMMRD) との鑑別や、モザイク症例についての考慮、遺伝子診断の利用である。Legius 症候群や CMMRD は皮膚の色素斑の所見のみでは NF1 との鑑別は困難である。今回の改訂点は、眼科所見で Lisch 結節以外に脈絡膜の異常が追加された。また、視神経膠腫については、視覚経路に生じる神経膠腫ということで、より正確に optic pathway glioma という表記になった。整形外科的な骨病変については、脛骨の前側方への彎曲、長管骨の偽関節形成などより具体的な

表現となった。また、以前の診断基準にあった一度近親者での NF1 患者については、同胞の場合の CMMRD を除外する目的、子が NF1 であっても親はモザイクの可能性のある点などを考慮して、両親が NF1 と診断された場合のみに変更になった。また、NF1 遺伝子の病的変異については、臨床所見と合わせて診断に利用できるよう変更された。これらを今回の診療ガイドライン改定に入れることも検討したが、遺伝子診断の解釈について担当者間で十分な検討とパブリックコメントを経てからの方が良いと考えて、今年度は 2018 年の現行の皮膚科学会のガイドラインに合わせる形での「指定難病の診断基準」の改定にとどめた。(松尾, 吉田, 錦織)

・骨病変を有する NF1 患者 10 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。また、脊柱変形とその他では有意差は認めず、保存例は手術例より精神的側面で低値であった。(舟崎)

・令和 2 年度までに主要皮膚科 2 施設で DNF 手術は CNF と比較して、明らかに出血量が多く多大なる労力が強いられるにもかかわらず、得られる診療報酬に有意な差がないということを報告した。そして令和 2 年度から新たに福岡大、京都大の形成外科を加えて 3 施設 4 診療科に対して、DNF の手術の現状について調査を開始した。令和 3 年度は、昨年度に引き続き、腫瘍重量、出血量など手術に関する具体的な事項について解析を行った。手術を行った DNF の腫瘍重量 (39 腫瘍、31 症例を対象) は、 $615\text{g}\pm 522$ (mean \pm SD) であった。また術中の出血量は (75 症例を対象) で、 $411\text{ml}\pm 748$ (mean \pm SD) であった。輸血は、104 例中 23 例 (22.1%) で施行されており、多くはあらかじめ用意されていた自己血であった。輸血が施行され、かつ腫瘍重量の記載があった 20 例を解析すると、平均の腫瘍重量は $778\text{g}\pm 1027$ (mean \pm SD) であり、輸血を行っていない群と比べて腫瘍重量は大きい傾向にあった。一般的な皮膚科良性腫瘍で、これほど大きな腫瘍を切除する機会は稀で、出血量、輸血する頻度や止血器具の使用頻度などの結果を含め、DNF の手術は皮膚科良性腫瘍切除術の中でも特異性が高いと考えられた。(今福、吉田)

・レックリングハウゼン病学会の診療ネットワークに参加後、R3 度は新たに 5 例の NFI 患者の診療を行い、そのうち 2 名については臨床遺伝専門医と連携の上、遺伝カウンセリングを実施した。「神経皮膚症候群のレジストリによる悉皆的調

査研究」へ参加し、新規症例の登録も積極的に行った。(緒方)

NF2

・全大学の調査に加え、国立病院 公立病院、一般病院グループ病院の皮膚科、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のアンケート調査を行った。その結果 NF2 の末梢神経腫瘍を扱っている診療科は全大学調査と同様、整形外科が末梢神経鞘腫の治療に多く携わっているという結果であった。それぞれの施設においては、合併症をきたさない工夫がなされていると思われた。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を行っていく。(原)

・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 6 月末の登録期限において、当初目的とする 60 例の適格・登録を達成した。聴覚再建の現状について、全国の脳神経外科施設にアンケート調査を実施、これをもとに、脳神経外科医および耳鼻科医からなるワーキンググループを組織・話し合いを開始した。(藤井)

・日本で人工内耳手術を実施している全 102 施設に対して実態調査を行った。8 割以上の施設より有効回答を得た。集計された結果より、聴神経腫瘍例に対して ABI は 13 例、人工内耳は 36 例で実施されていることが確認された。(今泉)

TSC

・結節性硬化症の診断基準に骨硬化性病変が小基準として追加された。観察・管理に関する推奨ではてんかん、TAND、皮膚・肺腫瘍についての記載が充実した。(水口)

・大阪大学医学部皮膚科受診中の結節性硬化症の患者の中で、葉状白斑の分布が確認できた男性 87 人女性 126 人の計 213 人の患者の 845 個の葉状白斑についてその分布の特徴を調べた。全身をほぼ同等の広さの 8 カ所に分け、それぞれの部位に認められる白斑の個数を調べ、統計学的に部位による頻度の違いを検討した。その結果白斑の好発部位は上背部から項部にかけて、次いで、腰部から臀部にかけてであった。年齢的には、0-9 歳で最も多発し、50 歳以上でその数が減っていた。さらに白斑の分布がブラシュコ線に沿って出現しているのではないかと推測された。TSC の germline の変異を持ったメラノサイトが発生の過程において移動する途中で、Los of

Hetero(LOH)が起こり、その結果その部位から移動ができなくなると同時に色素産生ができなくなり白斑を生じたのではないかと考えた。(金田)

(須賀)12月末にデータ提供を受けて現在解析を進めている。

XP

・2021年度はCOVID-19全国蔓延による外出自粛状況がワクチンの普及により、2020年度よりかなり改善し当科でのXPを含むすべての光線過敏症(遺伝性、非遺伝性いずれも)患者の新患者数は前年度と比べて増加した。今年度XP疑い患者の紹介件数は9例(すべて皮膚科から)であり、XPに関してはXP-A2例、XP-C1例、XP-V2例を確認した。XPではないと確定した症例が2例(結果的には通常の雀斑であった)あり、残りの2例は現在解析中である。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2例の検査依頼(いずれも小児科)があり1例のCS(CSA)を確認した。2021年度は過去にXPと診断した症例の定期受診のキャンセルはほぼなく、光線過敏症患者の再診状況はコロナ禍前にはほぼ戻ったと思える。(森脇)

・XP患者における以下のアンメットニーズについて情報收拾を開始した。(宮田)

- (1) 嚥下機能に関しては、神経障害の進行にあわせ歯列不整も関連していることから、XPの歯列変化の検討のために、患者家族会の希望患者対象に検診を開始した。
- (2) 歯科検診とともに、体温、脈拍、血圧などの自律神経機能に関する情報を収集した。
- (3) 歯科検診とともに、筋肉量の測定を行った。
- (4) 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。死亡例1名に関しては、一般的な病理解剖にて、心室の心筋間に脂肪沈着を認めた。心筋自体の変性は目立たず、心筋間の線維化もほとんど認められなかった。心臓についての詳細な評価、免疫組織学的検討を現在施行中である。1名に関しては、ホルター心電図、心臓著音波検査を半年1回施行し、経過をみている

・当科外来通院中のXP患者および付き添いの保護者に対して、小児用の評価尺度であるCOOP chart(患者対象、保護者から聞き取り)、および本邦で広く用いられているSF-12(保護者対象)の質問票を用いてQOL調査を行った。比較検討のため、同じ小児期発症の神経皮膚症候群である結節性硬化症(TSC)患者についても同様の調査を行った。XP-A重症型5名、他のXP2名、TSC4名、およびその保護者が対象となった。XP重症度スコアとXP患者のCOOP chartに正の相関を

認めた。一方でXP患者の重症度スコアや全患者のCOOP chartと、保護者のFS-12には相関を認めなかった。保護者のFS-12における因子分析では、身体的側面や社会的側面においては各疾患群で差がなかったが、精神的側面についてはXP-A重症型の保護者がいずれも国民標準値を下回っており、TSCの保護者がいずれも国民標準値を上回ったのと対照的であった。保護者のQOL低下の要因として、患者のケア以外にも自身の健康問題や親の介護など、複合的な要因が聴取された。(上田)

・XP患者の登録を行った。過去の皮膚がん治療歴のあるXP患者を集積し、最適な治療法について検討し、免疫チェックポイント薬の有用性を示唆した。XPがDNA損傷の修復異常に起因する疾患であることから、tumor mutation burdenが多いことがimmune check point薬が有効性であると推測した(中野英)

ポルフィリン症

・遺伝子診断：ポルフィリン症が疑われた21家系、27人に対し、遺伝子診断を行った。赤芽球形プロトポルフィリン症8家系でFECHに病的変異が同定された。新規な変異は6種類であった。EPPと臨床的に診断された1家系では、ALAS2遺伝子に病的変異が同定され、X連鎖赤芽球形プロトポルフィリン症と確定診断された。

ガイドライン作成：海外には急性ポルフィリン症の急性症状の対処、治療について解説されたガイドラインは存在するが、各ポルフィリン症の病型を網羅した包括的なガイドラインは国内外ともに存在しない。治療に関してはヘミン製剤およびギボシランナトリウムについてはエビデンスレベルの高い文献があるので高く推奨できるので、ガイドラインに追記した。(中野創・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ユーザテストと入力説明会を経て、10月から入力を進めているので、来年度は入力数を大幅に増やしたい。指定難病の入力項目と共通する項目はそのまま数値が出てくるようなシステムに連動すると、現場の入力作業の負担が幾分か減ると思われる。

アンメットニーズについて：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ベスト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。

骨病変を有する NF1 患者における QOL 調査は初めての試みであるので、今後、症例数を増やし、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、手術時間も長くなることは、これまで一般的に認知されていたことであるが、それが数値で示され 医療費との関連性も議論されており、今後の重要な情報になると思われる。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、DN の安全な切除を実現する道筋だと考える。

上述のごとく、NF1 を一つ上げても多方面から QOL を調査しているが、どの臓器に症状が強く現れるかによっても QOL の質や評価が変わる可能性があり、他臓器病変を有する疾患の場合の QOL について、どのような方法が良いかの検討が必要だと思われる。

NF2 における神経鞘腫の切除において、各施設で合併症をきたさない工夫を読み取ることができたとのことなので、そのノウハウを広く、診療に携わる医師ならびに一般社会に周知する必要があると考えた。この度研究班で集積している NF2 の症例のデータは 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。

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ており、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。

XP については、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。

XP 患者にとって有用な QOL 評価尺度が明らかにされれば、実臨床での利用も検討される。

ポルフィリン症の診断を支援していく必要がある。

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、NF2 とポルフィリン症を除く 4 疾患について、疾患レジストリを開始したので、今後の患者調査についての研究基盤が確立した。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ならびに患者教育にも貢献した。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り、それに応じたガイドラインの改定などをタイムリーに行え、患者ならびに医療行政にも寄与するものと考えている。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

- 論文発表
 - 中野英司、錦織千佳子：皮膚悪性腫瘍（第 2 版）。日本臨牀 79 増刊 2：177-182, 2021
 - 小野竜輔、大戸梨沙、飯田裕里佳、新川衣里子、田井志正、錦織千佳子：口唇に巨大な有棘細胞癌を発症した色素性乾皮症 C 群。皮膚病診療 43(7)：649-653, 2021
 - 中野英司、錦織千佳子：色素性乾皮症 疫学調査と症例から学ぶ。Derma 315: 57-63, 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 97(4)：770-777, 2021
- 学会発表
 - 上田健博, 辻佑木生, 関口兼司, 荻田典生, 錦織千佳子, 松本 理器：重症型 A 群色素性乾皮症における神経症状の解析と予後予測因子の探索。第 62 回日本神経学会学術大会, 2021.5
 - Takemori C, Koyanagi-Aoi M, Fukumoto T, Kunisada M, Hosaka C, Aoi T, Nishigori C : Comprehensive analyses on melanocytes differentiated from induced pruripotent stem cells originated from xeroderma pigmentosum complementation group A. 第 The 50th European Society for Dermatological Research Annual Meeting, 2021.9
 - 竹森千尋, 福本毅, 青井(小柳)三千代, 国定充, 保坂千恵子, 青井貴之, 錦織千佳子：

色素性乾皮症 A 群由来 iPS 細胞より分化したメラノサイトを用いた網羅的遺伝子発現解析. 第 30 回日本色素細胞学会学術大会, 2021.10

4. Takemori C, Koyanagi-Aoi M, Fukumoto T, Kunisada M, Hosaka C, Aoi T, Nishigori C: Usefulness of melanocytes differentiated from induced pluripotent stem cells for research on pathology of xeroderma pigmentosum. ISSCR/JSRM International Symposium, 2021.10
5. Takemori C, Fukumoto T, Koyanagi-Aoi M, Kunisada M, Hosaka C, Aoi T, Nishigori C: Epigenetic regulation in melanocytes differentiated from induced pluripotent stem cells originated from xeroderma pigmentosum. 日本研究皮膚科学会 第 46 回年次学術大会・総会, 2021.12

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

痒みを有する神経線維腫症1型患者における皮膚末梢神経の評価

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 石氏陽三，富永美菜子，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。近年、痒みの原因として表皮内神経の異常が報告されている。本研究では、神経線維腫症1型患者を対象として、痒みを有する神経線維腫症患者の表皮内神経の分布異常を組織学的に評価した。その結果、痒みを有する神経線維腫症患者では、表皮内に神経が伸長，増生していることが明らかになった。

A. 研究目的

痒痒は、皮膚科領域における主要症状のひとつである。近年、そのメカニズムが明らかにされ、表皮内への末梢神経線維の進展が、その原因のひとつになっていることが明らかにされている。その表皮内神経線維の伸長には、神経成長因子（NGF）や神経反発因子（Semaphorin 3A）が関与している。神経線維腫症患者においても、痒みを有することが知られているが、そのメカニズムは、不明な点が多い。本研究の目的は、痒痒を有する神経線維腫症の患者の皮膚における末梢神経線維の分布が健常人と異なるかどうかを組織学的に検討することである。

B. 研究方法

東京慈恵会医科大学附属病院皮膚科で体幹、四肢の皮膚神経線維腫切除術を施行した患者の中で、本研究への参加に同意された方に対し、術後の検体の一部を採取した。また、他の皮膚腫瘍切除術予定患者の健常皮膚を一部コントロールとして採取する。切除後の皮膚検体の一部を4mmトレパンにて皮膚を採取した。検体を抗 the neurone-specific hydrolase protein gene product (PGP) 9.5 抗体を用い、免疫染色した後、表皮内を貫通している神経線維の数をカウントした。

C. 研究結果

痒痒を有する神経線維腫症の表皮内では、献上皮膚、痒痒を有しない神経線維腫症と比べ、神経の伸長と増生がみられた。

D. 考察

痒みを有する神経線維腫症の表皮内では、神経線維の伸長と増生がみられ、健常人や痒痒を有しない神経線維腫症と比べ異常がみられた。今後、表皮内の神経伸長因子（NGF）と神経反発因子（Semaphorin 3A）などの濃度を抗 NGF 抗体，抗 Sema3A 抗体などを使用し染色し検討する予定である。この表皮内神経異常のメカニズムが解明されれば、新たな創薬につながる可能性が期待できると考えた。

E. 結論

痒みを有する神経線維腫症の表皮内では、神経線維の異常がみられた。今後、更なるメカニズム解明が期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

神経線維腫症 1 型におけるカフェオレ斑の治療法の検討

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

ピコ秒レーザーが新規導入されて7年が経過した。ピコ秒レーザーはカフェオレ斑に対して、従来のナノ秒 Q スイッチレーザーとほぼ同等の有効性があり、照射後のダウンタイムや色素沈着発生が少ない点がナノ秒レーザーに比べて優れていることが海外で報告された。しかし、合併症としてナノ秒レーザーで時に起こる難治性の色素沈着発生の有無や、繰り返し治療後に長期経過の有効率は明らかでない。加えて、レーザー治療は特に小児で自費治療の患者負担が保険診療よりも大きいことが問題となり、コロナ禍で長期・複数回の通院が敬遠される傾向も問題視されている。自費診療でピコ秒レーザーを行う場合には、フラクショナル照射、レーザートーニングに準じた照射法(ピコトーニング)などで照射時の痛み軽減やある程度の効果も期待できるが、カフェオレ斑に対する有効性は未だ明らかにされていない。今回は、これまでのナノ秒レーザーの調査方法に準じ、国内におけるピコ秒レーザーの最近の販売状況などを調査し、さらにカフェオレ斑に対するピコ秒レーザー治療の有用性（有効率と合併症）について、国内の臨床研究論文や学会報告、協力施設での症例などを基に検討し、治療終了後の長期経過観察中のカフェオレ斑の再発、色素脱失や色素沈着等の合併症の有無、新しい照射法の効果についてエキスパートオピニオン渉猟を行った。その結果、ピコ秒レーザーで3-4回治療を繰り返し、徐々に色調が薄くなる有効例もみられるが、治療終了後1-2年間長期中に再発も増加し、有効率はナノ秒レーザーとほぼ同等であることが示唆された。さらにナノ秒レーザーと同様の毛孔一致性の色素沈着も、照射後比較的早期に認められた。

A. 研究目的

カフェオレ斑 (café-au-lait macules, CALMs) は神経線維腫症 1 型 (neuro-fibromatosis typel, NF1) の 95%にみられる主症候で多発例の最早期から診断根拠となる。そのため、乳幼児の NF1 患者は診断のために皮膚科を受診し、その際に CALMs のレーザー治療の希望も

多い。

選択的光熱融解理論 (selective photothermolysis) では、メラニンが波長特異的吸収特性を持つため、照射時間 (パルス幅) とエネルギーが適切ならば、周囲の熱損傷は最小限で CALMs のメラニンを含む細胞を選択的に破壊できる。周囲に熱影響がある熱緩和時間は 50-100 ナノ秒とな

り、パルス幅がそれ以下のナノ秒とピコ秒レーザーが主に治療に用いられる。

日本人を含む東アジア人の CALMs 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炎症後色素沈着や色調不整が目立つことも多い点が問題である。CALMs 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。私共のこれまで渉猟した国内のエキスパートオピニオンでもナノ秒レーザーでは NF1 の CALMs に高い治療効果が得られた例は少ない。

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、より高い治療効果が期待できる。さらに、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、熱障害が少ない。さらに設定によっては照射時の痛みや、照射後の炎症後色素沈着も減少するため、NF1 のアンメットメディカルニーズである患者 QOL を改善させる。

新規レーザー治療として、ピコ秒レーザーが色素斑治療に導入され 7 年が経過した。CALMs に対しては、従来のナノ秒 Q スイッチレーザーとほぼ同等の色素斑への効果があり、照射時の痛み、照射後のダウンタイムや色素沈着発生が少ない点がナノ秒レーザーに比べて優れていることが、海外の臨床研究で既に確認され、実診療での活用が始まっている。しかし、再発や長期予後についてはまだ明らかでない。

今回はこれまでのナノ秒 Q スイッチレーザーの調査検討に準じて、国内におけるピコ秒レーザーの設置状況の把握、CALMs に対するピコ秒レーザー治療の有用性（有効率と合併症）、特に長期経過観察（CALMs の再発、色素脱失や色素沈着等の合併症）を行った。国内症例の情報もエキスパートオピニオンや文献検索もとに確認した。時に問題となるナノ秒レーザー照射後の毛孔一一致性の色素増強がピコ秒レーザーでも生じ得るか等、患者 QOL に大きく影響するレ

ーザー合併症の問題にも着目した。

B. 研究方法

1. ピコ秒レーザー治療の CALMs に対する有用性と問題点について国内の専門家のエキスパートオピニオンを渉猟。

過去数年間に CALMs を含む扁平母斑や NF1 の CALMs の治療効果についての研究発表や多くの治療経験のある施設の担当医の意見を聴取した。国内 3 グループの関連施設に調査協力を依頼した。①みやた形成外科・皮ふクリニック 宮田成章医師（東京都港区）②境医院 境哲平医師（福岡県うきは市）③医療法人しんあい会、ひまわり会松尾眞二郎医師（福岡県および全国にクリニック展開）から、エキスパートオピニオン、および関連する症例写真（匿名で提供）、その治療経過等についてコメントを収集した。

1) これまでに得られた、ナノ秒レーザーとの比較や治療上の問題点を整理し、ピコ秒レーザーの有用性として期待される点をまとめて下記の通り提示し意見を求めた。

- ・濃い色素斑は色素粒子が大きく凝集しているため、ナノ秒レーザーでは低フルエンスでも効果があるが、逆に薄い色素斑にはフルエンスを上げる必要があり、色素沈着などの懸念から治療困難な場合がある。一方、ピコ秒レーザーでは、色素粒子が少ない薄い色素斑でもナノ秒レーザーより効率よく粒子を破碎できるため、従来改善がむずかしかった CALMs など薄い色素斑の除去にも効果が期待される。
- ・ピコ秒レーザーはピークパワーが高いため、CALMs のような一般的に薄い色素斑では、ナノ秒レーザーよりも大幅に低いエネルギー（フルエンス）で治療可能となり、合併症の炎症後色素沈着等のリスクが少ないと期待される。
- ・ピコ秒レーザーでの低フルエンスでの照射は痛みが少ないため、ナノ秒レーザーに比べて、麻酔薬無しで比較的広範囲の治療が可能となる。
- ・低フルエンスで照射後の色素沈着が少なく、繰り返し治療しても患者 QOL 低下が少ない。よって、ピコ秒レーザーではナノ秒レ

ーザーより積極的に反復治療ができ、長期経過で考えると徐々に改善する症例が増加する可能性が高い。

・ナノ秒と同様に、低フルエンス設定での多数回照射を行うピコ秒トーニングやピコ秒フラクショナルなどのダウンタイムや合併症の少ない新しい照射法があり、CALMsにも効果を示す可能性がある。

2) さらに、具体的にどのような特徴やメリットがあるか、エキスパートの先生方に回答していただくクリニカルクエスション (CQ) として、以下の8項目を設定した。

- ① ナノ秒と比べて CALMs でも色調が薄いものに有効性が高いか？
- ② 治療終了後、1年以上長期観察してもナノ秒レーザーより再発が少ないか？
- ③ 照射後の一過性の色素沈着は少なく期間が短い？フルエンス設定次第か？
- ④ ナノ秒レーザーの様な、毛孔一致性の難治性の色素沈着はみられないか？
- ⑤ ナノ秒レーザー無効例にもピコ秒レーザーは有効か？
- ⑥ 小児などで予測できない紅斑、腫脹などの副作用の可能性はあるか？
- ⑦ 照射方法の工夫：ピコ秒レーザーでもレーザートーニングやフラクショナル照射が可能である。韓国の研究者は扁平母斑を含め様々な表在性色素病変が、レーザートーニングを繰り返せば徐々に淡色化することを報告(1)している。またフラクショナル照射を組み合わせたレーザー治療も症例報告がある。ナノ秒、ピコ秒のこのような照射方法は CALMs に対して有効か？
- ⑧ 患者 QOL を低下させずに治療できるメリットを生かして、ピコ秒レーザー治療を3か月毎に長期間繰り返した後ならば、長期経過観察してもナノ秒レーザーより有効率は高くなるのではないか？

2. 国内で販売されている色素病変治療用の高出力レーザー機器の販売台数調査と設置台数の推移の検討

国内で入手可能な年次推移統計をもとにした販売台数の資料を分析し、設置台数からみたピコ秒レーザーの治療の動向を調べた。矢野経済「2021年度版機能別ME機器市

場の中期予想とメーカーシェア（治療機器編）」を基に、不明な点は、国内販社への聞き取り調査などで集計した。国内販売および設置状況に関する公開可能な情報を各社ごとあるいは設置機器の種類別にまとめて提供してもらい解析した。

C. 研究結果

1. エキスパートオピニオン

色の薄いものにはある程度効果が高い：

色の薄い CALMs には、ナノ秒レーザーでは効きにくく、フルエンスを上げる必要があるが、色素沈着のリスクと効果のバランスが難しい。ピコ秒レーザーではこのような色の薄い CALMs を、低めのフルエンスで色素沈着を生じず、良好な結果が得られる場合がある。しかも色素沈着を生じない設定範囲がある程度広いメリットもあり、有効率がやや高いのではという意見があった。**形状、部位と有効率、色の戻りについて：**

ナノ秒レーザーと同様に、地図状辺縁不整なものに対する効果が高く、円形の境界平滑なものに対しては有効率が低かった。円形のものでは、ピコ秒レーザーでも、多くの扁平母斑で一過性の色素消失と照射後4-5週間での色素の再発がみられ、3か月後にはほぼ元通りの色素斑にもどっていた。CALMs 数症例でも同様の経過であった。

顔面の扁平母斑に対して、ナノ秒レーザーと同様にピコ秒レーザーでは繰り返し照射しても難治性の色素増強や毛孔一致性の色素沈着は起こらず、徐々に淡色化する傾向がみられた。CALMs でも同様と予測された。**照射後の一過性の色素沈着について：**

ピコ秒レーザー照射後の色素沈着については低めのフルエンスで照射すれば、ナノ秒レーザーより色素沈着の発生は少ないが、フルエンスが高すぎると同様の色素沈着が生じる。

繰り返し治療とその後の長期経過について：

色素沈着を生じにくいことを利用して、ピコ秒レーザーの繰り返し治療を3か月毎に行うと徐々に色調がうすくなる例もある。一連(3-4回の治療)を終了後1年以降に

再発する症例がしばしばみられる。このような、1年後、2年後の遅発性の再発を加えた最終有効率ではナノ秒とピコ秒レーザーの両者に大きな差はみられないだろうという意見であった。

そこで、国内、国外で長期予後についての臨床研究論文を検索したがエビデンスがなかった。しかし、国内の研究で、扁平母斑の3か月ごとの長期繰り返し治療について西堀ら扁平母斑の大規模症例集積研究を学会報告しているとの情報を得て、今回は直接意見聴取が行えなかったため、4編の学会抄録内容を検討した。

西堀ら(2-5)の結論では、ピコ秒レーザーPicoWay 532 nmによる扁平母斑(NF1除く)治療で、150例を形状の違いで、辺縁が滑らかな円形、地図状、点状・線状各50例で検討。フルエンスは1 J/cm²(円形、地図状)。

点状には5.5-6 J/cm²と全例高い設定で、3か月毎に計4回照射で治療終了。引き続き経過観察し、治療終了1年後50%以上改善の有効例45%(円形)、50%(地図状)、55~60%(点状・線状)となった。地図状や不整形のものでナノ秒レーザーと比較してやや有効率が高かった。しかし治療終了2年後の経過観察では再発する症例が増加し、有効率は、約25%(円形と地図状)、およそ45%(点状・線状)と、今回の私共の予想通りナノ秒レーザーの結果とほぼ同程度であった。

照射時の痛み：

照射時の痛みについては、波長が同一であれば、ナノ秒レーザーの低めのフルエンスでの照射とピコ秒レーザーの高めのフルエンス設定では、痛みのレベルにはほとんど変わりがなく、フルエンス設定のレベルによる。

毛孔一致性の色素沈着(図1)：

ナノ秒レーザー照射後2週間ほどで発生する毛孔一致性の色素沈着は対応に苦慮する併発症で、躯幹のCALMs治療で時に起こり得るが、顔面では生じにくい。長期間見た目の問題が残るため確認したが、ピコ秒レーザー照射後にも、毛孔一致性の色素沈着

が臀部で生じたことが臨床写真で提示された。発生までの経過はナノ秒レーザーとほぼ同様である。

ナノ秒レーザー無効例に有効か：

ナノ秒レーザー無効例にも時にピコ秒レーザーが有効な場合があるとの意見もあった。特に薄い色調の扁平母斑の場合のコメントであったが、同一症例で並んだNF1のCALMsに対する効果を確認したが、ピコ秒1064をナノ秒とピコ秒でハーフサイドテストしたところ、いずれも無効(いったん消えても元に戻ってしまう)か、有効性はいずれも低かった。

有害事象：

予測できない紅斑の持続や腫脹といった有害事象は、表在性色素病変であるCALMs治療の設定では、経験していないとされた。

低出力照射によるトーニング治療、フラクショナル照射の有効性：

ピコ秒レーザーでもレーザートーニングやフラクショナル照射が行われている。CALMsに対する効果を確認したが、ピコ秒1064 nmのレーザートーニングでCALMsに対する照射経験では、繰り返し治療で一時的な改善が得られ、治療前と比較すると有効と判定されたが、治療を止めてしばらくして少しずつ色が戻る。フラクショナル照射とのハーフサイドテストでは、フラクショナルでは効果が得られず、通常の照射では少し改善した症例があった。

NF1のCALMs(3例)の治療効果のまとめ：

実際に、NF3例の躯幹(背部2個、腹部1個、臀部1個)のCALMsに対する結果が確認できた。背部の円形、腹部の点状のCALMsはいずれも照射後3か月で元の状態に戻った。臀部は毛孔一致性の色素沈着を照射後2週間で生じた。

2. 国内の色素病変治療用の高出力レーザー機器の販売台数調査と設置台数の推移

日本国内ではQスイッチルビーレーザーのみが扁平母斑に保険適用で、回数の上限が2回に制限される。海外ではルビーレーザーは15年以上新機種販売がなく、国内のルビーレーザー機器は主に基幹病院に設置され、皮膚科や形成外科クリニックの設置

台数は2000年代以降、Nd:YAGレーザーが上回っているとされる。

そこで、国内の色素斑治療用の高出力レーザー出荷販売台数集計から内訳を確認した。Qスイッチルビーレーザーは概ね15年前から110台/年程度の一定数にて推移している。また、過去十数年間のQスイッチルビー販売台数はいくつかの波はあるがほとんど変化が無くそのほとんどが買い替え需要とのことである。買い替える大学病院や基幹病院の保険診療用ルビーレーザーやパルス色素レーザーは、ほぼ飽和状態で新規導入は少ない。従って、10-15年程度で代替され、設置台数はほぼ一定である。また以前からアレックスレーザーは皮膚科レーザー治療で保険適用されているが、国内のQスイッチアレックスレーザーの販売台数は数台~10台程度にとどまっている。

対照的に、QスイッチNd:YAGレーザーは10年前には年間販売数が100台前後であったが、着実に増加し2015年には年間約250台と約2.5倍に増加しており(図2)、全てが保険適用外の治療に用いる目的で、近年の美容皮膚科などでの自由診療開始に伴って導入された新規設置がほとんどを占めている。

加えてYAGレーザーも2年前に保険適用となり、さらに増加する可能性が予測されていたが、5年前からピコ秒レーザーが急激に増加し2021年度にはQスイッチNd:YAGの販売台数を超え、導入年の2017年と比較すると倍の台200台以上となった模様で、現在では最も新規設置台数が高くなっていると考えられる。そのため、色素性病変に対する第一選択として広く用いられている状況と推定される。

D. 考察

ピコ秒レーザーは国内の本格的な導入後7年を経過した。短期間に普及し急速に設置台数が増えている状況が明らかになり、その効果に対する期待が大きいことがうかがえる。

さらに、扁平母斑やCALMsに対して、ナノ秒レーザーと比較したエビデンスレベル

の高い複数の臨床研究が論文報告され、効果はほぼ同等とされる。しかしながら実診療でナノ秒レーザーと同様の治療を行えば同等の効果が得られるとされるが、色素沈着、長期経過などについてはほとんど検討されていない。すなわち、臨床研究では、照射部位を顔面にほぼ限定しているため、色素沈着が生じにくく、治療終了後1年以上の長期フォローによる有効性判定もプロトコール上対象となっていない。

今回このような点に着目し、ナノ秒レーザーと比較したピコ秒レーザー治療についてエキスパートオピニオンをまとめた。

その結果、扁平母斑やCALMsの色調が薄く低目のフルエンスで治療効果が得られれば、照射時の痛みの少なさや炎症色素沈着が軽度で済むことを勘案すれば、患者QOLを保ちながら繰り返し治療が可能のため、徐々に効果が得られる場合もあることが分かった。

しかし、一連の繰り返し治療後、1~2年間の長期経過観察中に徐々に色戻りが生じ、最終有効率はNF1のCALMsを除いた扁平母斑ではナノ秒レーザーとほとんど変わらないことも示唆される結果となった。また、ナノ秒レーザーで問題となる毛孔一致性の色素沈着と同様の症例がピコ秒レーザーでも確認されデメリットと考えられる。

新たな設置台数の推移では、これまで最も多かったNd:YAGレーザーを2022年には超えると予想され、様々な色素性病変に対する第一選択として用いられる状況で、多くの施設でピコ秒レーザーの薬事承認機器が導入されつつあり、通常自由診療での後ろ向き症例蓄積研究が容易に出来るようになる。倫理的な点をクリアすれば、前向き試験をはじめめ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導入した最新承認機器の有効性について検討し、エキスパートオピニオン渉猟や、個々の症例での有用性の解析などをさらに続けていく予定である。

E. 結論

NF1 の CALMs に対するピコ秒レーザー治療の有用性をさらに確認するためには、症例集積と長期経過観察が必要である。

今回のエキスパートオピニオンは、長期予後や副作用についての今後さらに確認すべき問題点を示唆しており、実診療の CALMs レーザー治療の診療ガイドラインの情報として有用と考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表（令和3年度）

1. 論文発表

- 1) 古村南夫. 美白外用薬, 今日の皮膚疾患治療指針 第5版 佐藤伸一ほか編, pp238-240, 医学書院, 東京, 2022年3月
- 2) 古村南夫. ビマトプロスト, 今日の皮膚疾患治療指針 第5版 佐藤伸一ほか編, pp241-241. 医学書院, 東京, 2022年3月

2. 学会発表

- 1) 令和3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（錦織千佳子主任）班会議, 2021年11月3日, 神戸大学（Web開催）

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

参考文献

- 1) Baek JO, Park IJ, Lee KR, et al. High-fluence 1064-nm Q-Switched Nd:YAG laser: Safe and effective treatment of café-au-lait macules in Asian patients. J Cosmet Dermatol. 17(3):380-384, 2018.
- 2) 西堀公治, 西堀真依, 尾本大輔ほか. 茶アザに対するPICOWAY532nmを用いた治療効果について. 日本レーザー医学会誌 42(3): 166-166, 2021.
- 3) 西堀公治, 西堀真依, 加藤優子ほか. PICOWAY532nmを用いた色素性疾患（扁平母

斑）の治療・利点, 欠点. 日本形成外科学会総会・学術集会抄録 (63): 292-292, 2020. 4) 西堀公治, 西堀真依, 加藤優子ほか. ピコ秒発振レーザー (Picoway) を用いた茶アザ（扁平母斑, 色素性母斑）治療効果の現状. 日本形成外科学会総会・学術集会抄録 (62): 311-311, 2019. 5) 西堀公治, 西堀真依, 加藤優子ほか. ピコ秒発振レーザー (Picoway(R)) を使用した色素性病変・治療の現状. 日本レーザー医学会誌 40(3): 285-285, 2019.

図 1

30歳代女性 NF1 臀部カフェオレ斑 直後に脱色素斑となり2週間後毛孔一致性の色素沈着
PicoWay 532 nm ϕ 4mm 0.9J/cm²
初回照射前

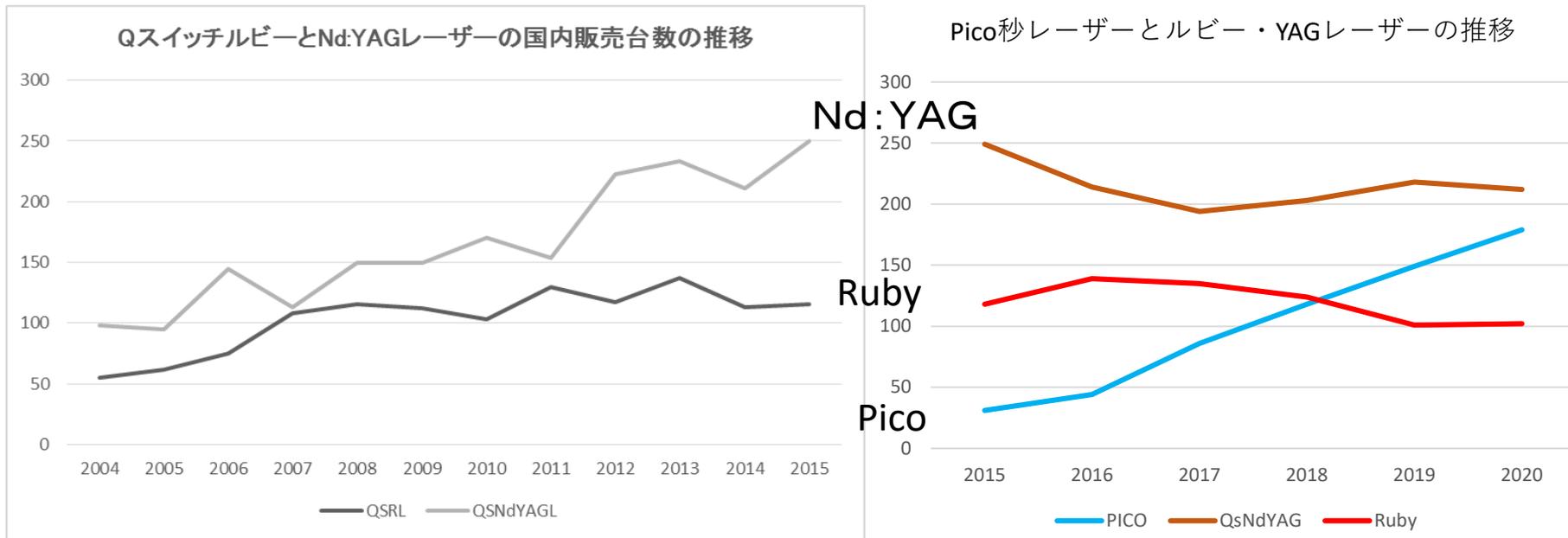


照射2週間後



図2

色素斑治療用の高出力レーザー出荷販売台数と、その内訳



矢野経済総合研究所のデータを元に作成

- 本邦ではQスイッチルビーレーザーのみが扁平母斑に保険適用。カフェオレ斑の治療では、Qスイッチルビーレーザーを主に使用してきた。
- 扁平母斑の保険適用は治療回数の上限が2回に制限されている。
- 海外ではNd:YAGが主で、ルビーレーザーは新機種販売なし。
- 国内では基幹病院にQスイッチルビーを設置。クリニックへの設置台数はNd:YAGレーザーが上回っていた。
- 2015年以降ピコ秒レーザーが急増している。

神経線維腫症1型の指定難病の診断基準の見直しと 海外における診断基準の改定について

研究分担者 吉田雄一 鳥取大学医学部感覚運動医学講座皮膚病態学分野

研究要旨

神経線維腫症1型（neurofibromatosis 1: NF1）は皮膚をはじめ、骨、神経系に多彩な病変を生じる遺伝性の疾患であり、本邦では難病に指定されている。しかしながら、NF1の認定を行うための診断基準は現在本邦で診療に用いられている基準とは一部異なっていた。そこで今回、難病認定のための診断基準の見直しを行うこととした。

これまで用いられてきたNF1の指定難病認定のための診断基準、2018年に日本皮膚科学会で承認された診断基準、国際的に用いられている基準について検証を行ったところ、現在の指定難病の基準では家族歴のない小児では診断の遅れに繋がることが懸念された。本邦で用いられている日本皮膚科学会の診断基準には昨今の遺伝子診断技術の進歩を考慮し、遺伝学的診断基準も明記されている。そこで指定難病の診断基準を日本皮膚科学会の基準に統一することを提案した。

最近になり海外のNF1エキスパートによる診断基準の改定が行われた。この基準では本邦と同様にNF1遺伝子の病的バリエーションの項目が診断基準に追加され、これまで用いられてきた基準とは内容も一部変更された。そのため、本邦の基準についても今後国際基準との整合性を持たせる必要がある。

NF1の治療についても海外において新薬が登場してきており、診断基準とともに治療を含め、診療ガイドラインの改定についても定期的な検討が必要である。

錦織千佳子（神戸大学大学院医学研究科）

A. 研究目的

本邦では①発症機構が明らかでない、②治療法が確立していない、③希少疾患である、④長期の療養を必要とする、⑤患者数が人口の約0.1%以下、⑥客観的な診断基準がある疾患群において現在、338疾患が難病に指定されている。神経線維腫症1型（NF1）は2015年から指定難病となっているが、認定を行うための診断基準は、国際的あるいは本邦で用いられているものとは一部異なっていた。今回、5年ぶりに改定が行われるため、診断基準の見直しを行うこととした。

B. 研究方法

現在まで用いられてきたNF1指定難病認定のための診断基準、2018年に日本皮膚科学会で作成された診断基準、国際的に用いられてきた基準について検証を行った。

（倫理面への配慮）

該当なし。

C. 研究結果

現在、本邦で用いられている認定基準（表1）では、①カフェオレ斑、②神経線維腫を認めた場合にNF1と診断される。しかしながら、家族歴のない小児においては②の発生は思春期以降になるため、診断の遅れが危惧される。2018年に本邦で作成され、一般的に用いられている基準（表2）は、これまで国際的に用いられてきたNIHの診断基準（表3）をもとに作成され、さらに遺伝学的診断基準も追加されている。そこで、今回表2の基準を認定基準に用いることを提案した。

D. 考察

今回、NF1の指定難病の診断基準の見直しとともに難病情報センターのホームページも改定も同時に行った。しかしながら、NF1の臨床個人調査票はこれまで用いられてきた基準をもとに作成されているため、今後合わせて改定を行う必要がある。加えて、最近になり海外のNF1のエキスパートによりNF1の診断基準の改定が行われた（表4）。この基準では遺伝子診断の項目も加えられたが、内容も一部改定された。そのため、日本皮膚科学会の基準とは若干異なっている。この

国際基準を難病認定基準に用いるためには、基軸学会で検討を行い、承認を受ける必要があるため、今回の改定にそのまま採用することはできなかった。

NF1 の治療を取り巻く環境についても、今後大きく変わる可能性があるため、診断基準のみならず治療を含めて、診療ガイドラインの改正について検討を行う必要がある。

E. 結論

今回、指定難病の診断基準に改定を行ったが、2021年に海外のNF1エキスパートにより新たな診断基準が提唱された。また、本邦では未承認であるが、海外においては小児のびまん性神経線維腫に対するMEK阻害薬がすでに承認されている。これらの状況を鑑み、診療ガイドラインの見直しについても定期的に行っていく必要があると思われる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
 1. 吉田雄一：「神経線維腫症1型診療ガイドライン」の検証。皮膚疾患 最新の治療 2021-2022（編集：高橋健造、佐伯秀久），南江堂，2021，p36-40
 2. Ehara Y, Yoshida Y, Higaki-Mori H, Yamamoto O: Treatment with sirolimus gel folliculocystic and collagen hamartoma in tuberous sclerosis complex. Dermatol Sin 39(3): 163-164, 2021
 3. 吉田雄一：母斑，母斑症。神経線維腫症1型(NF1, von Recklinghausen病)，2型。(編集：佐藤伸一，藤本 学，門野岳史，椛島健治)，医学書院，2022，p728-731
 4. 吉田雄一：母斑・母斑症の診療 update-基礎から実践まで。神経線維腫症1型。MB Derma 317: 1-6, 2022
2. 学会発表
 1. 吉田雄一.
神経線維腫症1型の診断・治療の現状と今後。
第120回日本皮膚科学会総会 6月10日
2021年 横浜+WEB開催
 2. 吉田雄一，古藤 諒，Ban Lu, Zaha Rebecca, 中村真希，Kabadi Shaum, 戸澤圭一。
本邦の神経線維腫症1型患者特性および治療実態に関するデータベース研究。
第120回日本皮膚科学会総会 6月10日
2021年 横浜+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)

○神経線維腫症 I 型の診断基準(指定難病)

1. 主な症候

(1)カフェ・オ・レ斑

扁平で盛り上がりのない斑であり、色は淡いミルクコーヒー色から濃い褐色に至るまで様々で、色素斑内に色の濃淡はみられない。形は長円形のものが多く、丸みを帯びた滑らかな輪郭を呈している。

(2)神経線維腫

皮膚の神経線維腫は思春期頃より全身に多発する。この他末梢神経内の神経線維腫(nodular plexiform neurofibroma)、び漫性の神経線維腫(diffuse plexiform neurofibroma)がみられることもある。

2. その他の症候

- ① 皮膚病変—雀卵斑様色素斑、大型の褐色斑、貧血母斑、若年性黄色肉芽腫、有毛性褐色斑など。
- ② 骨病変—頭蓋骨・顔面骨の骨欠損、四肢骨の変形・骨折、脊柱・胸郭の変形など。
- ③ 眼病変—虹彩小結節(Lisch nodule)、視神経膠腫など。
- ④ 脳脊髄腫瘍—神経膠腫、脳神経及び脊髄神経の神経線維腫など。
- ⑤ Unidentified bright object (UBO)
- ⑥ 消化管間質腫瘍
- ⑦ 褐色細胞腫
- ⑧ 悪性末梢神経鞘腫瘍
- ⑨ 学習障害・注意欠陥多動症

3. 診断のカテゴリー

カフェ・オ・レ斑と神経線維腫がみられれば診断は確実である。小児例(pretumorous stage)ではカフェ・オ・レ斑が6個以上あれば本症が疑われ、家族歴その他の症候を参考にして診断する。ただし、両親ともに正常のことも多い。成人例ではカフェ・オ・レ斑が分かりにくいことも多いので、神経線維腫を主体に診断する。

(表 2)

【神経線維腫症 1 型（レックリングハウゼン病）の診断基準】
(日本皮膚科学会)

1) 遺伝学的診断基準

NF1 遺伝子の病因となる変異が同定されれば、神経線維腫症 1 型と診断する。ただし、その判定（特にミスセンス変異）においては専門科の意見を参考にする。

本邦で行われた次世代シーケンサーを用いた変異の同定率は 90%以上と報告されているが、遺伝子検査で変異が同定されなくとも神経線維腫症 1 型を否定するわけではなく、その診断に臨床的診断基準を用いることに何ら影響を及ぼさないことに留意する。

2) 臨床的診断基準

1. 6 個以上のカフェ・オ・レ斑
2. 2 個以上の神経線維腫（皮膚の神経線維腫や神経の神経線維腫など）またはびまん性神経線維腫
3. 腋窩あるいは鼠径部の雀卵斑様色素斑（freckling）
4. 視神経膠腫（optic glioma）
5. 2 個以上の虹彩小結節（Lisch nodule）
6. 特徴的な骨病変の存在（脊柱・胸郭の変形，四肢骨の変形，頭蓋骨・顔面骨の骨欠損）
7. 家系内（第一度近親者）に同症

7 項目中 2 項目以上で神経線維腫症 1 型と診断する。

(表 3)

NF1 の診断基準 (NIH, 1988)

1. 6 個以上のカフェ・オ・レ斑 (思春期前では最大径 5 mm 以上、思春期後では最大径 15 mm 以上)
2. いかなる型でもよい 2 個以上の神経線維腫、またはびまん性神経線維腫
3. 腋窩あるいは鼠径部の雀卵斑様色素斑
4. 視神経膠腫
5. 2 個以上の虹彩結節 (虹彩の過誤腫)
6. 特徴的な骨病変 (蝶形骨の形成異常や長骨皮質の菲薄化; 偽関節の有無は問わない)
7. 親等 (両親、兄弟、子) に上記の基準にあてはまる神経線維腫症 1 型の患者が存在する

(表 4)

<NF1 診断基準 (2021 改訂版) >

A: : NF1 と診断された両親のいない場合は, 以下の 2 項目以上がみられる者

- ・ 6 個以上のカフェオレ斑 (思春期前は最大径 5 mm 以上、それ以降は 15 mm 以上)
- ・ 腋窩あるいは鼠径の雀卵斑様色素斑^a
- ・ 2 個以上の神経線維腫瘍 (どのタイプでも良い) あるいは 1 個以上のびまん性神経線維腫
- ・ 視神経膠腫
- ・ 2 個以上の虹彩小結節 (細隙灯顕微鏡検査) あるいは 2 個以上の脈絡膜の異常 (光干渉断層撮影/近赤外線反射分析法で観察される明るい不規則な結節)
- ・ 特有の骨病変 (蝶形骨形成不全^b、前外側への脛骨の湾曲、長管骨の偽関節)
- ・ 概ね 50%以上の *NF1* 遺伝子のヘテロ接合型病的バリエーション (白血球のような正常組織)

B: A の診断基準を満たす両親がいて, A の 1 項目以上がみられる小児

^a もし, カフェオレ斑と雀卵斑様色素斑のみであれば診断は NF1 の可能性が高い (例外としてレジウス症候群) . 2 つの色素斑のうち少なくともどちらかは両側性である.

^b 眼窩にびまん性神経線維腫があれば蝶形骨形成不全は独立した診断項目にはならない.

国際エキスパートパネルによる改訂版NF1診断基準と本邦の診断基準との比較検討
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

2021年に国際エキスパートパネルによる改訂版NF1診断基準が発表された。1988年のNIH診断基準からの主な変更点について概説する。今回の改訂の主たる目的は、近年鑑別の必要性が明らかになったLegius症候群やConstitutional mismatch repair deficiency (CMMRD)との鑑別や、モザイク症例についての考慮、遺伝子診断の利用である。Legius症候群やCMMRDは皮膚の色素斑の所見のみではNF1との鑑別は困難である。今回の改訂点は以下のとおりである。眼科所見でLisch結節以外に脈絡膜の異常が追加された。また、視神経膠腫については、視覚経路に生じる神経膠腫ということで、より正確にoptic pathway gliomaという表記になった。整形外科的な骨病変については、脛骨の前側方への彎曲、長管骨の偽関節形成などより具体的な表現となった。また、以前の診断基準にあった一度近親者でのNF1患者については、同胞の場合のCMMRDを除外する目的、子がNF1であっても親はモザイクの可能性のある点などを考慮して、両親がNF1と診断された場合のみに変更になった。また、NF1遺伝子の病的変異については、臨床所見と合わせて診断に利用できるよう変更された。

我が国の2018年の診療ガイドラインとの比較検討では、上述の変更点以外にも遺伝学的診断基準についてはすでに取り入れられていたが、今回の改訂版診断基準においては、遺伝子診断単独での診断は認めないという慎重な立場をとっており、わが国においてもその取扱いについて検討が必要と思われる。

A. 研究目的

神経線維腫症の今後のガイドラインの修正に向けて、海外での新たな知見にもとづくエキスパートパネルによる改訂版NF1診断基準[1]の紹介と我が国の診断基準との比較検討を行う。

B. 研究方法

2021年にChildren's Tumor Foundationの支援を受けた国際エキスパートパネルによる改訂版NF1診断基準が発表された。今回、発表された変更点の変更理由を明らかにし、わが国の2018年版の診断基準[2]との比較検討を行った。

C. 研究結果

今回の改訂の主たる目的は、近年鑑別の必要性が明らかになったLegius症候群やConstitutional mismatch repair deficiency (CMMRD)との鑑別や、モザイク症例についての考慮、遺伝子診断の利用である。Legius症候群やCMMRDは皮膚の色素斑の所見のみではNF1との鑑別は困難である。今回の改訂点は以下のとおりである。眼科

所見でLisch結節以外に脈絡膜の異常が追加された。また、視神経膠腫については、視覚経路に生じる神経膠腫ということで、より正確にoptic pathway gliomaという表記になった。整形外科的な骨病変については、脛骨の前側方への彎曲、長管骨の偽関節形成などより具体的な表現となった。また、以前の診断基準にあった一度近親者でのNF1患者については、同胞の場合のCMMRDを除外する目的、子がNF1であっても親はモザイクの可能性のある点などを考慮して、両親がNF1と診断された場合のみに変更になった。また、NF1遺伝子の病的変異については、臨床所見と合わせて診断に利用できるよう変更された。（表1）

D. 考察

我が国の2018年の診療ガイドラインとの比較検討では、上述の変更点以外にも遺伝学的診断基準についてはすでに取り入れられていたが、今回の改訂版診断基準においては、遺伝子診断単独で

表 1. 診断基準の比較

神経線維腫症 1 型（レックリングハウゼン病）の診断基準 2018	改訂版診断基準（2021）
<p>1) 遺伝学的診断基準 NF1 遺伝子の病因となる変異が同定されれば、神経線維腫症 1 型と診断する。ただし、その判定（特にミスセンス変異）においては専門科の意見を参考にする。 本邦で行われた次世代シーケンサーを用いた変異の同定率は90% 以上と報告されているが、遺伝子検査で変異が同定されなくとも神経線維腫症 1 型を否定するわけではなく、その診断に臨床的診断基準を用いることに何ら影響を及ぼさないことに留意する。</p> <p>2) 臨床的診断基準</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 6 個以上のカフェ・オ・レ斑*1 2. 2 個以上の神経線維腫（皮膚の神経線維腫や神経の神経線維腫など）またはびまん性神経線維腫*2 3. 腋窩あるいは鼠径部の雀卵斑様色素斑（freckling） 4. 視神経膠腫（optic glioma） 5. 2 個以上の虹彩小結節（Lisch nodule） 6. 特徴的な骨病変の存在（脊柱・胸郭の変形，四肢骨の変形，頭蓋骨・顔面骨の骨欠損） 7. 家系内（第一度近親者）に同症 <p>7 項目中 2 項目以上で神経線維腫症 1 型と診断する。</p>	<p>A: 以下の 2 項目以上を満たす場合</p> <ul style="list-style-type: none"> • 思春期以前では最大径 5 mm 以上，思春期以降では最大径 15 mm 以上のカフェ・オ・レ斑が 6 個以上 • 腋下や鼠径部の雀卵斑様色素斑 • いずれかのタイプの神経線維腫が 2 個以上か，蔓状神経線維腫が 1 個 • 視神経膠腫(optic pathway glioma) • 2 個以上の Lisch 結節または 2 個以上の脈絡膜異常 • 蝶形骨異形成や脛骨の前側方への彎曲、長管骨の偽関節形成などの特徴的骨病変 • NF1 遺伝子の病的変異をヘテロで有する場合 <p>B. 両親いずれかが上診断基準 A を満たす NF1 で、本人が A のうち 1 項目以上満たす場合</p>

の診断は認めないという慎重な立場をとっている。実際、NF1 遺伝子は巨大で遺伝子の病的変異の解釈は困難な症例もあるため、わが国においてもその取扱いについて検討が必要と思われる。

E. 結論

今回のエキスパートパネルからの改訂版診断基準を受けて、今後わが国でも診断基準の改訂についての検討を要する。特に、遺伝学的検査の取り扱いについての検討が必要である。

（参考文献）

[1] Legius E, Messiaen L, Wolkenstein P, Pancza P, Avery RA, Berman Y, et al. Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation. *Genetics in Medicine* 2021;23:1506-13.

[2] 神経線維腫症1型ガイドライン改定委員会：吉田雄一、倉持 朗、太田有史、古村南夫、今福信一、松尾宗明、筑田博隆、舟崎裕記、齋藤 清、佐谷秀行、錦織千佳子。神経線維腫症1型（レックリングハウゼン病）診断治療ガイドライン2018。日本皮膚科学会雑誌、128(1) 17-34. 2018

F. 研究発表

1. 論文発表

松尾宗明：NF1（関連疾患：神経線維腫症 1 型）小児遺伝子疾患事典。小児科診療 2021;84(11), 1487-90

H. 知的財産権の出願・登録状況
（予定を含む。）
該当なし

骨病変を有する神経線維腫症 1 型患者の QOL 調査 -第 2 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 10 例に対して、Short-Form 36-Item Health Survey (SF36) を用いた Quality of life (QOL) 調査を行った。骨病変は、脊柱変形が 6 例、下腿彎曲症が 2 例、変形性肩関節症が 2 例であった。10 例の平均値をみると、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、身体的側面では国民標準の標準偏差値以下であったが、精神的側面、社会的側面はほぼ平均値であった。また、脊柱変形とその他では有意差は認めず、保存例は手術例より精神的側面で低値であった。

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。また、著者らは、下肢長差や彎曲に伴う力学的負荷に骨のしなりを規定する骨質劣化が加わると病的骨折を生じやすいことを報告している。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、病的骨折は疼痛、支持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。今回は、昨年度に引き続き、骨病変を有する NF1 患者の QOL 調査を行ったので報告する。

B. 研究方法

対象は、NF1 で、骨病変を伴う男性 5 例、女性 5 例の計 10 例であり、調査時年齢は 7~70 歳、平均 38 歳であった。骨病変は、脊柱変形が 6 例、下腿彎曲症が 2 例、変形性肩関節症が 2 例であり、手術歴は脊柱変形の 5 例（うち多数回手術歴が 2 例）と人工肩関節置換術の 1 例であった。これらの症例に対し、Short-Form 36-Item Health Survey (SF36)¹⁾ 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

10 例における 8 つの下位尺度の平均点は、身体機能：42.1 点、日常役割機能（身体）：44.6 点、身体の痛み：41.0 点、全体的健康感：42.5 点、活力：46.5 点、社会生活機能：51.0 点、日常役割機能（精神）：45.3 点、心の健康：50.8 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：37.7 点、精神的側面：48.7 点、社会的側面：52.1 点であった。身体的側面でとくに低値を示したのは、脊柱変形で多数回手術を行った 2 例であった。脊柱変形 6 例とほかの 4 例ではそれぞれの項目に有意差はなかったが、手術群 6 例と保存群 4 例との比較では、保存群の方が精神的側面で有意に低かった。

D. 考察

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。いずれも 18 歳以下を対象としているが、整形外科疾患を有する患者の QOL は低いとしている^{2,3)}。SF36 は各関節疾患の患者立脚型評価法と強い相関があり、国民標準値を 50、標準偏差を 10 として、10 代から 70 代の幅広い年齢層で国民平均と比較が可能な評価法であるが、これを用いた 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⁴⁻⁶⁾。今回、10 例の骨病変を有する患者の QOL 調査を SF36 を用いて行ったところ、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。身体的側面では、脊柱変形に対して多数回手術を行っている2例においてとくに低値であった。また、脊柱変形と他での有意差はなかったが、保存群は手術群に比べて有意に精神的側面が低値であった。

QOL に関与する因子として、年齢、骨病変の病態と程度、保存と手術、さらに、手術前と手術後が考えられる。今回の症例をみると、身体的側面できくに低値を示した脊柱変形手術後の2例では、術前の変形、腫瘍の合併などの重症度が高く、術後においても変形、腫瘍の残存などによって、痛み、バランス不良をきたしており、本疾患における重症骨病変の難治性を裏付けるものであった。

今回の検討では、本疾患患者の骨病変はQOLにも大きく影響していたが、今後も症例数を増やし、前述したさまざまな因子について検討する必要がある。

E. 結論

骨病変を有するNF1患者10例のSF36を用いたQOLは、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が、身体的側面では低値であった。

F. 文献

- 1) 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.
- 2) Wolkenstein P, et al. Impact of neurofibromatosis 1 upon quality of life in childhood: a cross-sectional study of 79 cases. Br. J Dermatol. 160, 2008.
- 3) Saltik S, Basgl Ş S. Quality of life in children with neurofibromatosis type 1, Based on their mothers' reports. Turkish J Psychiat. 2013.
- 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(続報)

研究分担者 今福信一 福岡大学医学部皮膚科

研究要旨

神経線維腫症1型(以下NF1)患者に生じるびまん性神経線維腫(Diffuse plexiform neurofibroma; 以下DNF)は、NF1患者のおよそ10%程度に生じる良性腫瘍で、腫瘍増大に伴う疼痛、機能障害のためNF1患者の生活の質を著しく低下させる。近年、諸外国で本腫瘍に対するMEK阻害薬の有効性が報告され、本邦でも早期の保険承認が期待される。しかしながらMEK阻害薬の単剤投与だけで腫瘍を完全に消失させた報告は、現在までない。そのためDNFの外科的切除は、今後も重要な意義を持つと考えられるが、さまざまな問題がある。

我々は、DNFにおける外科的切除の現状と問題点を明らかにするために令和2年度より3施設4診療科(皮膚科、形成外科)で手術治療を受けた症例を対象とし、後ろ向き疫学研究を行なっている。前回、患者profileなど、結果の一部を発表した。今回は、腫瘍重量、出血量など手術に関する具体的な事項について解析を行った。手術を行ったDNFの腫瘍重量(39腫瘍、31症例を対象)は、 $615\text{g}\pm 522$ (mean \pm SD)であった。また術中の出血量は(75症例を対象)で、 $411\text{ml}\pm 748$ (mean \pm SD)であった。輸血は、104例中23例(22.1%)で施行されており、多くはあらかじめ用意されていた自己血であった。輸血が施行され、かつ腫瘍重量の記載があった20例を解析すると、平均の腫瘍重量は $778\text{g}\pm 1027$ (mean \pm SD)であり、輸血を行っていない群と比べて腫瘍重量は大きい傾向にあった。一般的な皮膚良性腫瘍で、これほど大きな腫瘍を切除する機会は稀であり、DNFの手術は特異性が高いと考えられた。

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、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。また得られる診療報酬も少なく積極的に手術治療が行われているとは言い難い。専用の止血器具(著音波凝固切開装置や血管シーリングシステム)が有効と報告があるが、保険承認はなく行う場合は、病院に経済的負担を強いる。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、皮膚の神経線維腫(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、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。統計解析:2群の比較にはStudentのt検定($p<0.05$ を有意とする)を用いた。

(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、令和2年度に報告した以外の項目について解析し結果を得た。症例数は46症例で男性13例、女性33例であった。入院期間は、 24.2 日 ± 29.8 (mean \pm SD)であった。身長と体重に関しては、男性($n=12$)は $164.5\text{cm}\pm 5.5$ (mean \pm SD)、 $59.9\text{kg}\pm 8.6$ (mean \pm SD)で、女性は $152.1\text{cm}\pm 6.7$ (mean \pm SD)、 $51.1\text{kg}\pm 11.0$ (mean \pm SD)であった。DNFの下床のカフェオレ斑の大きさは、10cm以下が

16%で11~30cmで44%、31~50%で28%、51cm以上で12%であった。切除施行前の腫瘍の大きさは、おおよそ10cmまでが39.6%で11~20cmで22.4%、21~30%で15.5%、31~40cmで13.8%、41cm以上で3.4%で、残りの5.1%は不明であった。切除を行った部位は、頭頸部が31.5%、躯幹42.1%、上肢1.7%、下肢24.6%であった。使用した特別な止血器具に関しては、91回の手術を対象に分析し、18回19.7%で使用されていた。手術時間に関しては、183分±112.2 (mean±SD)であった。切除した腫瘍重量に関しては39腫瘍を対象とし、615.8g±522.1 (mean±SD)で、出血量は75回の手術を対象とし、410.9ml±748.4 (mean±SD)であった。輸血は104回の手術の中で23回(22.1%)で行われており、多くがあらかじめ準備されていた自己血輸血であった。輸血施行の有無で2群に分けた腫瘍重量の比較では、輸血を行った群(17腫瘍)と輸血を行わなかった群(22腫瘍)では、765.8g±534.4 (mean±SD)と429.4g±346.2 (mean±SD)であり、Student t検定を行い、優位に輸血を行った群で腫瘍重量が多かったことが確認された。

D. 考察

(身長と体重に関して)

非DNFのNF1患者と相違がなく若干低身長であった。体重に関しては少なくとも肥満の傾向はなかった。

(DNFの下床に合併するカフェオレ斑)

10~50cm程度が多かった。DNFの発生部位は、躯幹に多かった。今後、カフェオレ斑の大きさとDNFの発生頻度についても検討したい。

(術前の腫瘍の大きさ)

腫瘍の大きさは30cm以下が多く、この結果は、腫瘍が大きくなると切除を躊躇する可能性を示していると考えた。

(使用した特殊な止血器具)

18 / 91(19.7%)で血管シーリングシステムや超音波凝固切開装置を使用していた。

(切除した腫瘍重量)

記載のあった39腫瘍で平均して615gであった。その中で、輸血を施行した群と輸血を施行していない群で解析すると有意に輸血を施行し群で腫瘍重量が大きかった。

E. 結論

一般的な皮膚良性腫瘍で、これほど大きな腫瘍を切除する機会は稀で、出血量、輸血する頻度や止血器具の使用頻度などの結果を含め、DNFの手術は皮膚良性腫瘍切除術の中でも特異性が高いと考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

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(続報) 令和3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・班会議(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2報) 第13回日本レックリングハウゼン病学会学術大会(Web)

筒井ゆき、古賀文二、今福信一：当科でレックリングハウゼン病を疑い全エクソーム解析をおこなった症例のまとめ 第13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。

皮膚・びまん性・蔓状神経線維腫・悪性末梢神経鞘腫瘍における 治療法に関する研究

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

レックリングハウゼン病学会の診療ネットワークに参加後、本年度は新たに5例の神経線維腫症I型患者の診療を行い、そのうち2名については臨床遺伝専門医と連携の上、遺伝カウンセリングを実施した。

令和4年度では、令和2年度に学会報告した神経線維腫症I型から発症したMPNSTの臨床経過に関する研究の論文化を目指す予定である。また、新たに「神経皮膚症候群のレジストリによる悉皆的調査研究」へ参加し、新規症例の登録も積極的に行っていく。

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

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

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

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、国立病院、公立病院、一般病院グループ病院の皮膚科、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と思われた。生検術を行っている施設は約2割であり、次に生検術による合併症、生検後の摘出術と生検なしでの摘出術での手術成績の相違を検討していきたい。その結果およびNF2患者の治療実態について、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。

はい いいえ

B. 研究方法

アンケートを作成し、全国の国立病院、公立病院、一般病院グループ病院の皮膚科、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？

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 ()

全摘出 (肉眼的) は目指さないで腫瘍の部分摘出にとどめる ()

9. 摘出術に対するこだわりがあれば下記にご自由にお書きください。

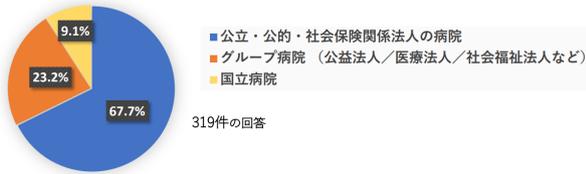
(倫理面への配慮)

学会・論文発表においては各施設の倫理審査を経ている必要がある。発表を考慮した場合、倫理審査がなされていることを確認する。

C. 研究結果

全国の国立病院、公立病院、一般病院グループ病院の皮膚科、整形外科、形成外科、脳神経外科319件で回答が得られた。以下に回答結果を示す。前回の特定機能病院の結果も示した。

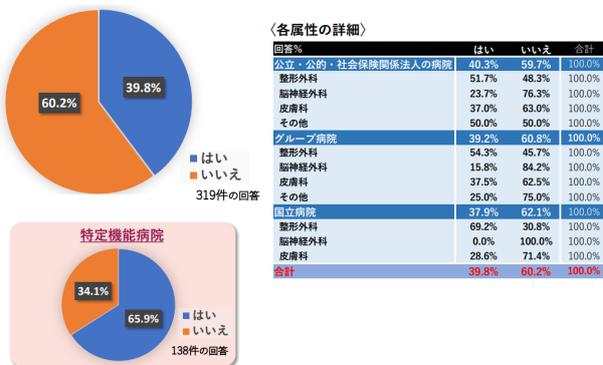
(1) 開設病院



(2) 診療科

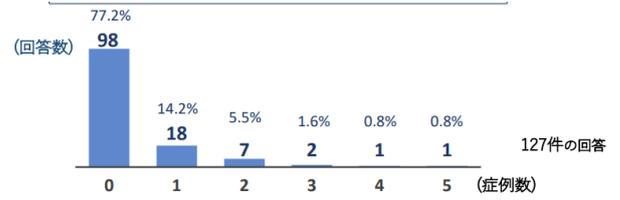


(1) 過去2年間 (2019/1/1~2020/12/31) に「末梢神経鞘腫」の患者さんの受診歴 (follow up 中の患者も含む)

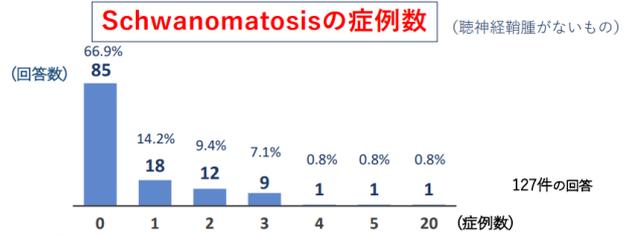


(2) 「末梢神経鞘腫」の症例数内訳

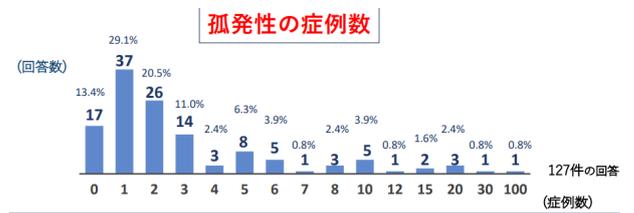
◆神経線維腫症2型 (NF2)



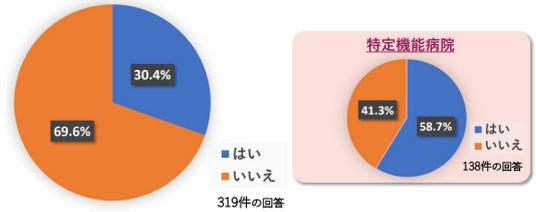
◆schwanomatosis



◆孤発性



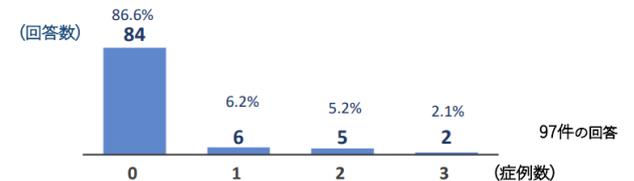
(3) 過去2年間 (2019/1/1~2020/12/31) の「末梢神経鞘腫」の治療実績



(4) 「末梢神経鞘腫」の手術件数内訳

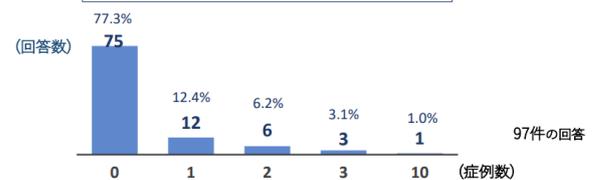
◆神経線維腫症2型 (NF2)

神経線維腫症2型 (NF2) の手術件数

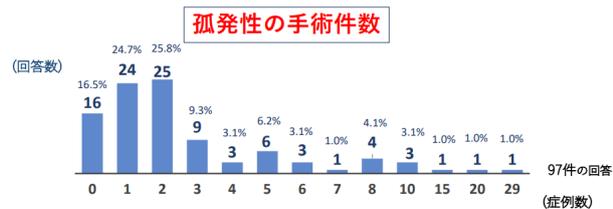


◆schwanomatosis

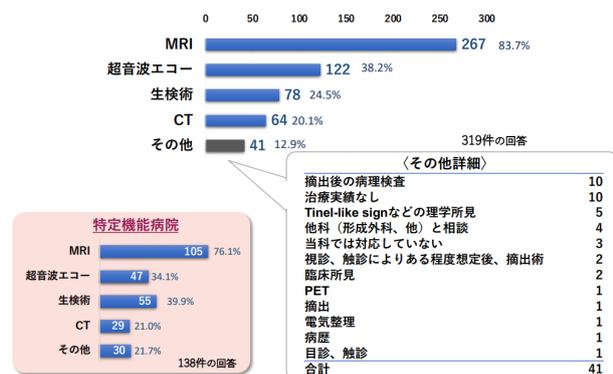
Schwannomatosisの手術件数 (聴神経鞘腫がないもの)



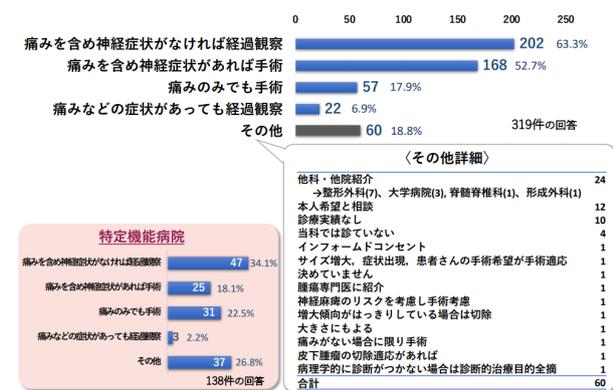
◆ 孤発性



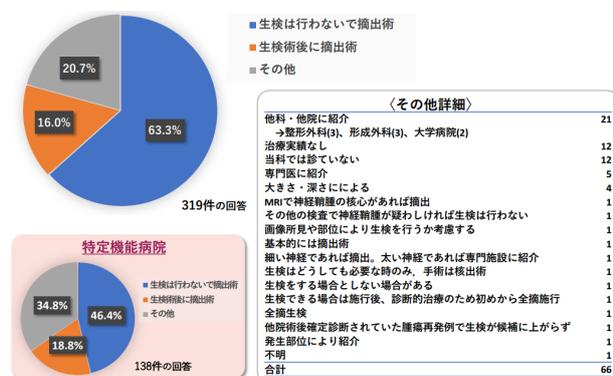
(5) 「末梢神経鞘腫」の診断をどのようにしていますか。(複数選択可)



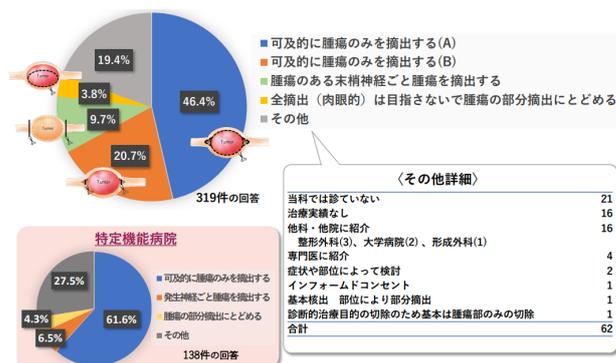
(6) 「末梢神経鞘腫」の治療方針はどうしていますか。



(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、特定機能病院と同様、国立病院、公立病院、一般病院グループ病院においては、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。ただし、特定機能病院の方が手術治療においては関与が大きいと考えられた。特定機能病院と同様、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を行っていききたい。

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 主任教授

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4年3月末現在90例の同意取得、うち適格例62例の登録を行ない、当初の予定組み入れ数を達成、治験を継続している。さらに、聴覚再建に関するアンケート調査を全国の脳神経外科施設で実施、耳鼻科施設で調査を行なった分担研究者の今泉とともに、両科横断的なワーキンググループの立ち上げを行なった。

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ァイ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、診療指針の策定を目指している。

B. 研究方法

①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) を昨年度から引き続き実施した (予定登録症例 60 例：詳細については昨年度報告書参照)。COVID19 による登録数の著しい減少があり、実施施設追加、登録期間延長を含むプロトコル改訂等を行なった。②聴覚再建に関して、全国の主要な脳神経外科施設 866 施設にアンケート調査を実施した。
(倫理面への配慮)

臨床試験について、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

①令和 4 年 3 月末時点で、同意取得 90 例、うち適格・登録例 62 例であり、目的症例を達成した。

2022 年 3 月 31 日現在、投薬継続中は 17 例、初期治療期間中の脱落は 3 例、初期治療終了は 42 例である。②378 施設から回答あり。共同研究者の今泉が行なった耳鼻科施設の結果と併せ、両診療科にまたがる「神経線維腫症 2 型 (NF2) の聴覚維持・再建に関する治療指針作成のための研究ワーキンググループ」を組織した。

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、本邦全体で実施された聴覚再建に関する知見は、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 および聴覚再建に関する本邦の調査研究が、今後聴覚維持・改善に関する貴重な情報を提供し、指針策定につながると期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

蛭田亮, 藤井正純. 神経線維腫症 2 型 Precision medicine の最新情報. 脳神経外科. 2022, 50(1), 150-161

2. 学会発表

なし

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、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 研究員
心身障害児総合医療療育センター むらさき愛育園 園長

研究要旨

結節性硬化症の診断基準および観察と管理に関する推奨について、国際的コンソーシアムにより2012年に編纂、2013年に刊行された旧版がこれまで参照されてきたところ、改訂新版が2018～2020年に編纂、2021年に刊行された。小規模の改訂ではあるが、近年の医療の進歩を反映した重要な修正も含まれる。本年度は旧版と新版を仔細に比較し、修正点を整理した。近いうちに、日本の難病対策における診断・治療指針にも反映すべきである。

A. 研究目的

結節性硬化症(tuberous sclerosis complex, 以下 TSC)の診断基準として、前世紀には Gomez 基準が世界で広く用いられた。1998 年、International TSC Consensus Group は第 1 回 TSC Clinical Consensus Conference でこれを改訂し、Roach(修正 Gomez)基準を作った。2012 年、第 2 回の議論を元に大幅に改造し、遺伝学的診断基準と臨床的診断基準からなる国際的診断基準を作り、翌 2013 年に刊行した。同時に観察と管理に関する推奨も発表した。2012 年基準は日本の難病診断基準の骨格として利用された。近年の TSC に関する進歩に基づき、同 group は 2018～2020 年に診断基準と推奨の改訂を進め、2021 年に出版した。

日本の難病対策における TSC の診断・治療指針は、国際的な診断基準と観察と管理に関する推奨と高い整合性を保つよう作られている。このため、国際的な基準・推奨の改訂に応じて、日本の基準・指針も適切に修正してゆく必要がある。そこで本研究では今年度、国際的な基準の改定版について検討、吟味した。

B. 研究方法

2013 年に刊行された診断基準(Northrup ら, *Pediatric Neurology* 2013; 49: 243-54)および観察と管理に関する推奨(Krueger ら, *Pediatric Neurology* 2013; 49: 255-65)を旧版、2021 年に刊行された診断基準と観察と管理に関する推奨(Northrup ら, *Pediatric Neurology* 2021; 123: 50-66)を新版とし、新旧を比較して、修正された点、変わらなかった点を整理した。

(倫理面への配慮)

文献的検討のため、倫理面の問題はなかった。

C. 研究結果

A. 診断基準

ほとんど変更が無かった。遺伝学的診断基準については、2012 年の基準が再確認された。日常的な遺伝子解析で見つからない体細胞モザイクやイントロン内スプライス部位変異について、解説文で新たに言及された。家族歴(第 1 等近親者における TSC)は今回も基準として入れられていなかった。

臨床的診断基準については、大基準のひとつで用語が「皮質異形成(cortical tuber)」(旧)から「多発性皮質結節(cortical tubers)または放射状大脳白質移動線(radial migration lines)」(新)に変更された。なお、日本の難病診断基準では前者の用語は不適切と考えられたため、元から後者の用語を用いてある。小基準として「骨硬化性病変(sclerotic bone lesions)」が新たに加えられた。この症状はかつて Gomez 基準に入っており、2013 年版の国際基準で一旦削除され、今回再び復活したものである。

a. 観察と管理に関する推奨

ア. 脳

上衣下巨細胞性星細胞腫(SEGA)について、1～3 年毎の定期的頭部 MRI は不変。スクリーニング検査ではガドリニウム造影不使用を推奨。大きな SEGA ではネオアジュバント治療(mTOR 阻害薬で化学療法してから手術)を追記。

てんかんについて、無症候者の定期的脳波検査は 12 か月齢まで 6 週毎、24 か月齢まで 3 月毎。抗てんかん薬は、點頭てんかんではビガバトリン(VGB), ACTH, ステロイド。他の発作ではてんかん一般と同じ(不変)。エベロリムス、カンナビノイド、食事療法を追加記載。早期(予防的)

VGB 治療による発達予後（認知・行動）の改善には言及できず（EPISTOP 研究の結果より）。

TSC 関連神経精神症状(TAND)について項目として独立、記載が詳細に。ただし具体性は乏しい。TAND チェックリストの推奨と各発達段階における使用、専門職による援助とガイドライン/指標の整備、学習障害：教育プログラムの個別化、親/保護者の支援につき言及。

イ. 腎臓

定期的腹部 MRI は 1～3 年毎（不変）。腫瘍の急性出血に対し経動脈的塞栓術(TAE)（不変）。無症候の腫瘍に対して mTOR 阻害薬、TAE、切除（不変）。

ウ. 肺

推奨が詳細に。問診（既往歴）の項目に若干の変更。定期的肺 CT による成人女性（無症候）のスクリーニングは 5～7 年毎（旧は 5～10 年）。嚢胞性肺疾患、リンパ脈管筋腫症(LAM)患者の検査として CT、肺機能、VEGF-D（記載の追加）。LAM 治療は mTOR 阻害薬が主。ホルモン療法等はルーチン治療でない。気管支拡張薬も考慮。患者教育は妊娠、喫煙、薬について。

エ. 皮膚

小児の経過観察は毎年（不変）。教育として、日光曝露を避ける（追加）。治療として、mTOR 阻害薬外用をいちばんに推奨（“possibly”の語が除かれた）、次に外科治療（手術、レーザー）。

オ. 歯

歯科診察は 6 か月毎（不変）。パノラマ X 線撮影は 7 歳まで（旧）を年齢言及なし（新）に修正。エナメル小窩の予防と治療（追記）

カ. 心臓

心臓超音波は 1～3 年毎、心電図は 3～5 年毎（不変）。相変わらず心横紋筋腫の治療への言及なし。

キ. 眼

眼科診察は 1 年毎、眼症状有りの場合（旧）から症状の有無に関わらず（新）に変更。進行性病変や視力低下を呈する稀な症例の管理に言及（網膜過誤腫への mTOR 阻害薬）。

ク. その他

腹部 MRI で偶然見つかる腭神経内分泌腫瘍(PNET)に言及（追記）。

D. 考察

今回の改訂は小規模だが妥当であり、多くの優れた臨床家による良質なコンセンサス・ガイドラインの renewal と思われた。

「診断基準」には実質的にほとんど変更が無かった。臨床的診断基準の小項目として、Gomez 基準にあった骨硬化性病変が復活した。家族歴（第一等近親者における TSC）が無視されている

欠点は改められなかった。

「観察と管理に関する推奨」では mTOR 阻害薬を用いたてんかん（エベロリムス内服）、肺腫瘍（シロリムス内服）、皮膚腫瘍（シロリムス外用）の治療、てんかんへのカンナビノイド導入などを反映し、脳（てんかん）、肺（リンパ脈管筋腫症）、皮膚（顔面血管線維腫）などについての記載が充実した。神経精神症状（TAND）に関する記載も増えた。ただし心臓（横紋筋腫）の治療に関する記載は、今回も抜けていた。

E. 結論

国際的な診断基準、観察と管理に関する推奨にこの度加えられたこれらの変更を反映して、近いうちに、日本の診断基準、指定難病情報や TSC 関連の複数のガイドラインにも小規模な修正を加える必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

Mizuguchi M, Ohsawa M, Kashii H, Sato A. Brain symptoms of tuberous sclerosis complex: Pathogenesis and treatment. International Journal of Molecular Science 2021; 22(13): 6677.

水口雅. [提言]転科困難な小児慢性疾病の移行期医療. 小児保健研究 2021; 80(5): 549.

2. 学会発表

水口雅. 心身障害児者の包括的診療- 結節性硬化症を例に-. 第 5 回日本リハビリテーション医学会秋季学術大会, 名古屋, 2021 年 11 月 14 日

G. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他
なし

結節性硬化症の発症機序に関する研究

研究分担者 金田真理

大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻
神経皮膚症候群の治療法の開発と病態解析学寄附講座

研究要旨

葉状白斑は顔面の血管線維腫と並んで結節性硬化症の代表的な皮膚病変の1つであるが、その機序は未だに確立されていない。そこで我々は白斑の機序解明に役立てるために、大阪大学医学部皮膚科受診中の結節性硬化症の患者の中で葉状白斑の分布が確認できた男性87人女性126人の計213人の患者の845個の葉状白斑についてその分布の特徴を調べた。全身をほぼ同等の広さの8カ所に分け、それぞれの部位に認められる白斑の個数を調べ、統計学的に部位による頻度の違いを検討した。その結果白斑の好発部位は上背部から項部にかけて、次いで、腰部から臀部にかけてであった。さらに年齢的には、0-9歳で最も多発し、50歳以上でその数が減っていた。さらに白斑の分布がブラシュコ線に沿って出現しているのではないかと推測された。TSCのgermlineの変異を持ったメラノサイトが発生の過程において移動する途中で、Loss of Hetero (LOH) が起こり、その結果その部位から移動ができなくなると同時に色素産生ができなくなり白斑を生じたのではないかと考えた。

A. 研究目的

葉状白斑は顔面の血管線維腫と並んで結節性硬化症の代表的な皮膚病変の1つであるが、その機序は未だに解明されていない。そこで、葉状白斑の分布の特徴を調べ、特徴的な分布を誘導する要因を調べ、葉状白斑の発症機序解明を目指す。

B. 研究方法

1992年から2020年の間に大阪大学医学部附属病院皮膚科外来を受診した結節性硬化症の診断基準患者¹⁾に基づいて結節性硬化症と確定診断できた患者の中で、カルテの記録と臨床写真より全身の葉状白斑の分布が確認できた男性87人女性126人の計213人の患者の845個の葉状白斑について、その分布を調べた。診断基準に基づいて長径5mm以下の小白斑は除外した。全身を、頭～顔頸部、胸部、腹部から股部、上背部、腰部から臀部、大腿部、下肢から足および上腕のほぼ同等の面積の8カ所に分け（図1）、それぞれの部位に認められる白斑の個数を調べ、各部位ごと、左右、男女別、年齢別に、統計学的に部位による頻度の違いを検討した。解析はSAS 9.4 (SAS Institute Inc.,

Cary, North Carolina, United States) を用いて行い、two-sided significance level で $P < 0.05$ を有意差ありとした。

（倫理面への配慮）

カルテを利用した後ろ向き試験として、倫理委員会に申請し承認を得た。また個人情報が出ないように最新の注意を払った。

C. 研究結果

1から72歳（中央値 27.1±17.5）の213人のうち男性が87人女性が126人であった。

白斑の好発部位は上背部から項部にかけての189個（95%CI:143.8-234.2）、次いで、腰部から臀部にかけての145個（95%CI:114.63-175.37）であった。続いて大腿部99（82.25-135.74）、下腿と足84（61.05-106.95）、胸部84（59.73-108.27）及び上肢74（52.51-95.49）であった（図2）。年齢的には、白斑は0-9歳で最も多発し、50歳以上でその数が減っていた。全身の白斑の数に関しては男女差はなかった（ $p > 0.05$ ）が、上背部においては男性で有意に白斑の数が多かった（ $p = 0.041$ ）。左右差も全身の分布では違いを認めなかった（ $p > 0.05$ ）が、腹部から股部（ $p = 0.028$ ）下肢から足（ $p = 0.0004$ ）では

右側に多かった(表1)。

さらに、葉状白斑はブラシュコ線に沿って分布しているのではないかと推測された(図3)。

D. 考察

結節性硬化症における白斑は結節性硬化症の皮膚症状の中でも重要な症状の1つであるが、その発生機序については不明な点が多い。今回の研究で、結節性硬化症の白斑の好発部位は上背部から項部にかけて、次いで、腰部から臀部にかけて、即ち軀幹背側であること。さらに葉状白斑の長軸はブラシュコ線に沿って分布していることがわかった。

葉状白斑がブラシュコ線に沿って出現する機序としては、TSC遺伝子のgermlineの変異を持ったメラノサイトが発生過程において移動する途中で、Loss of heterozygosity(LOH)が起こりその結果その部位から移動ができなくなると同時に色素産生ができなくなり白斑を生じたのではないかと考えた。したがって、白斑の発生には同部位のケラティノサイトとの相互関係も重要なものかもしれない。

E. 結論

結節性硬化症の葉状白斑の好発部位は軀幹背側で、葉状白斑の長軸はブラシュコ線にそって存在する。

F. 参考文献

1) 「結節性硬化症の診断基準及び治療ガイドライン」改訂委員会
結節性硬化症の診断基準及び治療ガイドライン
日皮会誌:128(1), 1-16, 201

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Akemi Sato, Mari Wataya-Kaneda, Kuriko Shimono, et al. Abnormal white matter microstructure in the limbic system is associated with tuberous sclerosis complex-associated neuropsychiatric disorders. *Frontiers in Neurology, section Pediatric Neurology.*

2. Hope Northrup, International, Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group Updated International Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria and Surveillance and

Management Recommendations *Pediatr Neurol*123:50-66 2021

3. Aya Takahashi, Satoshi Hattori, Ena Sakai, B.S., Lingli Yang, Ichiro Katayama, Manabu Fujimoto, Wataya-Kaneda Mari Distribution of Hypomelanotic Macules in Tuberous Sclerosis Complex: a Retrospective Cohort Study *JAAD* S0190-9622(21)02282-9.

4. 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.* e161-e162. 2021

5. 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.* 418-419 2021

2. 学会発表

1. Mari Wataya Kaneda Safety and efficacy of topical sirolimus for Angiofibromas; 9 years' experience' International TSC (Tuberous Sclerosis Complex) Research Conference 2021(国際TSC学会 2021) 2021.6.17 London

2. Akemi Sato, Kuriko Kagitani-Shimono, Koji Tominaga, Yoshiko Iwatani, Yoko Kato, Mari Wataya-Kaneda, Masako Taniike The abnormality of white matter microstructure in the limbic system is correlated with TSC-associated neuropsychiatric disorders(TAND) International TSC (Tuberous Sclerosis Complex) Research Conference 2021(国際TSC学会 2021) 2021.6.17 London

3. MK Kumagai1, M Fujimoto2 and MW Kaneda The microglial decreased phagocytosis in olfactory bulb is responsible for neuropsychiatric disorders in tuberous sclerosis complex model mice 50th Annual ESDR Meeting (Virtual) 2021.9.22-25 Amsterdam

図1 8部位

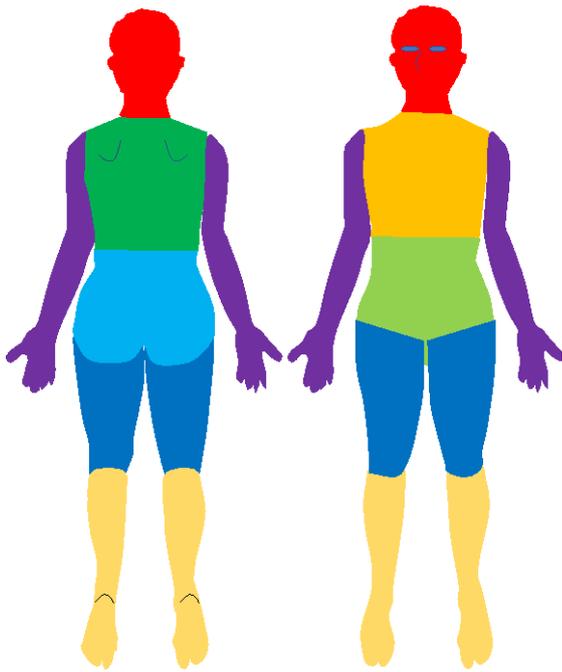


図3 葉状白斑の分布

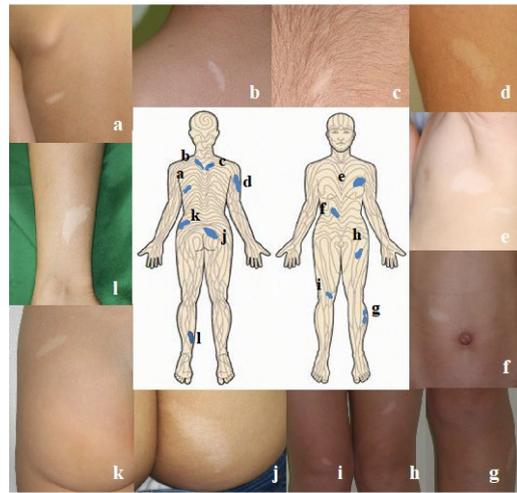
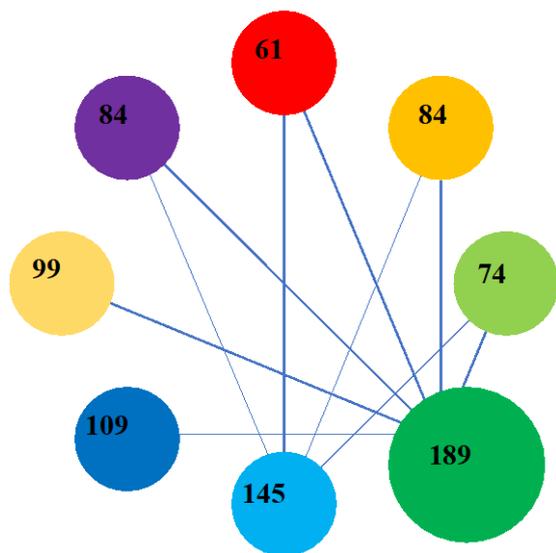


図2 葉状白斑の分布頻度



- Head, Face, Neck
- Chest
- Abdomen, groin
- Upper back
- Lower back, Buttocks
- Thigh
- Lower leg, Foot
- Thinner limb

表 1 患者の特徴と
部位別、性別年齢別斑の分布の頻度

Table I. Patient characteristics and average number of hypomelanotic macules in each section and group

Body sites	n (%), Mean age \pm SD, years	Average no. of white macules (<i>P</i> value ^a)								
		Whole body	Head, face, and neck	Chest	Abdomen and groin	Upper back and scapular region	Lower back and buttocks	Thigh	Lower leg and foot	Upper limb
Age category (years)										
0-9	40 (18.8), 5.7 \pm 2.4	6.28 (<.0001)	0.83 (.0016)	0.55 (.073)	0.63 (.056)	1.4 (.0002)	0.68 (.39)	0.8 (.0071)	0.68 (.1)	0.73 (.011)
10-19	49 (23), 14.4 \pm 2.9	4.82 (.003)	0.35 (.027)	0.47 (.16)	0.35 (.31)	1.51 (.0001)	0.78 (.67)	0.53 (.032)	0.45 (.33)	0.39 (.23)
20-29	35 (16.4), 24.4 \pm 2.7	3.14 (.17)	0.09 (.42)	0.2 (.73)	0.29 (.52)	0.57 (.035)	0.57 (.30)	0.54 (.029)	0.51 (.27)	0.37 (.28)
30-39	34 (16), 34.7 \pm 2.8	3.53 (.11)	0.18 (.20)	0.44 (.27)	0.26 (.56)	0.71 (.017)	0.53 (.20)	0.53 (.036)	0.56 (.21)	0.32 (.39)
40-49	26 (12.2), 43.2 \pm 2.9	2.65 (.43)	0.04 (.94)	0.38 (.48)	0.31 (.50)	0.42 (.10)	0.62 (.35)	0.42 (.094)	0.23 (.95)	0.23 (.89)
>50	29 (13.6), 57.5 \pm 7.0	2.03 (ref)	0.03 (ref)	0.24 (ref)	0.17 (ref)	0.14 (ref)	0.9 (ref)	0.1 (ref)	0.24 (ref)	0.21 (ref)
Sex										
Female	126 (59), 29.58 \pm 18.6	3.68 (.19)	0.25 (.36)	0.37 (.53)	0.32 (.475)	0.71 (.0405)	0.7 (.78)	0.5 (.83)	0.45 (.81)	0.4 (.96)
Male	87 (41), 23.38 \pm 14.9	4.38 (ref)	0.34 (ref)	0.44 (ref)	0.39 (ref)	1.15 (ref)	0.66 (ref)	0.53 (ref)	0.48 (ref)	0.39 (ref)
All	213 (100), 27.1 \pm 17.5									
Left/Right										
Left		1.85 (.07)	0.14 (.90)	0.18 (.54)	0.13 (.028)	0.44 (.94)	0.31 (.26)	0.27 (.55)	0.15 (.0004)	0.22 (.31)
Right		2.12 (ref)	0.15 (ref)	0.21 (ref)	0.22 (ref)	0.45 (ref)	0.37 (ref)	0.24 (ref)	0.31 (ref)	0.17 (ref)

ref, Reference.

^aThe associations with age, laterality, and sex were examined by generalized estimating equation Poisson regression. Subgroup analysis by part was also conducted. A 2-sided significance level of $P < .05$ was determined to be statistically significant. All analyses were performed using SAS 9.4 (SAS Institute, Inc). Age was grouped by decade for categorization of patients by age. Very few patients were aged 50 years or older; hence, they were grouped together. Ratios of the average number of HMs in each age group were compared to that in the highest age group (50 years and older).

結節性硬化症レジストリシステムの構築、運用に関する研究

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し、データベースへの登録に協力する。

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し、運用する。

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である。（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。令和 4 年 1 月末現在、本システムに 98 名の医師が登録している。これを地域別に解析すると、関東、中部、近畿地方の医師が全体の 90% を占め、北海道、東北、中国、四

国地方の登録が極端に少なかった。また登録医師の診療科をみると、小児科が全体の 70% を占め、次いで神経内科、泌尿器科の順であった。

D. 考察

JTSRIM に登録する医師の地域差および診療科の格差を是正することが必要である。北海道、東北、中国、四国地方の医師や、成人患者の診療している医師へ本システムへの登録を呼びかけていく。また TSC 患者にも広く JTSRIM の存在およびその有用性を周知し、患者からの積極的な参加を啓発していく。

E. 結論

TSC レジストリシステムは現在適切に運用され、着実にデータが蓄積されている。これにより、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

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

難病患者データベースを用いた難病法施行以降のわが国の神経皮膚難病患者の実態分析

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 准教授）
研究協力者 大越 裕人（東京慈恵会医科大学大学院）
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】本研究では「難病の患者に対する医療等に関する法律（難病法）」施行後の神経皮膚関連の指定難病患者における受療・日常生活状況の実態ならびにそれらの関連因子を明らかにすることを見据え、厚労省が保有している患者の臨床情報等を収集したデータベース（以下、「難病 DB」）の提供申請を行った。

【方法】所属研究機関での研究実施計画の承認を経て、厚生労働省に対し難病 DB の提供申請を行った。対象疾患は神経線維腫症、結節性硬化症および色素性乾皮症とした。

【結果】提供申請に要する書類は「指定難病データ及び小児慢性特定疾病児童等データの提供に関する申出書」をはじめ様々であった。「難病等患者データ第三者提供窓口」宛にまずメールで書類を提出し、審査を経て正式に原本を提出した。令和 3 年 5 月上旬に初回の申請を行い、その後数度の修正を経て、同年 12 月末に難病 DB が提供された。

【結論】来年度以降、本年度提供された難病 DB を用い、難病法施行後の神経皮膚難病患者における受療・日常生活状況の実態ならびにそれらの関連因子、および患者登録状況の難病法施行以前との比較を行う。

A. 研究目的

2015 年、わが国では「難病の患者に対する医療等に関する法律（難病法）」が施行された。以降、新しく構築されたシステムの下に、臨床調査個人票（診断書）に基づき、厚生労働省において指定難病の患者の臨床情報等を収集したデータベース（以下、「難病 DB」）が構築されている。このデータベースの第三者提供も開始され、厚生労働省における審査・承認の下での二次利用が可能となった（附録 1）。

我々はこれまでに神経線維腫症（1 型、2 型）を対象疾患とし、難病法施行以前の臨床調査個人票情報の分析を行い、重症度と症状の変化の関連（Yamauchi et al. Orphanet J Rare Dis 2019;14:166）、社会的非自立と症状の関係（Okoshi et al. Neurol Med Chir (Tokyo) 2020;60:450-7）を報告してきた。しかしながら、難病法施行以降の臨床調査個人票が含まれている難病 DB を用いて、神経皮膚難病患者の受療・日常生活状況を明らかにした報告はない。また、難病法施行以前に指摘されていた、臨床調査個人票情報の登録率や登録精度の低さが難病法施行以降に改善されたか否かについての報告もなされていない。

以上を踏まえ、本研究では難病法施行後の神経皮膚難病患者における受療・日常生活状況の実態ならびにそれらの関連因子を明らかにすること

を見据え、その前段階として神経皮膚難病患者の難病 DB の提供申請を行った。

B. 研究方法

所属研究機関での本研究実施計画の承認を経て、厚生労働省に対し難病 DB の提供申請を行った。対象疾患は神経線維腫症、結節性硬化症および色素性乾皮症とした。神経線維腫症は 2015 年 1 月に、結節性硬化症および色素性乾皮症は 2015 年 7 月に難病指定されたことから、それ以降に難病 DB に登録された患者データの提供を求めた。（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の承認を得て行われた（33-045(10655)）。

C. 研究結果

提供申請に要する書類は「指定難病データ及び小児慢性特定疾病児童等データの提供に関する申出書」をはじめ様々であった。多くは所定の書式が公開されているが、一部様式任意のものも見られた。書類は「難病等患者データ第三者提供窓口」宛にまずメールで提出し、審査を経て正式に原本を提出するよう求められた。

令和 3 年 5 月上旬に初回の申請を行い、その後数度の修正を経て、同年 12 月末に難病 DB が提供された。

D. 考察

難病 DB の提供申請に際し、申請時点で申請者の所属機関にて研究実施の承認を得ていることが前提とされているうえ、申請から DB の提供までには時間を要するため、難病 DB を用いた研究の計画・実施に当たり注意を要する。

また、申請時点で様式任意の「研究成果の公表様式」の提出を求められるため、提供を受けるデータの概要を前もって臨床調査個人票（疾患ごとに異なる）で把握しておく必要がある。参考資料として研究分担者らが提出した成果の公表様式の一部を掲載する（附録 2）。提供申請に際しては、研究の目的に則した提供データ項目の指定ならびに多変量解析を含めた具体的な解析計画が必須となる。

E. 結論

本研究では神経皮膚難病患者の難病 DB の提供申請を行った。来年度研究では、提供された DB を用い、難病法施行後の神経皮膚難病患者における受療・日常生活状況の実態ならびにそれらの関連因子、および患者登録状況の難病法施行以前との比較を行う。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 大越裕人, 山内貴史, 須賀万智, 錦織千佳子, 柳澤裕之. 臨床調査個人票からみた就労世代の神経線維腫症 2 型患者の社会的自立に関する追跡調査. 第 94 回日本産業衛生学会, 長野, 2021.5.18-21.
- 2) 藤田悠希, 島崎崇史, 山内貴史, 須賀万智, 錦織千佳子. 神経線維腫症 I 型患者の症候別ステージが社会的非活動性に与える影響の検討. 第 92 回日本衛生学会学術総会, 兵庫, 2022.3.21-23.
- 3) 大越裕人, 山内貴史, 須賀万智, 柳澤裕之. 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 2 報). 第 92 回日本衛生学会学術総会, 兵庫, 2022.3.21-23.

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

指定難病患者データベース及び小児慢性特定疾病児童等データベースに関するホームページ

このホームページは、指定難病患者データベース及び小児慢性特定疾病児童等データベースを使った研究を検討している方々に、第三者提供についての概要を紹介するものです。

難病等患者データの提供趣旨

平成 27 年に施行された難病の患者に対する医療等に関する法律（平成 26 年法律第50号。以下「難病法」という。）に基づく難病の患者に対する医療等の総合的な推進を図るための基本的な方針（平成27 年厚生労働省告示第375 号）において、国は、

- ・ 指定難病の患者の診断基準や重症度分類等に係る臨床情報等を適切に収集し、指定難病患者データに係るデータベースを構築すること
- ・ 指定難病患者データベースの構築及び運用に当たっては、個人情報の保護等に万全を期すこと
- ・ 医薬品等の開発を含めた難病の研究に有効活用できる体制を整備するとともに、小児慢性特定疾病のデータベースや欧米等の希少疾病データベース等、他のデータベースとの連携について検討することとされています。

また、平成27 年に改正法が施行された児童福祉法（昭和22 年法律第164 号）に基づく小児慢性特定疾病その他の疾病にかかっていることにより長期にわたり療養を必要とする児童等の健全な育成に係る施策の推進を図るための基本的な方針（平成27 年厚生労働省告示第431 号）において、国は、

- ・ 小児慢性特定疾病児童等についての臨床データ（以下「小児慢性特定疾病児童等データ」）を収集し、小児慢性特定疾病児童等に係る医学的データベースを構築すること
- ・ 小児慢性特定疾病児童等データベースの構築及び運用に当たっては、個人情報の保護等に万全を期すこと
- ・ 小児慢性特定疾病に関する調査及び研究に有効活用できる体制を整備するとともに、指定難病患者データベースと連携することとされています。これらに基づき、指定難病患者データ及び小児慢性特定疾病児童等データ（以下「難病等患者データ」という。）については、平成27 年の難病法及び改正児童福祉法の施行以降、新しく構築されたシステムの下に、臨床調査個人票及び医療意見書によりデータを収集しているところです。

お申し出をご検討される方へのお願い

提供依頼申出の際には、「指定難病患者データ及び小児慢性特定疾病児童等データの提供に関するガイドライン」をご一読いただき遵守していただきますようお願い致します。なお、提供依頼申出書の提出の際には、まずは、下記問い合わせ先に以下の内容をメールしてください。

（記載内容）

- ・ ガイドラインに記載している「提供依頼申出者」のどこに該当しているか
- ・ 提供を依頼する疾病名及び告示番号
- ・ 連絡先メールアドレス、電話番号

新規のお申出をご検討の際は、余裕を持った研究計画を立てていただき、事前に健康局難病対策課第三者提供窓口までご相談いただきますようお願いいたします。

問い合わせ

○難病等患者データ第三者提供窓口 ※2021年4月26日より変更開設いたしました。

厚生労働省では、事務処理を円滑に行うために難病等患者データ第三者提供の申出の事前審査や申出書等の受付窓口を設けております。第三者提供に関するお問い合わせにつきましてはこちらの窓口をご利用くださいますようお願いいたします。

なお、大変恐縮ではございますが、極力メールにてお問い合わせいただきますようお願い申し上げます。

株式会社 日立製作所 難病等患者データ第三者提供窓口（パブリックセーフティ第二部）

住所 〒140-8512 東京都品川区南大井六丁目23番1号 日立大森ビル 3F

E-mail nanbyodb_contact@hbs.co.jp

電話 070-3049-4913

受付時間：平日11:00～16:00，7/15，7/16，9/17，11/22，12/29，12/30，2/21 を除く

附録1. 難病DBの提供についてのホームページ（厚生労働省）

疾患別の基本情報及び生活状況の基本集計

	神経線維腫症 (I型)		神経線維腫症 (II型)		結節性硬化症	色素性乾皮症
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	基本情報					
性別						
男性						
女性						
年齢 (注 1)						
家族歴						
あり						
なし						
不明						
発症年と登録年						
一致						
不一致						
確定できない (注 2)						
生活状況						
移動の程度						
問題なし						
いくらか問題あり						
寝たきり						
身の回りの管理						
問題なし						
いくらか問題あり						
行えない						
ふだんの活動						
問題なし						
いくらか問題あり						
行えない						
痛み/不快感						
なし						
中程度						
ひどい						
不安/ふさぎ込み						
問題なし						
中程度						
強い不安またはふさぎ込み						
QOL スコア						
経過の状態					—	—
治癒					—	—
軽快					—	—
不変					—	—
徐々に悪化					—	—
急速に悪化					—	—
その他					—	—

注 1) 平均及び標準偏差、または 10 歳階級別等の度数分布で表示する。実際の疾患別の年齢分布を考慮して階級区分を決定する。

注 2) いずれかもしくは双方が未記入の場合が該当する。

附録2. 「研究成果の公表様式」の一例

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 大阪医科薬科大学医学部 皮膚科学

研究要旨

2021年度もXP診断センターを研究分担者の施設にて維持し、依頼検体の解析を行った。今回はCOVID-19全国蔓延による外出自粛状況がワクチンの普及によりかなり改善し当科でのXPを疑い患者の新患数は例年と比べて激減した2020年度と比べて増加した。今年度XPの紹介件数（すべて皮膚科から）は9例であり、XPに関してはXP-A2例、XP-C1例、XP-V2例を確認した。XPではないと確定した症例が2例（いずれも通常の雀卵斑）あり、残りの2例は現在解析中である。一方、XPの類縁疾患であるCSに関しては、外注遺伝子検査が可能となったため2021年度も依頼数が少なく、発育障害などを主訴にわずかに2例の検査依頼（いずれも小児科より、1例のCSAを確認した）であった。過去にXPと診断した症例の定期受診のキャンセルはほぼなく、光線過敏症患者の再診状況はコロナ禍前にほぼ戻ったと言える。XP関連の研究班メンバーと討議を重ね、難病プラットフォームによるXP症例のレジストリーシステムが完成した。

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162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。2021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

2021年度はCOVID-19全国蔓延による外出自粛状況がワクチンの普及によりかなり改善し当科でのXPを含むすべての光線過敏症（遺伝性、非遺伝性いずれも）患者の新患数は例年と比べて激減した2020年度と比べて増加した。今年度XPの紹介件数（すべて皮膚科から）は9例であり、XPに関してはXP-A2例、XP-C1例、XP-V2例を確認した。XPではないと確定した症例が2例（いずれも通常の雀卵斑）あり、残りの2例は現在解析中である。一方、XPの類縁疾患であるCSに関しては2021年度も依頼数が少なく、光線過敏症では

なく発育障害などを主訴に2例の検査依頼（いずれも小児科より）があり1例のCS（CSA）を確認した。過去にXPと診断した症例の定期受診のキャンセルはほぼなく、光線過敏症患者の再診状況はコロナ禍前にほぼ戻ったと言える。

D. 考察

色素性乾皮症（XP）、コケイン症候群（CS）はいずれも遺伝性光線過敏症であり指定難病、小児慢性特定疾病である。今回、XP診断依頼の増加はWith コロナ時代に入れば早期確定診断目的に立ち上げた診断センターの有用性は益々高まるものと思われる。これまで同様に次年度も継続し、依頼症例を細胞学的、遺伝学的に検討したい。CS検査依頼が少ない理由としては、2021年6月30日より公益財団法人かずさDNA研究所において、非保険（38,500円/検体）のCS遺伝学的検査が可能となったため、外注にてすべてのCS関連遺伝子（*ERCC8*（CSA）、*ERCC6*（CSB）、*ERCC3*（XPB/CS）、*ERCC2*（XPD/CS）、*ERCC5*（XPG/CS））の変異が検出可能となったためと考えた。

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。2021年度はワクチン接種が進んだwith コロナ時代となり初診、再診ともに受診控えがかなり改善傾向を示している。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。さらに2021年に完成となった難病プラットフォームによるXP症例のレジストリーシステムを次年度には早期に稼働させたい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- (1) 森脇真一 コケイン症候群 p157-161 臨床光皮膚科学（錦織千佳子、川田暁、森田明理、森脇真一 編）（南江堂）2021
- (2) 森脇真一 紫外線高感受性症候群 p162-163 臨床光皮膚科学（錦織千佳子、川田暁、森田明理、森脇真一 編）（南江堂）2021
- (3) 森脇真一 硫黄欠乏性毛髪発育異常 p164-166 臨床光皮膚科学（錦織千佳子、川田暁、森田明理、森脇真一 編）（南江堂）2021
- (4) 森脇真一 遮光対策とサンスクリーン剤 p187-190 臨床光皮膚科学（錦織千佳子、川田暁、森田明理、森脇真一 編）（南江堂）2021

- (5) 森脇真一 紫外線とビタミンD ビタミン・バイオファクター総合辞典 p462-463（田中清、内藤裕二、瀧谷公隆責任編集）（朝倉書店）
- (6) 森脇真一 光接触皮膚炎 p121 皮膚疾患最新の治療 2021-2022（高橋健造、佐伯秀久編）（南江堂）
- (7) 森脇真一 皮膚科用剤一覧 サンスクリーン剤 p335-339, 2021 皮膚疾患最新の治療 2021-2022（高橋健造、佐伯秀久編）（南江堂）
- (8) 森脇真一 ケトプロフェン貼付剤（モーラステープ）による光接触皮膚炎 遮光はいつまで続ける必要があるでしょうか？ 患者さんの質問に答えます 皮膚科の臨床 63(6増):922-923, 2021
- (9) 川村紀花、森脇真一 幼児期に発症した日光蕁麻疹の姉妹例 Topics 皮膚病診療 43(7):588-592, 2021
- (10) 森脇真一 エリテマトーデスにおける光線過敏用の機序と診断 皮膚科膠原病を極める（藤本学 編）p96-97, 2021（中山書店）
- (11) Otsuka T, Nakamura A, Moriwaki S Decreased ionizing radiation-induced DNA damage repair function of cultured fibroblasts derived from patients with xeroderma pigmentosum variant. Bulletin Osaka Med Pharm Univ 67(1,2):25-29, 2021
- (12) 森脇真一 紫外線による慢性皮膚障害 MB Derma 315:20-25, 2021

2. 学会発表

- (1) 川村紀花、森脇真一 家族歴を有し学童期に発症した日光蕁麻疹の1例 第44回日本小児皮膚科学会学術大会 2021年1月10日（WEB）
- (2) 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）
- (3) 森脇真一 太陽紫外線の功罪と光老化、光発がん対策 イブニングセミナー 第120回日本皮膚科学会総会 2021年6月12日（横浜、WEB）
- (4) 森脇真一 コケイン症候群：診療ガイドライン策定と最近の話題 シンポジウム1 第63回日本老年病学会 2021年6月12日（WEB）
- (5) 小野祥子、宮武伸一、谷崎英昭、大塚俊宏、森脇真一 頭部血管肉腫に対してホウ素中性子補足療法（BNCT）を施行した2例 第43回日本光医学・光生物学学会 2021年7月2日（WEB）
- (6) 中島有香、金田一真、森脇真一 ビタミンB6 摂取により生じた外因性光線過敏症の1例 第43回日本光医学・光生物学学会 2021年7月3日（WEB）
- (7) 森脇真一 美容皮膚科医が知っておくべき光老化の分子機構とその対策 教育講演1 第39回日本美容皮膚科学会 2021年7月31日（京都）

(8) 杉脇秀美、小谷麻由美、藤田晃人、森脇真一
シューマン共振印加による正常ヒト表皮角化細胞の増殖・遊走及び抗菌ペプチド発現への影響
第39回日本美容皮膚科学会 2021年7月31日(京都)

3. その他

(1) 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

(2) 森脇真一 令和の時代の光線療法 皮膚科セミナー ラジオNIKKEI 2021年6月14日放送

(3) 森脇真一 子なび 皮膚のトラブル® ひどい日焼けはすぐに冷やして 読売新聞夕刊
2021年5月11日

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

神経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。2021年度は、2020年度に行ったアンケート調査結果に基づき、嚥下機能と歯列の変化に関する検討の準備を進めた。また、心臓合併症について、合併症のある1患者の経過を追い、死亡例の病理解剖による検討を進めた。

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）嚥下に関するアンケート調査の結果をもとに、個別に嚥下トレーニング指導を行うことにした。また、嚥下と歯列変化の調査を行う。

（2）関与している心臓合併症のある患者1名の心機能、不整脈の有無などの臨床経過を追っていく。

（3）2020年死亡となった XPA 患者の病理解剖を行った。

（倫理面への配慮）

公益社団法人地域医療研究所および東京医科歯科大学の研究倫理審査委員会において承認を得た。病理解剖についてご家族の同意をいただいた。

C. 研究結果

（1）疾患の群、年齢、身長、体重、呼吸に関するデバイスの有無、吸引回数、栄養摂取方法、食事形態、食事時間、むせなどを評価項目とすることにした。訪問により調査を行うとともに、摂食嚥下トレーニングの介入も行うことにした。地域医療研究所及び東京医科歯科大学の倫理委員会に承認され、患者会を通じて歯列、嚥下機能を

中心とした歯科検診を開始した。現在進行中である。

（2）関与している XPA 患者に対して、年に2回、心臓超音波検査およびホルター心電図を施行し、心筋の肥厚を確認している。また、栄養面との関連をみるために血液検査も施行しており、ビタミンDの不足を確認した。

（3）死亡した XPA 患者の病理解剖で、大脳は基底核、大脳皮質、白質ともに均一に委縮していた。組織では、大脳から脊髄までいずれの部位でも神経細胞の小型化と減少がみられ、特に尾状核、黒質、青斑核で強く所見を認めた。心臓には繊維化は認めず、脂肪沈着が目立った。左室壁に軽度の心筋肥大を認めたが、心筋細胞自体には目立った変性像は認めなかった。洞結節に異常はみられなかった。

D. 考察

（1）中枢性の神経症状の進行から、嚥下障害は避けられないが、歯列の改善に伴い吸引回数の減少した患者がこれまでもみられた。経口摂取の維持、誤嚥の減少、吸引回数の軽減など QOL の改善のために嚥下トレーニングを行う。また、下顎の狭小や顎関節症も XP にみられることから、歯列変化を検討することで XPA に適した摂食トレーニングの方法や歯科的介入を考えていきたい。

（2）現在関わっている 26 歳 XPA 患者において、以前みられた Wenckebach 型 II 度房室ブロックの頻度が増え、心臓超音波検査にて心筋の肥厚が認められた。XP 患者ではないが、ビタミン D と心機能の関連などの報告もみられることから、栄養面との関連も検討していきたい。可能な範囲で自律神経機能も検討していきたい。

（3）一般的な病理解剖検査では、不整脈の原

因となるものは確認できなかった。現在、房室結節の切り出し、免疫組織染色などによる詳細な検討を進めているところである。死亡例、現在経過追跡例ともに、心筋の肥厚を認めている。他の年長患者にも定期的な心臓検査を促し、情報収集を行っていきたい。

E. 結論

(1) 嚥下トレーニングと歯科的介入による経口摂食可能期間の延長だけでなく、呼吸、吸引など QOL の改善に向けて調査を行っていく。

(2) 20 歳代患者における経時的な心臓合併症の変化をみるとともに、栄養面との関連を検討し、今後の X P 患者の診療にいかす。また、20 歳代で定期的な心臓に関する検査も推奨していく。

(3) 詳細な病理解剖を進めることで、X P A の神経症状の特徴、心合併症の原因などを解明していく。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

2. 学会発表

色素性乾皮症における心合併症。宮田理英、林雅晴。2022 年第 64 回日本小児神経学会において発表予定

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 神戸大学医学部附属病院

研究要旨

色素性乾皮症（XP）の患者および保護者の生活の質（QOL）を評価するため、XP-A重症型、その他のXP、結節性硬化症それぞれの群において、COOP chart（患者対象、保護者から聞き取り）、SF-12（保護者対象）の質問票を用いて調査を行った。患者のQOLと保護者のQOLに明らかな相関はなかった一方で、XP-A重症型患者の保護者において精神的側面でのQOL低下が明らかとなった。

A. 研究目的

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を行ってきたが、全人的な医療においては神経学的異常のみならず生活の質（QOL）の評価も必要である。また患者家族のQOLに関してもこれまで省みられることは少なかったが、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る。本研究ではXP患者および保護者（介護者）のQOL評価を行い、生活・療養環境を把握することを目的とする。

B. 研究方法

当科外来通院中のXP患者および付き添いの保護者に対して、小児用の評価尺度であるCOOP chart（患者対象、保護者から聞き取り）、および本邦で広く用いられているSF-12（保護者対象）の質問票を用いてQOL調査を行った。比較検討のため、同じ小児期発症の神経皮膚症候群である結節性硬化症（TSC）患者についても同様の調査を行った。

（倫理面への配慮）

患者の臨床データは全て匿名化した上で厳重に取り扱った。

C. 研究結果

XP-A重症型5名、他のXP2名、TSC4名、およびその保護者が対象となった。XP重症度スコアとXP患者のCOOP chartに正の相関を認めた。一方でXP患者の重症度スコアや全患者のCOOP chartと、保護者のSF-12には相関を認めなかった。保護者のSF-12における因子分析では、身体的側面や社会的側面においては各疾患群で差がなかったが、精神的側面についてはXP-A重症型の保護者がいずれも国民標準値を下回っており、

TSCの保護者がいずれも国民標準値を上回ったのと対照的であった。保護者のQOL低下の要因として、患者のケア以外にも自身の健康問題や親の介護など、複合的な要因が聴取された。

D. 考察

保護者自身がどのような問題を抱えているかを尋ねると、健康の問題：腰痛や視力低下、更年期障害、肩こり・頭痛など自分の親の介護の訴えが多かった子供（患児）のケアについては「生活の一部になっており負担には感じていない」との意見が多かったが、診察室という状況でもあり、また上記の要因とは影響しあっていると思われた。

E. 結論

少数例の検討だが患者のQOLと保護者のQOLに明らかな相関はなかった。一方でXP-A重症型患者の保護者に精神的側面でのQOL低下が認められた。今後症例数を増やして検討を重ねるとともに、患者だけでなく保護者へのサポートも検討していく必要があると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Sekiya H, Koga S, Otsuka Y, Chihara N, Ueda T, Sekiguchi K, Yoneda Y, Kageyama Y, Matsumoto R, Dickson DW. Clinical and pathological characteristics of later onset multiple system atrophy. *J Neurol.* 2022 Mar 19. doi: 10.1007/s00415-022-11067-1. Online ahead of

print.

上田健博 難病と認知症～物忘れだけが認知症じゃない～ 月刊 難病と在宅ケア 2022; 27(11): 43-47

2. 学会発表

上田 健博, 辻 佑木生, 関口 兼司, 荻田 典生, 錦織 千佳子, 松本 理器. 重症型 A 群色素性乾皮症における神経症状の解析と予後予測因子の探索. 2021 年 5 月 20 日 第 62 回日本神経学会学術大会

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

色素性乾皮症患者の皮膚がん診療に関する研究

研究分担者 中野英司 神戸大学医学部附属病院皮膚科助教

研究要旨

色素性乾皮症（xeroderma pigmentosum: XP）は光線過敏症状を呈する常染色体潜性遺伝性疾患であり、紫外線によるDNA損傷の修復が遺伝的に障害されることによって発症する。XP患者は適切に遮光しなければ露光部に皮膚がんを発症することは知られている一方で、XP患者の皮膚がん治療に関するエビデンスは乏しい。そこで、実臨床においてしばしば問題になるXP患者の皮膚がん診療について検討した。

A. 研究目的

色素性乾皮症（Xeroderma Pigmentosum: XP）は皮膚や眼等の光線過敏症状と神経症状を主症状とする常染色体潜性遺伝性疾患である。原因遺伝子が同定されており、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だが、日本では2.2万人に1人と世界の中では頻度が高く、光線過敏症状、神経症状ともに重症のA群が最も多い。

XP患者の皮膚がんは、適切に遮光しなければ若年から発生し多発することが知られているが、治療についてはエビデンスが無く方針が難渋することがしばしば経験される。そこで、XP患者における皮膚がんの発生、治療、経過について収集し、適切な皮膚がん治療について検討した。

B. 研究方法

神戸大学医学部附属病院皮膚科に2019年10月から2021年9月の期間に通院したXP患者を抽出し、カルテから皮膚がん発生の有無、診断方法、手術やその他の治療について収集、解析した。

（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「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」という研究課題で、神戸大学医学部倫理委員会に承認されている（第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。患者の個人情報が機関外に漏洩せぬよう試料や解析データは神戸大学情報セキュリティポリシーに則り厳重に管理する。また、成果のとりまとめを行い、内外の学会や学術雑誌に積極的に研究成果の発表を行うが、発表に際しては個人情報が漏洩することのないように、また患者やその家族に不利益のないように十分配慮する。

C. 研究結果

当科で運用しているXP登録制度を用いて、対象期間に通院中であった59名のXP患者を同定した。

男性25人、女性34人、年齢は1～84歳（中央値38歳）であった。相補性群はA群24人（40.7%）、バリエーション型20人（33.9%）、D群9人（15.3%）とこれまでの全国調査における頻度と同等であった。皮膚がんの既往があったのは27人（45.7%）であった。

2年間の期間で皮膚がんを発症したのは23人で、全例が皮膚がんの既往があった。発症した皮膚がんは日光角化症が16人、基底細胞癌が10人、有棘細胞癌が2人、悪性黒色腫が2人であった。相補性群別ではA群が4人（相補性群内の16.7%）、D群が3人（同33.3%）、バリエーション型が14人（同70%）であり、A群では基底細胞癌が多く（4人中4人発症）、バリエーション型では日光角化症が多いもの様々ながん種が見られた（14人中日光角化症11人、基底細胞癌4人、有棘細胞癌2人、悪性黒色腫2人）。

日光角化症は生検が行われたのは2人のみで多くは臨床診断され、生検が行われた2人に関しても診断と治療を兼ねた切除生検であった。他の14人は液体窒素凍結療法9人、5-FU軟膏外用3人、

イミキモド外用7人（重複、併用を含む）であった。

基底細胞癌は10人中7人が生検で診断され、残りの3人は診断と治療を兼ねた切除生検であった。手術加療が6人、5-FU 軟膏外用1人、イミキモド外用1人（重複、併用を含む）であった。

有棘細胞癌は2人とも生検で診断され、1人は手術、1人は液体窒素冷凍凝固+5-FU 軟膏外用で治療された。

悪性黒色腫は診断と治療を兼ねて切除生検された1人と、肺転移を切除されて診断された1人の2人であった。後者の患者についてはその後ニボルマブの投与が開始された。

D. 考察

日本皮膚科学会からのXP診療ガイドライン(森脇真一ら 日皮会誌 125, 2013-2022, 2015)ではXP患者の皮膚がんについて早期発見、早期切除が原則とされているものの具体的な治療方針は示されていない。各皮膚がんのガイドライン(帆足俊彦ら 日皮会誌 131, 1467-1496, 2021; 安齋真一ら 日皮会誌 130, 2501-2533, 2020; 中村泰大ら 日皮会誌 129, 1759-1843, 2019)には背景因子や発症要因として記載はあるものの、取り扱いについては言及されていない。神戸大学医学部附属病院皮膚科ではXPの診療をおこなってきた。XP患者のフォロー中に皮膚がんを生じたり、多発病変を呈したりすることとはしばしば経験されるが、その頻度や治療方針についてはこれまで明らかでなかった。

今回の研究では2年間、59人の患者のうち23人に皮膚がんを生じた。23人全員が皮膚がんの既往があることから、一度皮膚がんを生じた患者のフォローアップが重要であることが示唆された。またXP患者における皮膚がんは多発病変が見られることや、治療後も周囲に新たにできる可能性が高いこと等、非XP患者とは対応が異なる部分がある。当科での対応としては、日光角化症の多くは臨床的に診断し、単発の場合や組織学的に評価が必要な場合に切除生検、多発、広範な病変の場合は手術以外の方法をとることが多い。その場合は液体窒素冷凍凝固や外用薬の組み合わせ、併用などを行っている。基底細胞癌は臨床的に診断し、病変が小さい間に切除生検や縮小マージンでの切除を行う。表在性病変の場合は非手術治療も選択される。有棘細胞癌は日光角化症から進行するケースが多いが、急激に増大、進行するケースもあり注意を要する。基本的には手術が選択されるが、今回の研究では手術を希望されず非手術療法で経過を見ている症例もあった。悪性黒色腫も臨床的に疑われ切除生検で診断確定された症例と、XPとしてフォロー中に他院で肺の結節影を指摘さ

れて転移と診断された症例であった。

基本的には早期発見、早期治療の方針で疑わしい病変を治療しているものの、受診間隔の数か月間に生じて増大している有棘細胞癌の症例や、転移病変で気づかれた悪性黒色腫の症例があり、患者への周知方法などの課題も分かった。

E. 結論

XP患者の皮膚がん診療についてはエビデンスが不足している。基本的には早期発見、早期治療が原則であるものの、中には進行が早い患者が存在する。XP患者の皮膚がんを診療する医療者だけでなく、患者との情報共有、周知方法などを検討する必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

色素性乾皮症 疫学調査と症例から学ぶ
Derma 315号 57-63 2021

色素性乾皮症 皮膚疾患最新の治療2021-2022
124 2021

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

ポルフィリン症の症例分析、遺伝子変異解析、ガイドライン作成

研究分担者 中野 創（弘前大学皮膚科）、大門 眞（弘前大学内分泌糖尿病内科）

研究要旨

ポルフィリン症が疑われた21家系、27人に対し遺伝子診断を行い、10人に病的遺伝子変異を同定し、病型の確定診断を得た。赤芽球性プロトポルフィリン症が疑われたが、遺伝子診断によってX連鎖赤芽球性プロトポルフィリン症と判明した症例が1例あった。ポルフィリン症のすべての病型について包括的に扱ったガイドラインは内外に存在せず、作成が必要である。

A. 研究目的

ポルフィリン症は皮膚症状、消化器症状、神経症状の発現を主徴とする遺伝性疾患の一群であり、現在 10 病型に分類されている。病型ごとに治療法や予後が異なるため、病型診断が重要であるが、臨床症状やポルフィリン体検査所見から病型を決定することは難しく、遺伝子診断で決定されているのが実情である。また、ポルフィリン症自体が明確に診断されないまま経過している症例も散見される。そこで、全国からポルフィリン症疑いの症例を収集し、遺伝子診断による確定診断を行う。現在、学会で承認されたポルフィリン症ガイドラインが存在しないため、ガイドライン作成委員会を組織し、記載内容を検討した。

B. 研究方法

患者およびその家族、血縁者から末梢血を採取し、DNA、RNA を抽出し、サンガー法によって当該遺伝子の塩基配列を決定した。エクソン欠損を検出するために MLPA 法を施行した。ガイドライン記載すべき診断、治療等の文献は PubMed、医学中央雑誌等で収集した。

（倫理面への配慮）

遺伝子診断の被検者あるいは保護者から書面での説明と同意を得た。本研究は弘前大学医学部倫理委員会の承認を得、ヘルシンキ宣言に則り行われた。

C. 研究結果

遺伝子診断：ポルフィリン症が疑われた 21 家系、27 人に対し、遺伝子診断を行った。臨床診断の内訳は赤芽球性プロトポルフィリン症（EPP）11、先天性赤芽球性ポルフィリン症（CEP）1、晩発性皮膚ポルフィリン症（PCT）1、多様性ポルフィリン症（VP）1、急性間欠性ポルフィリン

症（AIP）1、遺伝性コプロポルフィリン症（HCP）1、病型不明ポルフィリン症 3 家系であった。これらのうち EPP8 家系で FECH に病的変異が同定された。8 つの変異のうち新規なものは 6 種類であった。EPP と臨床的に診断された 1 家系では、ALAS2 遺伝子に病的変異が同定され、X 連鎖赤芽球性プロトポルフィリン症と確定診断（XLEPP）された。VP と臨床診断された家系では PPOX 遺伝子に新規の変異が同定された。

ガイドライン作成：インターネット上のデータベースをもとにポルフィリン症の文献を調べたところ、海外には急性ポルフィリン症の急性症状の対処、治療について解説されたガイドラインは存在するが、各ポルフィリン症の病型を網羅した包括的なガイドラインは存在しない。治療に関しては、急性症状に対して用いられるヘミン製剤およびギボシランナトリウムについてはエビデンスレベルの高い文献があるので高い推奨度を付与できる。一方、その他の治療に関しては大部分が症例報告やケーススタディーであった。

D. 考察

EPP が疑われた症例であっても、遺伝子診断の結果 XLEPP であった家系があったため、病型の確定診断には遺伝子診断が非常に有用と考えられる。遺伝子診断によって変異が同定されなかった症例では、尿中のコプロポルフィリンが上昇している例が多く、これらの症例はポルフィリン尿症であり、真のポルフィリン症ではない可能性がある。急性症状に対し第 1 選択となる治療が使用できるようになったことから、これらについてガイドラインに記載する必要がある。

E. 結論

ポルフィリン症の病型確定には遺伝子診断が必要であり、継続して症例を収集することが求め

られる。ポルフィリン症の全病型について包括的に記載されたガイドラインが国内外に存在しないことから、作成が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表
 1. 中野創. ポルフィリン症総論. 臨床光皮膚科学. 錦織千佳子ら編集. 南江堂. 東京. pp124-141, 2021.
 2. Hagiwara S, Nishida N, Ida H, Ueshima K, Minami Y, Takita M, Aoki T, Morita M, Chishina H, Komeda Y, Yoshida A, Park AM, Sato M, Kawada A, Nakano H, Nakagawa H, Kudo M. Role of phlebotomy in the treatment of liver damage related to erythropoietic porphyria. Sci Rep. 2022 Apr 12;12(1):6100.
 3. Suzuki H, Namiki T, Enzan N, Tanaka A, Nakano H. Novel mutation in the UROS gene causing congenital erythropoietic porphyria in an elderly Japanese female. J Dermatol. 2022 Feb 28
 4. Fukui T, Akasaka E, Rokunohe D, Matsuzaki Y, Sawamura D, Kabashima K, Nakano H. Analysis of the mechanism underlying a mild phenotype of hereditary coproporphyrinemia due to a homozygous missense mutation in the transcription initiation codon of the coproporphyrinogen III oxidase gene. J Dermatol Sci. 2020 Nov;100(2):156-159.
 5. 大門 眞、急性ポルフィリン症。希少疾患ライブラリー、CareNet.com (<https://www.carenet.com/report/library/general/rare/ap.html>) , 2022.
 6. 大門 眞、ポルフィリン症。内科学 第12版, 朝倉書店, pp IV-443-448, 2022.
2. 学会発表
 1. 中野創. 代謝異常疾患における皮膚病変の特徴. ポルフィリン症. 第120回日本皮膚科学会総会 教育講演 60. 2021年6月13日.

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
なし。
2. 実用新案登録
なし。
3. その他
なし。

神経線維腫症 2 型に対する人工内耳・ABI 手術の実態調査に関する研究

研究分担者 今泉 光雅 福島県立医科大学・医学部・講師

研究要旨

神経線維腫症 2 型は両側の聴神経腫瘍を特徴とする。そのため腫瘍の増大、手術または放射線治療等により、補聴器では対応困難な高度な難聴に至る症例が少なくない。聴神経腫瘍が原因の対応困難な重度難聴に対して、人工内耳および ABI が、日本においてどの程度実施されているかを明らかにする実態調査を実施した。

A. 研究目的

神経線維腫症 2 型は両側の聴神経腫瘍を特徴とする。腫瘍の増大、手術または放射線治療等により、補聴器では対応困難な高度な難聴に至る症例が少なくない。今後の治療指針作成のため、対応困難な聴神経腫瘍が原因の重度難聴に対して、人工内耳および ABI が、日本においてどの程度実施されているかを明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

日本における神経線維腫症 2 型の聴覚維持・再建に関する実態調査のため、調査票を作成した。日本で人工内耳手術を実施している全 102 施設に対して調査票を送付した。

（倫理面への配慮）

本調査は、人工聴覚器手術を実施している施設に勤務する医師を対象としており、倫理面での問題は無い。

C. 研究結果

8 割を超える施設より有効回答を得た。集計された結果より、全国で聴神経腫瘍例に対して ABI は 13 例、人工内耳は 36 例で実施されていることが確認された。

D. 考察

聴神経や脳幹が障害される結果、難聴が発症すると考えられている聴神経腫瘍に対して、内耳性の難聴が適応である人工内耳は効果がないとされてきた。近年、聴神経腫瘍に対する人工内耳の有効性が報告されているが、どのような症例に対して手術を実施すべきかの判断に苦慮している現状が本調査より判明した。より多くの対象者の

聴覚再獲得につなげるため、ガイドラインや治療指針の作成が求められている。

E. 結論

聴神経腫瘍が原因の高度難聴に対して、人工聴覚器手術実施数が少ないことが確認された。聴神経腫瘍症例を集積し得られた研究成果を元に、治療指針を作成していきたい。

F. 健康危険情報

該当無し

G. 研究発表

1. 論文発表

該当無し

2. 学会発表

該当無し

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得

該当無し

2. 実用新案登録

該当無し

3. その他

日本において神経線維腫症 2 型の聴覚維持・再建を取り上げる情報共有サイトが存在しなかったため、患者および医療従事者を対象としてポータルサイトを立ち上げた。

<https://www.nf2-deafness.jp>

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
古村南夫	美白外用薬	佐藤伸一 ほか	今日の皮膚疾患治療 指針 第5版	医学書院	東京	2022	238-240
古村南夫	ビマトプロスト	佐藤伸一 ほか	今日の皮膚疾患治療 指針 第5版	医学書院	東京	2022	241-241
吉田雄一	「神経線維腫症1型 診療ガイドライン」 の検証.	高橋健造、 佐伯秀久	皮膚疾患 最新の治 療 2021-2022	南江堂	東京	2021	36-40
吉田雄一	21 母斑, 母斑症. 神 経線維腫症1型 (NF1, von Recklinghause n病), 2型 (NF2) .	佐藤伸一、 藤本 学、 門野岳史、 椛島健治	今日の皮膚疾患治療 指針 第5版	医学書院	東京	2022	728-731
金田眞理	ファブリー病診に対 する酵素補充療法 は、被角血管腫を改 善させるか ファブリー病診に対 する酵素補充療法 は、発汗障害を改善 させるか	日本先天性 代謝異常学 会	ファブリー病診療ガ イドライン	診断と治 療者	日本	2021	
金田眞理	7章 その他の疾患 3. 結節性硬化症	椛島健治、 宮地良樹	エビデンスに基づく 皮膚科新薬の治療指 針	中山書店	日本	2021	220-228
金田眞理	C臨床症状 3 皮膚症状	衛藤義勝 大橋十也	ファブリー病 Up Date 改訂第2版	診断と治 療社	日本	2021	82-83
森脇真一	コケイン症候群	錦織千佳 子、川田暁、 森田明理、 森脇真一	臨床光皮膚科学	南江堂	東京	2021	157-161
森脇真一	紫外線高感受性症候 群	錦織千佳 子、川田暁、 森田明理、 森脇真一	臨床光皮膚科学	南江堂	東京	2021	162-163
森脇真一	硫黄欠乏性毛髪発育 異常	錦織千佳 子、川田暁、 森田明理、 森脇真一	臨床光皮膚科学	南江堂	東京	2021	164-166
森脇真一	遮光対策とサンスク リーン剤	錦織千佳 子、川田暁、 森田明理、 森脇真一	臨床光皮膚科学	南江堂	東京	2021	187-199

森脇真一	紫外線とビタミンD	田中清、内藤裕二、滝谷公隆	ビタミン・バイオファクター総合辞典	朝倉書店	東京	2021	462-463
森脇真一	光接触皮膚炎	高橋健造、佐伯秀久	皮膚疾患最新の治療 2021-2022	南江堂	東京	2021	121
森脇真一	皮膚科用剤一覧 サンスクリーン剤	高橋健造、佐伯秀久	皮膚疾患最新の治療 2021-2022	南江堂	東京	2021	335-339
森脇真一	エリテマトーデスにおける光線過敏用の機序と診断	藤本学	皮膚科膠原病を極める	中山書店	東京	2021	96-97
中野英司	色素性乾皮症	高橋健造、佐伯秀久	皮膚疾患最新の治療 2021-2022	南江堂	東京	2021	124
中野 創	ポルフィリン症総論	錦織千佳子、川田暁、森田明理、森脇真一	臨床光皮膚科学	南江堂	東京	2021	124-130
中野 創	ポルフィリン症各論	錦織千佳子、川田暁、森田明理、森脇真一	臨床光皮膚科学	南江堂	東京	2021	131-141
大門 眞	急性ポルフィリン症		希少疾患ライブラリー	CareNet.com			
大門 眞	ポルフィリン症	矢崎 義雄・小室 一成	朝倉内科学	朝倉書店	東京	2022	IV443-448

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
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	97(4)	770-777	2021
小野竜輔、大戸梨沙、飯田裕里佳、新川衣里子、田井志正、錦織千佳子	口唇に巨大な有棘細胞癌を発症した色素性乾皮症C群	皮膚病診療	43(7)	649-653	2021
Ehara Y, Yoshida Y, Higaki-Mori H, Yamamoto O	Treatment with sirolimus gel folliculocystic and collagen hamartoma in tuberous sclerosis complex	Dermatol Sin	39(3)	163-164	2021
吉田雄一	[母斑・母斑症の診療 update-基礎から実践まで-] 神経線維腫症1型	MB Derma	317	1-6	2022

松尾宗明	<i>NF1</i> (関連疾患：神経線維腫症1型) 小児遺伝子疾患事典	小児科診療	84(11)	1487-90	2021
Funasaki H, Yoshida M, Kato S, Kato M, Tanaka K, Tokashiki T	Signal intensity on MRI after conservative treatment of patients with full-thickness rotator cuff tears: Correlation with shoulder pain	J Orthop Sci.	21	doi: 10.1016/j.jos.2021.12.010.	2022(Online ahead of print)
原政人	脊髄変性疾患と末梢神経絞扼障害 鑑別診断は？	脳神経外科	49(6)	1298-1305	2021
蛭田亮, 藤井正純	神経線維腫症2型 Precision medicineの最新情報	脳神経外科	50(1)	150-161	2022
Mizuguchi M, Ohsawa M, Kashii H, Sato A	Brain symptoms of tuberous sclerosis complex: Pathogenesis and treatment	Int J Mol Sci	22(13)	6677	2021
水口雅	[提言] 転科困難な小児慢性疾病の移行期医療	小児保健研究	80(5)	549	2021
Sato A, Tominaga K, Iwatani Y, Kato Y, Wataya-Kaneda M, Makita K, Nemoto K, Taniike M, Kagitani-Shimono K	Abnormal white matter microstructure in the limbic system is associated with tuberous sclerosis complex-associated neuropsychiatric disorders	Front Neurol		doi: 10.3389/fneur.2022.782479.	2022
Northrup H, International, Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group	Updated International Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria and Surveillance and Management Recommendations	Pediatr Neurol	123	50-66	2021
Takahashi A, Hattori S, Sakai E, Yang L, Katayama I, Fujimoto M, Wataya-Kaneda M	Distribution of Hypomelanotic Macules in Tuberous Sclerosis Complex: a Retrospective Cohort Study	JAAD		S0190-9622(21)02282-9.	2021

Koguchi-Yoshioka H, Nakamura A, Tanemura A, Katayama I, Fujimoto M, <u>Wataya-Kaneda M</u>	Effect of sirolimus gel on sweating: A pilot study	J Dermatol	48(4)	e161-e162.	2021
Koguchi-Yoshioka H, Tanemura A, Katayama I, Fujimoto I, <u>Wataya-Kaneda M</u>	Hypohidrosis in the macules in tuberous sclerosis complex and neurofibromatosis 1	J Dermatol	48(3)	418-419	2021
Hayashi M, <u>Wataya-Kaneda M</u> , Koguchi-Yoshioka H, Arase N, Kubo T, <u>Nakano H</u> , Fujimoto M	Familial Michelin Tire Baby Syndrome	J Dermatol		doi: 10.1111/1346-8138.16346.	2022(Online ahead of print)
<u>Hatano T</u> , 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
<u>Hatano T</u> , Endo K	The characteristics and optimal treatment of urolithiasis associated with tuberous sclerosis complex	Int Urol Nephrol	53(9)	1785-1790	2021
Taga H, Yonenaga K, Eno Y, Yasumitsu T, <u>Hatano T</u> , Matsuo A, Takato T	Significant cases of central cusps, enamel pits, and oral fibromas in tuberous sclerosis comple	Odontology	109(1)	279-283	2021
<u>森脇真一</u>	ケトプロフェン貼付剤（モーラステープ）による光接触皮膚炎 遮光はいつまで続ける必要があるでしょうか？	皮膚科の臨床	63(6増)	922-923	2021
川村紀花、 <u>森脇真一</u>	幼児期に発症した日光蕁麻疹の姉妹例	皮膚病診療	43(7)	588-562	2021
Otsuka T, Nakamura A, <u>Moriwaki S</u>	Decreased ionizing radiation-induced DNA damage repair function of cultured fibroblasts derived from patients with xeroderma pigmentosum variant	Bulletin Osaka Med Pharm Univ	67(1.2)	25-29	2021

<u>森脇真一</u>	紫外線による慢性皮膚障害	MB Derma	315	20-25	2021
Sekiya H, Koga S, Otsuka Y, Chihara N, <u>Ueda T</u> , Sekiguchi K, Yoneda Y, Kageyama Y, Matsumoto R, Dickson DW	Clinical and pathological characteristics of later onset multiple system atrophy	J Neurol		doi: 10.1007/s00415-022-11067-1.	2022(Online ahead of print)
<u>上田健博</u>	難病と認知症～物忘れだけが認知症じゃない～	月刊 難病と在宅ケア	27(11)	43-47	2022
Yamano N, Kunisada M, Nishiaki-Sawada A, Ohashi H, Igarashi T, <u>Nishigori C</u>	Evaluation of Acute Reactions on Mouse Skin Irradiated with 222 and 235 nm UV-C	Photochem Photobiol	97(4)	770-777	2021
中野英司、 <u>錦織千佳子</u>	皮膚悪性腫瘍（第2版）	日本臨牀	79増刊2	177-182	2021
中野英司、 <u>錦織千佳子</u>	色素性乾皮症 疫学調査と症例から学ぶ	Derma	315	57-63	2021
Hagiwara S, Nishida N, Ida H, Ueshima K, Minami Y, Takita M, Aoki T, Morita M, Chishina H, Komeda Y, Yoshida A, Park AM, Sato M, Kawada A, <u>Nakano H</u> , Nakagawa H, Kudo M	Role of phlebotomy in the treatment of liver damage related to erythropoietic porphyria	Sci Rep	12	6100	2022
Suzuki H, Namiki T, Enzan N, Tanaka A, <u>Nakano H</u>	Novel mutation in the UROS gene causing congenital erythropoietic porphyria in an elderly Japanese female	J Dermatol		Online	2022
Munemoto S, Tsuchihara K, Fujishima C, Hioki C, Sasaki H, Yoshida H, Akasaka E, <u>Nakano H</u> , Kudo H	Novel mutation of the ferrochelatase gene in a Japanese boy with erythropoietic protoporphyria	J Dermatol		Online	2022

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 3 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 (所属部署・職名) 大学院医学研究科・特命教授
(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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 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3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 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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4年3月31日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 福岡歯科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 高橋 裕

次の職員の令和3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 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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4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

次の職員の令和3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 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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
(公 印 省 略)

次の職員の令和3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 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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"/>	佐賀大学医学部ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会	<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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 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3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 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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3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 (所属部署・職名) 医学部・教授
 (氏名・フリガナ) イマフク シンイチ 今福 信一

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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）3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 (所属部署・職名) 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)
人を対象とする生命科学・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"/>	国立がん研究センター	<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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

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

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3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 (所属部署・職名) 愛知医科大学病院脊椎脊髄センター・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

令和4年3月28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3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 (所属部署・職名) 医学部・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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4年4月12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 学長

氏名 藤井 輝夫

次の職員の令和3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 (所属部署・職名) 大学院医学系研究科 客員研究員
(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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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)

廃止前の「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に準拠

(※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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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4年1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 熊ノ郷 淳

次の職員の令和3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 (所属部署・職名) 大学院医学系研究科・寄附講座教授
(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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 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3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 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 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3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 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 大阪医科薬科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 佐野 浩一

次の職員の令和3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 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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"/>	大阪医科薬科大学	<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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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

次の職員の令和3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 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 3 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 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 3 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 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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4年4月21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3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 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

令和4年4月21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3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 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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3年度厚生労働科学研究費補助金の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業

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 (所属部署・職名) 医学部・講師

(氏名・フリガナ) 今泉 光雅・イマイズミ ミツヨシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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。