

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 4 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 錦織 千佳子

令和5（2023）年 5 月

目 次

I. 総括研究報告

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

II. 分担研究報告

1. 神経線維腫症1型における異常な末梢血細胞数に関する研究 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 -----	12
3. 神経線維腫症1型 (NF1) におけるEQ-5D-5Lを用いたQOLの評価 吉田 雄一 -----	17
4. 乳幼児結節性硬化症に対するエベロリムス投与下のワクチン接種の安全性に 関する研究 松尾 宗明 -----	24
5. 整形外科疾患を有する神経線維腫症 1 型患者のQOL調査 舟崎 裕記 -----	27
6. 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3報) 今福 信一 -----	29
7. 神経線維腫症1型患者 (NF 1) 及びNF 1 疑い患者に対する遺伝子検査 (exome解析) の有用性と検査の限界について 今福 信一 -----	31
8. 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 -----	33

9. 『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』に関する研究	
原 政人	34
10. 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
11. 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
12. シロリムスのミクログリアの極性転換を介したてんかんTANDの発症機序解に関する研究	
金田 眞理、熊谷 牧子	40
13. 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
14. 神経線維腫症1型モザイク例の遺伝学的解析と次世代伝達リスク評価に関する研究	
久保 亮治	44
15. 国内、国外における神経線維腫症1型診療体制の実態調査、および叢状神経線維腫に対する診療実態調査	
西田 佳弘	46
16. 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	49
17. 色素性乾皮症診断センター維持とXP遺伝型・表現型関連に関する研究	
森脇 真一	56
18. 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に関する研究	
宮田 理英	58
19. 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	60

20. 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 赤坂 英二郎、中野 創、大門 眞 -----	62
21. 神経線維腫症2型の聴覚障害の解明と診療ガイドライン作成 今泉 光雅 -----	64
Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	65

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 非常勤講師（客員教授）

研究要旨

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、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。本年度はそのために、まず、昨年度立ち上げた難病レジストリへの運用を進め、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。TSCについては R2 年度から運用が開始され、患者参加型で充実しており、登録数も 211 名に伸びたので、登録を伸ばしつつ、臨床情報を利用していく。NF1 と XP については実質的には R4 年度からの運用となるが、各 138 例、26 例の登録が完了した。疾患レジストリを進めたことにより、今後の患者調査についての研究基盤が確立した。

各疾患におけるアンメットニーズに関する研究については、疾患毎にその実態を把握し、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した。重症度と QOL の程度は概ね一致するが、一部に一致していない部分もあり、本症候群のように、病変が多臓器にわたり、症状も多彩である疾患における disease burden をどう捉え、どう評価するかの検討も今後必要と考えた。XP とポルフィリン症については遺伝子診断と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、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する。

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、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。本年度はそのために、まず、昨年度立ち上げた難病レジストリへの運用を進め、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：疾患毎にその実態を把握し、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 は、マスト細胞の浸潤を伴う神経線維腫の多発を特徴とするが、様々な疾患でマーカーとして用いられる好中球対リンパ球比 (NLR)、リンパ球対単球比 (LMR)、血小板対リンパ球比 (PLR)、および好塩基球対リンパ球比 (BLR) などのパラメーターは NF1 についてはまだ評価されていないので、疾患バイオマーカー候補として、検索

を行う。

・照射後のダウンタイムや色素沈着が比較的少ないピコレーザーの特性を生かした繰り返し治療の NF1 のカフェオレ斑への有効率と合併症について、長期経過から明らかにする。

・NF1 は指定難病であり、DNB 分類の stage 3 以上は医療費の公費助成の対象となるが、各指定難病が疾患独自の重症度分類を用いているために、助成基準に不公平感がみられるとの指摘を踏まえ、本邦で用いられている DNB 分類による重症度と患者 QOL の関連性を明らかにする目的で EQ-5D を調査した。EQ-5D は 100 以上の言語バージョンが存在し、近年皮膚疾患の健康関連 QOL の評価にも用いられていることから、本研究では本邦における NF1 患者の健康関連 QOL を EQ-5D により調査し、DNB 分類による重症度との相関関係について検討することとした。

・整形外科疾患を有する神経線維腫症 1 型の QOL を SF36 を用いて調査した。

・NF1 に合併するびまん性神経線維腫 (DNF) の切除に対して、有用な止血器具が何かを検討する。

・NF1 患者における遺伝子検査 (exome 解析) の有用性と検査の限界について明らかにする。

・NF1 のモザイク例 (Segmental NF1 症例) の患者集積と遺伝学的解析を通じ、モザイク例における次世代への伝達リスクの評価手段を検討する。

・NF1 は多彩な症候を示すため、多科・多職種による総合的診療が必要である。まだ国内では多科・多職種診療体制を構築している施設は少ないと思われる。その実態調査を実施することで今後の体制構築に向けた基礎データとなる。米国においてはこのような NF1 クリニックが確立しているため、その実態について調査し、情報交換することはきわめて重要である。叢状神経線維腫の診療方法や実態は明らかになっていないため、その成績を明らかにすることは治療の選択を行う上でも重要である。

・悪性末梢神経腫瘍(MPNST)に対して、実際にどのような治療が実施されているか、それを受けた症例がどのような経過・予後をたどっているかを明らかにする。

神経線維腫症 2 (NF2)

・NF2 の多くで両側の聴神経腫瘍が発生し、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ことから、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。AMED の支援を受けて実施中の 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(BeatNF2 trial)において、聴力喪失に至っていない聴力障害に対して、有効性を含めた聴カプロフィールについて検討するとともに、既に聴力喪失した例については、人工内耳(CI)・聴性脳幹インプラント(ABI)による聴覚再建の実態と長期の有効性について、日本における現況を明らかにし、これらのデータに基づいて、診療指針の策定を目指す。

・指定難病データベース(難病 DB)を用いて、難病法施行後の NF1、NF2 の医療費助成新規申請患者の発生状況の変化ならびに QOL の現状について分析を行い、前後の比較を行い、今後の難病法の施策に生かす。

・『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』を目的とした。

結節性硬化症(TSC)

・TSC では患者の一生にわたり症状が変容するので、シームレスな成人期移行に向け、成人期における症状の経過、フォローアップと管理についての知見をまとめることに焦点を当てた。

・TSC の皮膚病変の 1 つである白斑とてんかんや TAND などの中枢神経症状には共通の発症機序があると考え、その解明を目指すのが目的で、今年度はその中でも特に中枢神経系におけるさらに詳細な解析を行なうことをめざした。

・TSC は脳、肺、腎、皮膚など多臓器に過誤腫の発生に加えててんかんや精神症状も伴う難治性疾患であり、その随伴病変の出現には年齢依存性がある。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ため、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、運用し、データベースへの登録に協力する。

・結節性硬化症 (TSC) の乳幼児に対するエベロリムス (EVL) の免疫機能への影響、予防接種の安全性と効果を調べる。

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、特に本邦に多い XPA 群 (XP-A)

で脳・神経症状を合併する。XPには遺伝学的に異なる8つの病型があり、本邦ではXP-Aが50%、次いでXPバリエーション型(XP-V)が25%と高頻度であるが、各相補性群間、また同じ相補性群であっても遺伝型により表現型が異なる。大阪医大と神戸大で20年以上に渡り紫外線性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が、R4年度も引き続きXP患者家族のQOL改善につながるXP早期確定診断の実施、症例蓄積により国の難病行政に貢献する。

・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、重症化する。また、最近では栄養面・心合併症における管理の困難な例もみられる。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。

・これまでXPの神経症状に対する客観的評価として頭部MRIや末梢神経伝導検査、重症度スコアなどの評価項目を確立した。一方で医療やケアの介入に対するアウトカムにおいては、臨床症状と同等にQOL(生活の質)が重視されている。また家族のQOLに関してもこれまで評価されてこなかったが、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。

ポルフィリン症

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

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)

金田真理(大阪大学)
波多野孝史(東京慈恵会医科大学)
久保亮治(神戸大学)
西田佳弘(名古屋大学)
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 創(弘前大学)
大門 眞(弘前大学)
今泉光雅(福島県立医科大学)

B. 研究方法

・NF1患者における血球のパラメータの調査研究は東京慈恵会医科大学倫理委員会にて許可され、患者は書面にてinformed consentを得た後に実施されている。今後、より多くの症例をリクルートする予定である。

・カフェオレ斑のピコ秒レーザー治療に関する国内のエキスパートオピニオン収集を継続し、ピコレーザーの特性を生かした繰り返し治療の有効率のデータを、レーザー治療に特化した医療施設から提供していただき、2年間の長期観察後の有用性について検討した。

・NF1のEQ-5D-5Lにかかる調査研究は鳥取大学医学附属病院皮膚科と福岡大学病院皮膚科を受診した73人の患者に対してEQ-5D-5L(日本語バージョン)を用いてアンケート調査を実施した。NF1のstageごとのスコアを調査すると同時に76名の健常者にも同様の調査を行い、比較検討した。

・整形外科治療対象疾患を有するNF1患者におけるQOL調査については東京慈恵会医科大学の整形外科外来を受診したNF1患者16例に対してSF36による質問票に回答を得、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。

・NF1におけるDNF手術の調査研究については、2005年~2020年7月までに3施設2診療科(福岡大、鳥取大、京都大学の皮膚科、形成外科)で入院し、DNFを切除したNF1患者を対象として、後ろ向き患者集積研究を行った。データの集積はすでに令和2年度までに終えており、R4年度は、DNF切除後に腫瘍重量と出血量が測定された症例に対して、使用した止血器具と出血量の相関について検討を行い、結果を発表した。

・NF1の遺伝子解析研究については福岡大学医学部付属病院の倫理審査委員会の承認を経て研究を開始した。対象は2021年3月以降に当院を受診したNF1の患者もしくは色素斑がありNF1が疑われた患者とその一親等内の家族を対象とし

た。同意取得後に血液サンプルから DNA 情報を取得し、次世代シーケンサーを用いて全エクソン配列を決定した。上記に記載した結果については、2023 年 2 月に名古屋大学医学部附属病院で開催された第 14 回レックリングハウゼン病学会で成果を発表した。

・NF1 のモザイク症例にかかる遺伝子解析研究については、解析した 1 症例において、複数の神経線維腫から共通の NF1 変異が同定され、胎生期に生じた体細胞変異と考えられた。同変異は末梢白血球由来のゲノム DNA にも低いモザイク率で同定された。外胚葉由来の神経線維腫と、中胚葉由来の血球の双方から同一の体細胞変異が検出されたことから、原因となった NF1 の体細胞変異は、三胚葉がそれぞれ分化するよりも前に生じた変異であることが類推された。

・本邦における診療体制実態調査については、日本レックリングハウゼン病学会（西田：理事長）と連携して調査した。令和 4 年 6 月の NF conference 出席（フィラデルフィア）により、米国および欧州の NF1 総合診療を実施している施設の担当医と情報交換を行った。令和 5 年 3 月の米国セントルイスのワシントン大学訪問により、実際の NF1 外来診療を複数科において見学し、フォローアップ体制を含めて情報を得た。また日本の現状と治療方針について招待講演を行い、討論を通して問題点を明らかにした。集積されていた結節型の叢状神経線維腫に対する手術症例についてデータを解析し、治療成績を明らかにした。

・NF1 における MPNST の臨床経過について追跡調査を継続した

NF2

・本政策研究との連携のもと、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、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、集計・解析を行なった。

・NF2 聴覚維持・再建 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、聴神経腫瘍を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。それぞれの施設に聴性脳幹インプラントおよび人工内耳手術例に関する、聴覚の経過のみならず、聴神経腫瘍のサイズや腫瘍に対する治療経過の記載を依頼し、本邦の報告においては最大数となる合計 21 例のデータが集積された。

・NF2 における脊髄・抹消神経腫瘍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した。

アンケートの結果を主に脳神経外科の学会や研究会、講演会、学術講義において、NF2 患者の末梢神経神経鞘腫の手術治療の実際について講演活動および学術教育を行った。また、脊椎脊髄ジャーナル（脊椎脊髄疾患を勉強するための有力な商業雑誌）において、『脊髄・末梢神経鞘腫瘍のすべて』というタイトルで特集号を組むことにより疾患啓発を推進する。

TSC

・TSC の成人期における臨床経過や経過観察・管理に関する文献をレビューし、まとめを論文化した。

・神経変性疾患や炎症性疾患ではミクログリアがその病態に重要な役割を果たしていることが知られており、最近ではてんかんにおいてもミクログリアの関与が報告されてきている。そこで、結節性硬化症のてんかんや TAND の発症機序にもミクログリアが関係していると考え、てんかん、TAND、を発症しシロリムスの投与でこれらが軽快するコンディショナルな TSC2 モデルマウスを用いて、結節性硬化症すなわち mTORC1 の恒常的な活性化で起こるてんかんや TAND の発症における、ミクログリアの役割を検討した。その結果結節性硬化症の中樞神経症状にはミクログリアの極性の変化が関係することを示した。

・JTSRIM 登録患者の約半数は 10 歳未満の小児であった。これはシステム登録医師の 70% が小児科医であり、成人 TSC 患者を診療している医師の登録が少ないためと考えられた。そのため成人 TSC 患者を診療している医師へ本システムへの登録を積極的に呼びかけていく。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。

・結節性硬化症 (TSC) の乳幼児に対するエベロリムス (EVL) の免疫機能への影響、予防接種の安全性と効果を調べる研究については研究計画書を作成し、共同研究施設を募った。臨床研究倫理委員会の承認を得て、2022 年 8 月より登録を開始したが、有害事象発生時の補償の問題などのため、登録症例が集まらない状態であった。その後、研究計画を見直し、対象年齢を 2 歳未満から 7 歳未満に広げ、臨床研究保険による補償を加えることにより、2023 年 4 月から新たに登録を開始する予定である。

・NF1 と NF2 医療費助成新規申請患者についての指定難病法施行前後での調査研究について分析結果を報告書にまとめた。

XP

- ・引き続き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。
- ・レジストリについては、コロナ禍のために XP 患者の定期受診が延期になりがちで、同意書を取得する機会が減っているが、同意取得できた症例については登録を進めている。
- ・昨年度に引き続き、担当する XP-A 患者の心臓合併症の定期診察、栄養面の検討を行った。昨年に引き続き死亡した XP-A 患者の病理解剖に免疫組織学的検討を継続した。倫理委員会の承認を得たうえで、家族会に働きかけ、XP の口腔形態、機能の測定を行うとともに、筋肉量の測定も始めた。
- ・患者および保護者からの聞き取りを終了し、データを解析して班会議で報告した。
- ・皮膚科学会の HP 上の Web 教育講座での XP についての講義により、医師への疾患啓発を行った。

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た。赤芽球性プロトポルフィリン症(13家系 20名)、急性間欠性ポルフィリン症(1家系 3名)疑いの症例について、サンガーシークエンスで HMBS の変異を同定した。症例によっては MLPA 法での解析も合わせて実施した。
- ・ガイドライン作成は、ガイドラインの内容骨子について、日本皮膚科学会ガイドライン委員会の承認を得た。文献収集の段階である。

(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開始している。

C. 研究結果

NF1

・NF1 患者を対象としたパラメータを調査した。153 人の NF1 患者(男性 78 人、女性 75 人)と 51 人の対照患者(男性 31 人、女性 20 人)を対象とした。血液データによる解析が行われ、NLR、LMR、PLR、および BLR を算出した。好中球数、好塩基球数、単球数は、男性 NF1 患者で男性対照よりも有意に高かった。リンパ球数は、

両性ともに NF1 患者で対照群よりも有意に低かった。NLR、PLR、および BLR は、男女とも対照よりも NF1 患者で有意に高かった。LMR は、両方の性別のコントロールよりも NF1 患者で有意に低かった。NF1 は、NLR、PLR、BLR が高く、リンパ球数と LMR が低いことが判明した。

- ・カフェオレ斑(神経線維腫症 1 型を除く)では、ピコ秒レーザー照射の繰り返し治療で徐々に色調が薄くなり、有効例の割合が増加する傾向がみられたが、2年間の長期経過で色調が戻る再発例が増加し、最終的な有効例の割合はこれまでのナノ秒レーザーとほぼ同等であった。しかし合併症の発現頻度は比較的lowであった。
- ・NF1 を対象とした QOL と重症度の関連性の調査では、患者背景は重症度 stage 1(5 名)、2(30 名)、3(6 名)、4(2 名)、5(30 名)であり、stage 4 の患者の割合が低かった。EQ-5D-5L で用いた index value と VAS には相関関係が認められた。NF1 の index value は 0.738 であり、健常人(0.951)と比較して有意な低下がみられた。一方、重症度 2 以下と認定基準となる 3 以上の比較では有意な差はみられなかった。

- ・整形外科に通院する NF1 患者における全体の QOL は下位尺度では全ての項目で国民平均値未満であった。特に、脊柱変形を有する患者の身体的側面では国民標準偏差を超えて低値であった。

- ・NF1 における DNF の調査研究では、DNF の腫瘍重量と出血量を測定していた 31 症例を対象に解析を行った。主に使用していた止血器具は 3 種で、電気メス(A)、超音波凝固切開装置(B)と血管シーリングシステム(C)であった。A 群と B+C 群の 2 群でその回帰直線を求めると、その傾きは 0.71 と 1.83 であり、明らかに後者の群の傾きが強く、B+C 群の方が腫瘍重量に対して出血量が多い結果であった。また C 群のみで観察すると、傾きは -0.23 と小さかった。今回の研究では A、B、C の各群で切除した腫瘍重量の平均値が異なり、単純比較は困難であったが、血管シーリングシステム(C)が DNF 手術に対して出血量を減らす有用なデバイスである可能性が示された。

- ・NF1 の遺伝子解析研究では、臨床的に NF1 を強く疑う症例、強くは疑わないが否定はできない症例、全く疑わない症例(control 群)の 3 群を対象に研究を行なった。具体的には患者の血液から DNA を採取し、NF1 及び主要症候であるカフェオレ斑が出現する NF1 以外の rasopathies に対して明らかとなっている責任遺伝子に対して、バリエーションの有無並びにそれらに病的意義があるかの評価を行なった。臨床的に NF1 を強く疑う群での NF1 遺伝子のバリエーション同定率は 20/30 例(66.7%)であり、臨床的に NF1 を強くは疑わないが否定はできない群、もしくは全く疑わない群

では、それぞれ 2/38 例に NF1 遺伝子のバリエーションが見られた。強くは疑われないが否定できない群では 1 例に病的意義があるバリエーションが見られ、全く疑われない群では 1 例は病的意義がなく、もう 1 例に関しては病的意義があるかは不明という評価になった。臨床的に NF1 を強く疑ったが検査でバリエーションが検出されなかった症例の中には、exome 解析で検出できなかったスプライシング異常などの症例も含まれていると推測した。今後、本検査における診断の精度を向上させるためには、今回行った exome 解析に続く、二次的な検査の確立が必要であると考えた。

・NF1 モザイク症例を 7 例リクルートし、皮膚における色素斑の分布と神経線維腫の分布を記録し、末梢白血球からゲノム DNA を取得した。うち 1 例において、複数の神経線維腫からゲノム DNA を取得し解析した。

・全国で多科・多職種による診療体制を構築している施設として、現状では名古屋大学、慶応大学、岡山大学を含めて数が少ないことが明らかとなった。米国における多科・多職種による NF1 診療の実態に関する情報を得た。日本との違いが明らかになり、今後の体制充実化に向けての基礎データとなった。結節性叢状神経線維腫の手術治療成績を明らかにして論文として発刊した (Ikuta K, Nishida Y, J Clin Med. 2022 Sep 26;11(19):5695)。

・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、R4 年度は新たに 8 例の NF1 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。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、5 症例の登録を行った。

令和 5 年度では、令和 2 年度に学会報告した NF1 から発症した MPNST の臨床経過に関する研究のアップデートを行い、論文化を目指す。

NF2

・①BeatNF2 trial:令和 4 年 3 月末時点で、同意取得 90 例、うち適格・登録例 62 例である。2023 年 3 月 31 日現在、プロトコル治療ならびに経過観察期間をすべて終了し、現在最終解析作業を実施している。②NF2 に対する人工聴覚器による聴覚再建に関するアンケート調査:最終的に 382 施設から回答あり。ABI 実施 8 施設 22 例、CI 実施は 7 施設 17 例にとどまることがわかった。耳鼻科医との院内の協力関係については、「ある」が 63.4%であった。NF2 症例に対してペ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人工聴覚器による聴覚再建は

わずか 2%と少数の施設で、少数例に実施されているにすぎないという現状が浮き彫りになった。アンケート結果を踏まえ、今後の方向性としてセンター化、集約化の方向が有力である。

・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い、集計された結果をもととして、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) を立ち上げていた。WG メンバーより聴神経腫瘍例に対する人工聴覚器手術実施例として、聴性脳幹インプラント手術 7 例、人工内耳手術 14 例の詳細なデータが集積できた。聴覚が全く得られなかった症例も存在したが、ほぼ全例で聴覚が得られていることが確認された。

・NF2 における脊髄・末梢神経腫瘍の治療実態調によって以下のことが明らかとなった。

- ① 腫瘍の性状(組織型)、neurofibroma、schwannoma(NF2)、schwannoma (schwanomatosis) により手術をする科が異なる傾向にあった。
- ② 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。
- ③ 生検術を行っている施設は約 2 割であった。

・全国の医療費助成新規申請患者の発生率は法施行前後ともに NF1 では人口 100 万対 2.5 前後、NF2 では人口 100 万対 0.4 であった。QOL 評価項目のうち中等度以上の痛み・不快感 (55%) やメンタル不調 (不安・ふさぎ込み) (45%) は NF1、NF2 とも同程度であった。

TSC

・TSC の成人期には腎臓と肺の腫瘍が出現・増大しやすく、妊娠や女性ホルモンの影響を受ける。精神症状 (TAND) が表面化・増悪しやすい。TSC ボードは優れたシステムだが、運営や持続可能性に問題がある。

・結節性硬化症の中枢神経系症状の発症機序を詳しく解析し、結節性硬化症のてんかん・TAND 発症マウスでは中枢神経のミクログリアが M1 よりの性状を示しており、シロリムスの投与により M2 寄りに戻ることを示し、結節性硬化症の中枢神経症状はこのミクログリアの極性の変化によって生じ、シロリムス投与によりこの極性が正常に戻ることに伴い、症状が軽快治癒すると考えられることを示した。

・レジストリシステム (JTSTRIM) 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 5 年 3 月末現在、患者登録数は 211 名に達した。登録医師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。

・TSCの治療でEVLの投与が予定されている7歳未満の乳幼児において、登録後EVL内服前後の免疫能を検査し、一定の条件を満たした場合に生ワクチンの接種を行い、安全性、抗体獲得について検討する。

XP

・大阪医科薬科大と神戸大と合わせて今年度XPの紹介件数は13例の診断依頼があり、その中でXP-A群2例、XP中間型(群未確定)3例を確認した。XPではないと確定した症例が7例である。
・同意取得症例からXP-A群のレジストリを進めた。現在25例。

・(1)Wenckbach型房室ブロック、心筋肥厚のみられた患者において引き続き同所見を認めると同時に18秒の夜間心停止を認めた。死亡したXP-A患者の病理解剖を進める中で免疫組織染色を行い、酸化ストレスマーカーである8-hydroxy-2'-deoxyguanosine(8-OHdG)で心臓全体が、superoxidedismutase 2(SOD2)で心筋細胞が陽性となった。原疾患と酸化ストレスの関連も示唆されており、今後心臓合併症についても調べていく必要がある。

(2)舌圧、咬合力は、神経症状のないC群では保たれていたが、A群、D群では低下を認めた。口腔乾燥度は年齢上昇とともに低下し、統計学的に有意差を認めた。症例をさらに集め、今後のXP患者の口腔機能へのアプローチを検討していく。

(3)症例数が少なく検討が十分でないが、通常の障害者と比べて極端に必要なエネルギーが少ない患者がいた。

・XP患者/介護者を対象としたQOL調査では、神戸大に外来通院中の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。

結果:XP-A重症型7名、他のXP2名、TSC4名、およびその保護者を対象とした。XP-A重症型の患者において、重症度スコア(総得点)とCOOP chart(総得点)に正の相関を、COOP chart(総得点)と保護者SF-12(全平均)に負の相関を認めた。以上からXP-A重症型では患者のQOLが患者の重症度や保護者のQOLと相関することが示唆された。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XP重症型とそれ以外で差がなかったが、精神的側面についてはXP-A重症型の保護者が1名を除いてい

ずれも国民標準値を下回っており、他の型よりも低い傾向にあった($p=0.07$)。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。結論:少数例の検討だが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、保護者のQOLは患者の重症度と相関することが示唆された。今後の日常診療において、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。

ポルフィリン症

・臨床的にポルフィリン症と診断された患者あるいはその家族17家系26名についてポルフィリン症の遺伝子診断を行った。その内約は下記のとおりである。

1)赤芽球性プロトポルフィリン症(13家系20名)

6家系はサンガーシークエンスでFECH変異を同定した(11名に変異あり、2名は変異なし、新規変異1つ)。1家系1名はサンガーシークエンスではFECH変異はなかったが、MLPAでコピー数異常を検出、6家系6名ではFECH、CLPX、ALAS2いずれの変異もなかった。

2)急性間欠性ポルフィリン症(1家系3名)

いずれもサンガーシークエンスでHMBSの変異を同定した。

3)病型不明ポルフィリン症(3家系3名)

CPOX、PPOX、ALAD、UROD、UROS、HMBSなどの変異検索を行ったが、変異は同定されなかった。

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

D. 考察

・R3年度に実施したNF1患者における痒みのアンケート結果をもとに、R4年に実施した血球系因子との関係性を解明することで、新たなNF1のサブグループ解析として活用できる可能性がある。

・神経線維腫症1型とそれ以外のカフェオレ斑ではレーザー治療の合併症の頻度や有効率に差があり、ピコ秒レーザーでも注意喚起していく予定である。

・今回我々が行ったNF1でのEQ-5D-5L調査は73名の結果であり、軽症例においてもスコアの低下がみられる項目があったことより、たとえ機能障害はなくても整容面や将来的な不安や抑うつが

患者のQOLに影響を与えている可能性が推測された。NF1においてEQ-5D-5Lを医療費助成基準の重症度の判定に用いることができるかどうかについてはさらなる大規模調査が必要である。

- ・TSCでEVLを使用する際のマネジメントについてガイドライン等に取り入れ周知を図っていく。

- ・SF36を用いたQOL調査の結果から、骨病変を有するNF1患者の全体のQOLは下位尺度では、全ての項目で国民平均値未満であることから身体的QOL支援が必要と考える。症例数を増やし、骨病変の相違による差、重症度との相関、手術前、後のQOL変化などについて検討する必要がある。

- ・血管シーリングシステムがDNFの切除に有用である可能性を本研究にて示した。今後は、この成果をもとにさらに症例数を増やして統計学的に有意な結果が得られれば、日本皮膚科学会、日本形成外科学会、レックリングハウゼン病学会などで発表、論文化を行う。

- ・NF1遺伝子は分子量が大きく、その変異にはhot spotがないため、NF1遺伝子のバリエーションの病的意義は未だ十分なデータがない。今回、臨床像でNF1を強く疑う群、強くは疑わないが否定できない群、否定的な群にエクソーム解析を行い、それぞれ遺伝学的検査結果と対比を行った結果、臨床的にNF1を強く疑う症例においても同定率（NF1遺伝子に病的変異があると確定できた確率）は66.7%であった。今後、実臨床で診断に用いるためには、今回行ったエクソーム解析の手法の見直しや、同定できなかった場合に行う二次的な検査の確立が必要であることを、今後の診療ガイドラインに盛り込んでいくことが望まれる。

- ・解析例は女性であったため、生殖細胞におけるモザイク率を検定することはできなかった。今後、神経線維腫、カフェオレ斑、末梢白血球、精子などの複数の組織における原因遺伝子変異のモザイク率を検出する手法の開発を通じ、女性患者の卵子におけるモザイク率を推定する手法の開発へと活用する。

- ・日本における多科・多職種によるNF1診療体制を構築する施設を増やすことが必要であることを、日本レックリングハウゼン病学会と連携して全国に発信する。構築されている施設については、学会ホームページおよび患者会との連携により情報を発信する。米国および欧州における多科・多職種によるNF1診療、フォローアップ体制の長所を日本における診療に取り入れていく。叢状神経線維腫については令和4年11月からセルメチニブの処方が可能となった。セルメチニブの治療成績を集積することで手術治療成績との比較を通じて、適切な診療方針を患者・家族に提供する。

- ・今後はNF1 associated MPNSTのみを対象と

して、改めて予後因子に関する検討を行い、治療成績に関連する因子を特定していく。

NF2

- ・NF2に対するベバシズマブの医師主導治験（BeatNF2治験）の最終集計・解析を実施している。これらの知見は、この分野において最大規模のデータであり、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。さらに、聴覚再建に関して、「神経線維腫症2型（NF2）の聴覚維持・再建に関する診療指針作成のための研究ワーキンググループ」内での指針策定のための検討をすすめる予定である。

- ・研究成果および立ち上げたNF2聴覚維持・再建WGを中心に、どのようなタイミングで補聴器から人工聴覚器へ切り替えるのか、人工内耳または聴性脳幹インプラント、いずれの人工聴覚器が聴神経腫瘍例に対して有効か、長期的な装用効果が得られるか発表し、最終的には本研究をベースとして、診療指針作成を目指す。

- ・NF2患者に発症した脊髄・抹消神経腫瘍の摘出術の実施に際して、生検術を行っている施設は約2割であったが今回の調査では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が検討されていないため、今後、この点についての解析が必要である。

これまでの結果と生検が摘出術に与える影響についてまとめ論文投稿する。全国的な脊椎髄痛疾患に関する教育で、講義を通して合併症をきたさない腫瘍摘出術に関する知見を広げていく。日本脊髄外科学会で脊髄・末梢神経鞘腫瘍ワーキンググループを作ることから活動を広げていく。広く社会に発信できるよう脊髄・末梢神経鞘腫瘍治療ガイドラインの作成を検討している。

TSC

- ・TSC成人期の臨床経過の情報や経過観察・管理の方針は、新しい移行期体制の構築や既存のTSCボードの運営に活用される。

- ・TSCにおける白斑と中枢神経症状が同じ機序でおこるのであれば、取り扱いが容易な皮膚症状の解析により取り扱いの難しい中枢神経症状の程度の判定や、治療薬の効果などを推測することができ、TSCの診断、症状程度の判定、新規治療法の開発に役立つと考えられる。

- ・TSCレジストリシステムを運用、維持し、臨床データを蓄積していく。本レジストリシステムのデータは、将来的なTSC研究のための基盤データとして二次活用することも可能である。

XP

- ・国の難病行政に貢献するため、今後も引き続き

XP、XP 類縁疾患の早期診断を目的として XP 診断センターを維持していく予定である。同時に今後引き続き XP 症例を蓄積して XP 各群における遺伝型・表現型関連を検討する。また今後も臨床情報を蓄積し、難病プラットフォームによる XP 症例のレジストリー登録数を増やす。

・心臓合併症に関しては、心エコー、心電図などの定期健診を促し、さらにその情報を集めて、どのような点に気を付けるべきかを検討する。口腔の変形、機能の測定をさらに進め、XP-A に適した嚥下維持のためのアプローチを検討する。筋肉量などの測定結果を利用し、今後、摂取カロリー量の調査も行い、XP 患者に適した栄養指針を検討していきたい。

・日常診療の場面や患者会等を通じて情報提供を行っていく。

ポルフィリン症

・ポルフィリン症について多くの症例を診断しており、学会、論文等に報告する。

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、R3にレジストリーの運用を開始した3疾患について、疾患レジストリーを進めたことにより、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られる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

- 論文発表
1. 錦織千佳子：光生物学の最新動向。Bella Pella 川島 真他編集、メディカルレビュー社、東京、36-39、2022
2. Sugiyama A, Nishigori C, Tujimoto M, Togawa Y, Kuwabara S : Clinical Reasoning : A 60-year-old man with ataxia, chorea, and mild cognitive impairment. Neurology 99 : 618-625, 2022
3. Tsujimoto M, Kakei Y, Yamano N, Fujita T, Ueda T, Ono R, Murakami S, Moriwaki S, Nishigori C : A clinical trial on the efficacy and safety of NPC-15 for patients with xeroderma pigmentosum exaggerated

sunburn reaction type: XP-1 study protocol for a multicenter, double-blinded, placebo-controlled, two-group crossover study followed by a long-term open study in Japan. BMJ Open 13 : e068112, 2022

4. Yoshioka A, Nakaoka H, Fukumoto T, Inoue I, Nishigori C, Kunisada M : The landscape of genetic alterations of UVB-induced skin tumors in dNA repair-deficient mice. Exp Dermatol 31 : 1607-1617, 2022
2. 学会発表
1. 山野希、辻本昌理子、小野竜輔、錦織千佳子、久保亮治 : 分光光度計を用いた遮光フィルムの太陽光カット効率の比較. 第 44 回日本光医学・光生物学会, 2022.6
2. 山野希、辻本昌理子、小野竜輔、錦織千佳子、久保亮治 : 色素性乾皮症の遮光指導における窓フィルムの遮光効果の比較. 第 5 回日本フォトダーマトロジー学会学術大会, 2022.11
3. Yoshioka A, Nakaoka H, Fukumoto T, Inoue I, Nishigori C, Kubo A, Kunisada M : The landscape of genetic alterations of UVB-induced skin tumors in DNA repair-deficient mice. 日本研究皮膚科学会 第 47 回年次学術大会・総会, 2022.12

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

神経線維腫症1型における異常な末梢血細胞数に関する研究

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

研究要旨

NF1は、マスト細胞の浸潤を伴う神経線維腫を特徴とする常染色体顕性疾患である。好中球対リンパ球比(NLR)、リンパ球対単球比(LMR)、血小板対リンパ球比(PLR)、および好塩基球対リンパ球比(BLR)は、さまざまな疾患のマーカーとして検査されている。しかし、これらのパラメーターはNF1についてはまだ評価されていない。そのため、本研究では、NF1患者の血中パラメーターの異常の有無を調査した。153人のNF患者(男性78人、女性75人)と51人の対照患者(男性31人、女性20人)を対象とした。採血より、NLR、LMR、PLR、およびBLRを算出した。その結果、好中球数は、男性対照よりも男性NF1患者で有意に高値であった。リンパ球数は、両方の性別のコントロールよりもNF1患者で有意に低値であった。単球数は、男性対照よりも男性NF1患者で有意に高値であった。男性NF1患者の好塩基球数は、男性対照よりも有意に高かった。NLR、PLR、およびBLRは、男女とも対照よりもNF1患者で有意に高かった。LMRは、両方の性別のコントロールよりもNF1患者で有意に低かった。これらの結果からNF1患者は、NLR、PLR、BLRが高く、リンパ球数とLMRが低いことが示された。

A. 研究目的

好中球対リンパ球比(NLR)、リンパ球対単球比(LMR)、血小板対リンパ球比(PLR)、および好塩基球対リンパ球比(BLR)は、さまざまな疾患のマーカーとして検査されているが、これらのパラメーターはNF1についてはまだ評価されていない。本研究では、NF1患者の血中パラメーターの異常の有無を調査した。

B. 研究方法

本研究では、NF1患者の血中パラメーターの異常の有無を調査した。153人のNF患者(男性78人、女性75人)と51人の対照患者(男性31人、女性20人)を対象とした。採血より、NLR、LMR、PLR、およびBLRを算出した。

C. 研究結果

好中球数は、男性対照よりも男性NF1患者で有意に高値であった。リンパ球数は、両方の性別のコントロールよりもNF1患者で有意に低値であった。単球数は、男性対照よりも男性NF1患者で有意に高値であった。男性NF1患者の好塩基球数は、男性対照よりも有意に高かった。NLR、PLR、およびBLRは、男女とも対照よりもNF1患者で有意に高かった。LMRは、両方の性別のコントロールよりもNF1患者で有意に低かった。

D. 考察

NLRとPLRの高値は悪性腫瘍の病因と臨床経過に関連していること報告されております。実際に好中球が腫瘍増殖、血管新生、転移、T-細胞抑制、リンパ球は潜在的に腫瘍抑制免疫応答者として作用します。今回のNF1におけるNLRとPLRの高値、主に神経線維腫に位置するマスト細胞に関連する炎症による神経線維腫の腫瘍形成を表すことが示唆されています。

また、マスト細胞が神経線維腫に浸潤していること、マスト細胞と好塩基球は、長期の炎症反応または免疫反応や即時型過敏反応など、機能的な類似性を共有していることから、今回の我々のBLRの異常値も、重要と考えた。

E. 結論

NF1患者は、NLR、PLR、BLRが高く、リンパ球数とLMRが低いことが示された。健常人と比べ異常な血液細胞構築を来していることが示された。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

Sci Rep. 2022 Nov 5;12(1):18800.

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

ピコ秒レーザーは、ナノ秒 Q スイッチレーザーよりパルス幅が短く、メラノソームを光熱融解でなく光機械作用により破壊できる。深達性の高さや熱ダメージ、衝撃波による合併症が少ない点もメリットで、刺青除去に高い有用性を持つレーザーとして開発された。ナノ秒レーザーに比べて、照射後のダウンタイムや色素沈着が比較的少ないため、最近ではカフェオレ斑を含む表在性色素性病変にも広く応用されるようになった。カフェオレ斑に対する、ピコ秒レーザーの有効率は、ナノ秒 Q スイッチレーザーとほぼ同等である。しかしサブナノ秒のパルス幅のため、合併症については一過性の色素増強や再発などカフェオレ斑に特有のレーザー治療後の変化がナノ秒レーザーと同様にみられる点にも注意が必要である。今年度は、カフェオレ斑のピコ秒レーザー治療に関する国内のエキスパートオピニオン収集を継続し、ピコ秒レーザーの特性を生かした繰り返し治療の有効率のデータを、レーザー治療に特化した医療施設から提供していただき、2年間の長期観察後の有用性について検討した。その結果、カフェオレ斑（NF1を除く）では、ピコ秒レーザー照射の繰り返し治療で徐々に色調が薄くなり、有効例の割合が増加する傾向がみられた。ところが、2年間の長期経過で色調が戻る再発例が増加し、特に円形や地図状のカフェオレ斑では、2年後の最終的な著効例の割合はこれまでのナノ秒レーザーとほぼ同等にまで低下した。しかし、繰り返し治療後でも、合併症の発現頻度は比較的低く、色素沈着が1年以上長期間残存した症例は36例中1例であった。

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 type1, 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。

レーザー治療の選択的光熱融解理論

(selective photo-thermolysis)では、メラニンが波長特異的吸収特性を持つため、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 のメラノソーム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メラノソームでは 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 に対するナノ秒 Q スイッチ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。NF1 の CALMs に関しては、NF1 以外のものより有効率が低く再発や色素沈着の割合が高い。私共が以前収集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、破壊時には光機械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。設定によっては衝撃波による照射時の痛みや、熱作用による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 を改善させる可能性がある。

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 8 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。

現在のピコ秒レーザー機器はレーザーパルス幅がサブナノ秒（数百ピコ秒）のため、光機械作用のみでなく光熱作用も含まれる。したがって、副作用として従来の Q スイッチレーザーと同様に照射時の痛み、高フルエンス照射後には色素沈着がみられる。

従来のナノ秒 Q スイッチレーザーでは、CALMs の反応は治療後 3 パターンとなる。何らかの淡色化がみられるタイプと、残りは一過性の炎症後色素沈着を起こすが最終的に色調に変化が起らないタイプ、および比較的治りにくい毛孔一致性色素沈着が生じるタイ

プである。淡色化がみられても、単回治療で十分な効果が得られる場合は稀で、数回の繰り返し治療を必要とし、必ずしも効果が相加的で、最終的に満足のいく結果となるわけではない。

一方、ピコ秒レーザーでは、ナノ秒レーザーと同様の CALMs の反応がみられる点は問題となるが、色素沈着はより軽度で残存期間も短いため、繰り返し治療による治療効果を期待する意見もある。

今回は、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）について、繰り返し治療したでの長期経過の観察症例（再発や色調の変化）についてデータを提供していただき検討した。

B. 研究方法

1. ピコ秒レーザーの CALMs に対する有効性、長期経過での有用性と合併症について国内の専門家のエキスパートオピニオン渉猟。

過去数年間に CALMs に対し、多くの治療経験のある施設の医師からエキスパートオピニオンを収集した。国内 4 施設、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）④西堀形成外科 西堀公治医師（愛知県長久手市）に協力をいただき、①-③からは、ピコ秒レーザーの治療効果や問題の生じた症例についてのエキスパートオピニオンも収集した。

2. NF1 の CALMs に対するピコ秒レーザー治療の長期観察例での有用性

CALMs に対して、福岡県内で連携してピコ秒レーザー治療を行っている②、③の医師から NF1 の CALMs 治療後の長期経過についての情報を渉猟した。

NF1 の CALMs の成人例 5 例について、治療後 1 年以上の経過での有効性（率）（色素斑の淡色化率を 4 段階評価）と臨床写真を匿名で供覧していただき確認した。

3. NF1 を除く CALMs に対するピコ秒レーザー治療の長期繰り返し治療での有効率

国内、国外で CALMs のピコレーザー治療後の長期観察と予後についての臨床研究論文を検索したが報告がなかった。しかし、NF1 を除く CALMs の 3 か月ごとの長期繰り返し治療について、西堀らが、扁平母斑の大規模症例集積研究を国内で学会報告しその後も症例集積と解析を続けており、現時点でデータを分析し論文執筆中で、日本形成外科学会誌へ投稿予定であることがわかった。データの考察内容などは取得できなかったため、現時点で共有できるものとして、3 か月毎に長期間ピコレーザー治療を繰り返し行った結果の学会発表済み最新データを提供していただき検討した。

4. 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いただき解析した。

C. 研究結果

1. 西堀医師の症例集積研究のデータについて

検討結果は下記のとおりである。

ピコ秒レーザー PicoWay 532 nm による扁平母斑 (NF1 除く) 治療で、患者背景は 61 例 (男性 29 例, 女性 31 例, 平均年齢 20.2 歳 (0~40 歳)) で、皮疹形状の違いの内訳は、辺縁が滑らかな円形 20 例, 地図状 16 例, 点状・線状各 25 例で検討されている。

フルエンス・レーザー スポット径は 1 J/cm²・4 mm (円形, 地図状), 2 J/cm²・2 mm (点状・線状) と、点状・線状ではスポット径が半分でフルエンスは 2 倍である。

全例検討期間中は同じフルエンス設定での照射に固定し、3 か月毎に繰り返し照射した。照射前後で改善効果が見られなくなる

まで治療を繰り返し、治療回数の平均は、6.5 (円形), 5.2 (地図状), 3.1 (点状・線状) 回であった。2 年間のフォローアップを全例で行なった。

有効例と有効率について、治療開始 1 年後 50% 以上改善の有効例は、70% (円形), 94% (地図状), 100% (点状・線状) となり、地図状や点状・線状のものでナノ秒レーザーと比較して有効率の高い傾向がみられた。

しかし、治療開始後 2 年の経過観察では再発する症例が増加し、50% 以上改善した有効例は 2 年後には、45% (円形), 50% (地図状), 80% (点状・線状) であった。1 年後と 2 年後の改善状態を消失率のレベル別で比較すると、まず円形の excellent 評価 (75% 以上消失) は、5 例 25% で変わらないが、good 評価 (50~75% 消失) は 9 例 (45%) から 4 例 (20%) と半減した。地図状の症例では、excellent 評価 (75% 以上消失) は、1 年後 10 例 63% から、2 年後に 4 例 25% に減少、good 評価 (50~75% 消失) は 5 例 (45%) から 4 例 (20%) であった。最後に点・線状の症例では、excellent 評価 (75% 以上消失) は、1 年後 21 例 84% から、2 年後に 15 例 60% に減少、good 評価 (50~75% 消失) は 4 例 (16%) から 5 例 (20%) であった。Fair 評価 (25~50% 消失) を 1 年後と 2 年後でみると、円形では 5 例 (25%) から 10 例 (50%), 地図状では 1 例 (6%) から 8 例 (50%), 点・線状では 0 例 (0%) から 5 例 (20%) と増加した。

提供いただいたデータからは個々の症例の経過を含め、正確な患者・皮疹別の消失や再発等の時系列での情報がなく、長期観察での皮疹の経過の詳細を確認することができないが、検討したところ、繰り返し治療の結果には概ね以下の傾向があると考えられた。

1. 円形に比べて、地図状、点・線状では 1 年後、2 年後でも 50% 以上消失する割合が高い傾向がみられる。
2. 円形では、繰り返し治療しても 75% 以上の消失が得られない場合は再発頻度が高い可能性がある。

3. 地図状では1年後と2年後を比較すると、excellent 評価が半分以下になり代わって fair 評価が1例から9例と大きく増加しており、初期には一旦消失傾向がみられるが、1年以上の経過で再発する症例が多いことを反映している可能性がある。
4. 点・線状では1年後、100%の症例で皮疹は50%以上消失しているが、2年経過しても80%の症例で効果が維持されており、消失率が高いことに加えて、再発率が他の皮疹型と比べてかなり少ない傾向がみられるようである。しかし、これは他の皮疹型の2倍のフルエンスで照射していることに起因しているかもしれない。

2. 国内のピコ秒レーザーの設置台数の推移

国内の色素斑治療用レーザー出荷販売台数から設置台数を推計した。まず 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、大学病院や基幹病院の保険診療用で新規導入は少ない。

一方、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2015年には年間約250台と約2.5倍に増加し新規設置がほとんどである。YAG レーザーも2019年に保険適用となり、さらに増加が予測されたが、2017年から導入されたピコ秒レーザーが急激に増加し2021年には Q スイッチ Nd:YAG レーザーの販売台数を超え、ほぼ倍の年200台以上、2022年現在では最も新規設置台数が高いと推計され、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が考えられる。

D. 考察

ピコ秒レーザーは国内の本格的な導入後8年目となって普及が加速し、ナノ秒レーザーより新規設置台数が増えており、その色素病変に対する効果への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、その効果はほぼ同等とされる。しかしながら、照射後の色素沈着、長期経過などの検討はされていない。背景として、最近の臨床研究は照射部位を顔面にほぼ限定され、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ル上対象となっていない。

ピコ秒レーザー治療についてこれまでのエキスパートオピニオンから、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。この様なメリットを生かして、患者 QOL を保ちながら繰り返し治療が可能のため、徐々に色調が薄くなる場合にナノ秒 Q スイッチレーザーに比べて高い治療効果が得られる可能性があることが示唆された。

しかし最も問題となるのは、ピコ秒レーザーの論文や今回検討した繰り返し治療の効果の解釈は、いずれも NF1 に合併した症例が除外されている点である。NF1 の CALMs については、レーザー後の色素沈着が生じると色調が元に戻りにくい傾向があり、顔面でもナノ秒 Q スイッチレーザー照射で強い色素沈着を生じること、治療を繰り返すと色素沈着が回復しない場合もあることが知られている。加えて、昨年報告のとおり、NF1 の CALMs のピコ秒レーザー照射後、色素沈着の種類や経過が、ナノ秒レーザーのそれに非常に類似していることを考え併せると、NF1 の CALMs では繰り返し照射により回復し難い色素沈着が生ずる可能性は十分に考えられる。

ピコ秒レーザーは年間設置台数が増加し、これまで最も多かったナノ秒 Q スイッチの 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新たな第一選択として用いられる様になった。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、通常の自費診療での後ろ向き症例蓄積研究が容易に出来る様になる。

加えて自費診療ではピコ秒レーザーを含め、多くのレーザー機器を駆使でき、NF1 の

CALMs が難治性の場合、複数の機器による治療も試みられるため、保護者が早期にあご治療を希望する幼少期の患者をはじめ多くの患者が集中する傾向にある。このような状況で、ピコ秒レーザーの繰り返し治療や、ナノ秒レーザー無効例へのピコ秒レーザー照射など、これまでの基幹病院の皮膚科や皮膚科クリニックでは確認できていないピコ秒レーザー治療の CALMs に対する有用性が、自費診療でのレーザー治療を多岐にわたって行える医療施設での症例蓄積にて新たに確認できる可能性もある。

倫理的な点がクリアできれば、NF1 の CALMs 症例に対して前向き試験をはじめめることも実質的に可能となっており、ピコ秒レーザー治療症例の蓄積と解析が今後国内でも進むことが期待される。

E. 結論

ピコ秒レーザーの NF1 の CALMs に対する効果はナノ秒レーザーを超えるものではなく、また NF1 以外の CALMs より低い。長期間繰り返ししても色素沈着の合併症が少ないため、ピコ秒レーザーは繰り返し治療に適している。しかし、色素斑の再発の傾向はナノ秒レーザーと同様であり、治療を繰り返しても 2 年後には色戻りが起こり、著効例の割合がほとんど増加しない可能性があると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表（令和 4 年度）

1. 論文発表

- 1) 古村南夫, 各論 11 章色素異常症, 歯科医のための皮膚科学第 3 版, 山根源之編, pp77-78. 医歯薬出版株式会社, 東京, 2023 年 1 月
- 2) 古村南夫, 各論 12 章母斑, 歯科医のための皮膚科学第 3 版, 山根源之編, pp79-83. 医歯薬出版株式会社, 東京, 2023 年 1 月
- 3) 古村南夫, 各論 13 章母斑症, 歯科医のための皮膚科学第 3 版, 山根源之編, pp84-89. 医歯薬出版株式会社, 東京, 2023 年 1 月
- 4) 古村南夫, 総論 III 美容皮膚科に用いる

機器・化粧品の基本知識 14 高周波, あたらしい美容皮膚科学, 宮地良樹ほか編, pp99-102. 南山堂, 東京, 2022 年 9 月

2. 学会発表

- 1) 古村 南夫, シンポジウム 2 「レーザー機器の基本知識」SY2-2 シミ: レーザー機器の基本知識 (Q スイッチレーザー・ピコ秒レーザー), 第 40 回日本美容皮膚科学会総会・学術大会, 2022 年 8 月, 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

神経線維腫症1型（NF1）におけるEQ-5D-5Lを用いたQOLの評価

研究分担者 吉田雄一 鳥取大学医学部感覚運動医学講座皮膚科学分野

研究要旨

NF1は指定難病であり、DNB分類のstage 3以上は医療費の公費助成の対象となる。海外ではRiccardiの重症度スコアとQOLには相関関係がみられる。一方、本邦で用いられているDNB分類による重症度と患者QOLの関連性は明らかではない。そこで、我々は本邦におけるNF1患者の健康関連QOLをEQ-5D-5Lにより調査し、DNB分類による重症度との相関関係について検討することとした。

73名のNF1患者に対して調査を行なったところ、EQ-5Dのindex valueとVASには相関関係が認められた。NF1の健康関連QOLは健常人と比較して有意な低下がみられた。一方、認定基準となる重症度2以下と3以上の群間比較では有意な差はみられなかった。この結果から、重症度が比較的低い患者においても社会的に大きな影響を及ぼす整容的な問題や将来への不安や抑うつがQOLに影響を与えている可能性が示唆された。

NF1においてEQ-5D-5Lを医療費助成基準の重症度の判定に用いることができるかどうかについてはさらなる大規模調査が必要である。

江原由布子（鳥取大学医学部皮膚科）
古賀文二（福岡大学医学部皮膚科）
今福信一（福岡大学医学部皮膚科）

（倫理面への配慮）

本研究は鳥取大学医学部、福岡大学医学部の倫理委員会で承認を受けたのちに行った。

A. 研究目的

NF1は指定難病であり、DNB分類のstage 3以上は医療費の公費助成の対象となる。しかしながら、指定難病ごとに重症度分類は異なるため、助成基準に不公平感がみられる。海外ではRiccardiの重症度スコアとQOLには相関関係がみられると報告されている。一方、本邦で用いられているDNB分類による重症度と患者QOLの関連性は明らかではない。EQ-5Dは100以上の言語バージョンが存在し、近年皮膚疾患の健康関連QOLの評価にも用いられている。そこで、今回我々は本邦におけるNF1患者の健康関連QOLをEQ-5Dにより調査し、DNB分類による重症度との相関関係について検討することとした。

B. 研究方法

本邦のNF1患者の健康関連QOLを明らかにするため、鳥取大学医学部附属病院皮膚科と福岡大学病院皮膚科を受診した73名の患者に対してEQ-5D-5L（日本語バージョン）によるアンケート調査を行った（図1）。NF1のstageごとのスコアを調査すると同時に76名の健常人にも同様の調査を行い、比較検討した。

C. 研究結果

NF1の患者背景はstage 1(5名)、2(30名)、3(6名)、4(2名)、5(30名)であり、stage 4の患者の割合が低かった（表1）。EQ-5D-5Lで用いたindex valueとVASには相関関係が認められた（図2）。NF1のindex valueは0.738であり、健常人（0.951）と比較して有意な低下がみられた（表2）。一方、重症度2以下と認定基準となる3以上の比較では有意な差はみられなかった（表3）。

D. 考察

今回、我々は本邦で初めてNF1患者の健康関連QOLについてEQ-5D-5Lを用いて調査を行った。NF1において健常人と比較して有意にQOLの低下がみられた。NF1ではstage 3以上が医療費の公費助成の対象であるため、2以下と3以上の群で比較を行ったが、有意な差はみられなかった。5つの指標のうち4つでstage 5の患者のスコアが低い傾向があったが、軽症例においてもスコアの低下がみられる項目があり、たとえ機能障害はなくても整容面や将来的な不安や抑うつが患者のQOLに影響を与えている可能性が推測された。しかしながら、今回我々が行った調査は73名の結果であり、今後多施設で大規模調査を行うことが望ましいと考えられる。

E. 結論

NF1においてEQ-5D-5Lを医療費助成基準の重症度の判定に用いることができるかどうかについてはさらなる大規模調査が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

- 論文発表
- 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.
- 吉田雄一: 21 母斑, 母斑症. 神経線維腫症 1 型 (NF1, von Recklinghausen 病), 2 型 (NF2). 今日の皮膚疾患治療指針 第 5 版 (編集: 佐藤伸一, 藤本 学, 門野岳史, 椛島健治), 医学書院, 2022, p728-731.
- 吉田雄一: 16 悪性末梢神経鞘腫瘍. 皮膚疾患診療実践ガイド 第 3 版 (監修: 宮地良樹, 編集: 常深祐一郎, 渡辺大輔), 文光堂, 2022, p703-704.
- 吉田雄一: 神経線維腫症 1 型 (NF1) の治療の現状. 皮膚診療 44(11):964-969, 2022.
- Yoshida Y, Ehara Y, Koga M, Imafuku S: Health-related quality of life in patients with neurofibromatosis 1 in Japan: A questionnaire survey using EQ-5D-5L. J Dermatol 49(12): 1228-1232, 2022.

2. 学会発表

- 江原由布子, 吉田雄一.
当院での神経線維腫症 1 型のレジストリ登録の現状について.
第 13 回日本レックリングハウゼン病学会学術大会 2 月 20 日 2022 年 Web 開催
- 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総会 2 月 20 日 2022 年 Web 開催
- 吉田雄一.
神経線維腫症 1 型を取り巻く環境と課題: コロナ禍における疾患啓発およびフォローアップ.
第 121 回日本皮膚科学会総会 6 月 2 日 2022 年 京都+Web 開催
- 吉田雄一.
長期経過で考える結節性硬化症の皮膚病変とその治療について.
第 10 回日本結節性硬化症学会学術総会 9 月 18 日 2022 年 米子+Web 開催

5. 江原由布子, 吉田雄一.

当院での神経線維腫症 1 型のレジストリ登録の現状について.

第 86 回日本皮膚科学会東京支部学術大会 11 月 20 日 2022 年 東京+Web 開催

6. 吉田雄一.

神経線維腫症 1 型における EQ-5D を用いた患者 QOL の評価.

第 403 回日本皮膚科学会福岡地方会 11 月 26 日 2022 年 福岡+Web 開催

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

- 特許取得
なし
- 実用新案登録
なし
- その他
なし

移動の程度

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

身の回りの管理

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

ふだんの活動 (例: 仕事、勉強、家事、家族・余暇活動)

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

痛み / 不快感

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

不安 / ふさぎ込み

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

- あなたの**今日の健康状態**がどのくらい良いか悪いかを教えてください。
- このものさしには**0**から**100**までの目盛がふつてあります。
- **100**はあなたの想像できる**最も良い健康状態**を、**0**はあなたの想像できる**最も悪い健康状態**を表しています。
- **今日の健康状態**がどのくらい良いか悪いかを、このものさし上に×印をつけて表してください。
- ものさし上に×印をつけたところの目盛を下の四角に記入してください。

あなたの今日の健康状態 =

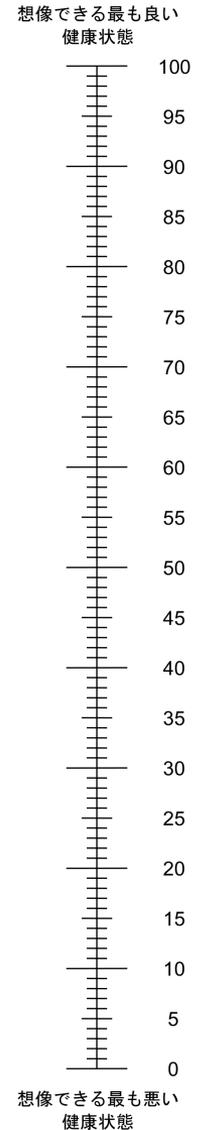


図1. EQ-5D-5L (5つの尺度とVAS)

Demographic profile of NF1 patients and healthy volunteers in this study			
	NF1 (n=73)	Healthy volunteers (n=76)	
Age (mean (SD))	44.16 (14.87)	44.18 (15.63)	
20-29	15	17	
30-39	18	17	
40-49	15	16	
50-59	12	13	
60-69	8	8	
70-79	4	4	
80-89	1	1	
Female/male	47(64.4%)/26(35.6%)	50(66%)/26(34%)	
Severity (DNB classification)			
stage 1	5	NA	
stage 2	30		
stage 3	6		
stage 4	2		
stage 5	30		
SD: standerd deviation, NF1: neurofibromatosis 1, NA: not applicable			

表1. 患者背景

Spearman's rank correlation

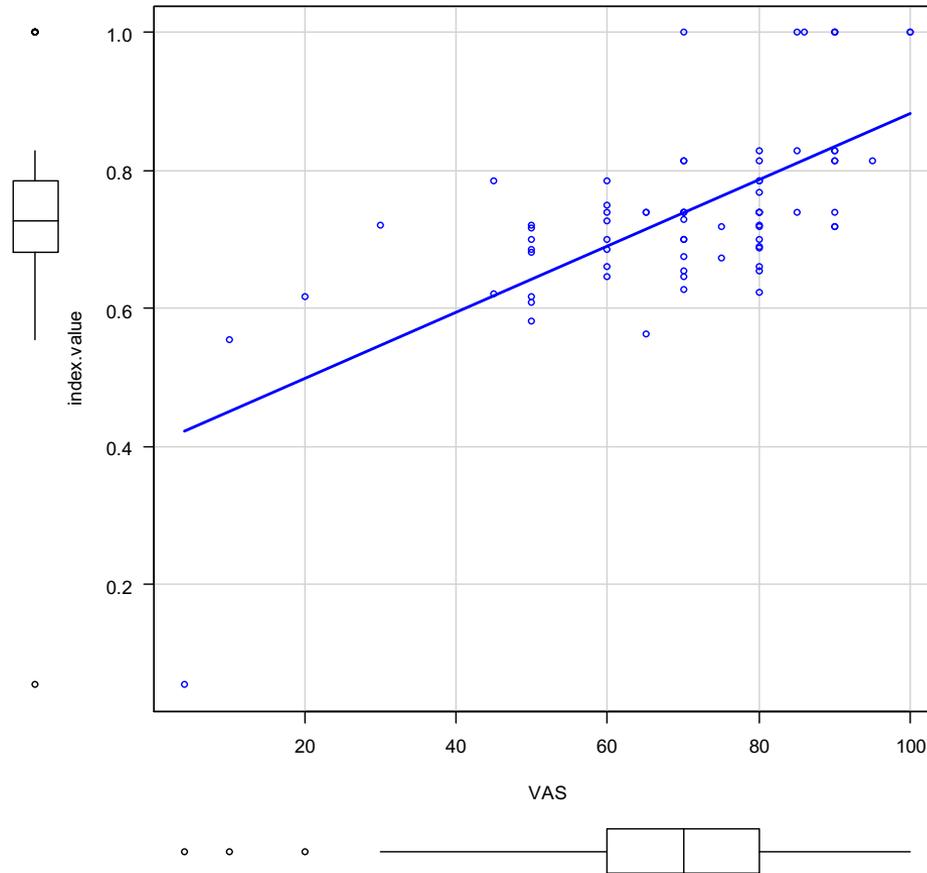


図2. VASとindex value

Mann-Whitney U test

EQ-5D-5L index values and EuroQol-VAS score			
Mean (SD)	NF1 (n=73)	Healthy volunteers (n=76)	
EQ-5D-5L	0.738 (0.137)	0.951 (0.097)	p<0.0001
VAS	69.93 (19.14)	87.96 (9.261)	p<0.0001
SD: standerd deviation, NF1: neurofibromatosis 1, VAS: visual analogue scale			

表2. NF1と健常人との比較

Stage 2以下と3以上に有意差なし

Severity (DNB classification)	mobility	self-care	usual activities	pain/discomfort	anxiety/depression	index values	VAS
stage 1 (n=5)	1.2 (0.4)	1 (0)	1.6 (0.8)	1.4 (0.49)	2.2 (1.17)	0.815 (0.151)	73 (20.4)
stage 2 (n=30)	1.03 (0.183)	1.07 (0.254)	1.4 (0.770)	1.93 (0.691)	2.10 (0.712)	0.751 (0.089)	74.5 (12.13)
stage 3 (n=6)	1.17 (0.372)	1.17 (0.372)	1.5 (0.764)	2.17 (0.373)	1.83 (0.687)	0.723 (0.054)	72.5 (12.16)
stage 4 (n=2)	1 (0)	1 (0)	1 (0)	1 (1.414)	2 (0)	0.773 (0.078)	77.5 (3.54)
stage 5 (n=30)	1.23 (0.774)	1.37 (0.809)	2.00 (1.203)	1.93 (0.691)	2.40 (1.22)	0.713 (0.178)	63.83 (24.35)
mean (SD)	1.1 (0.5)	1.19 (0.57)	1.7 (1.0)	1.9 (0.7)	2.21 (0.99)	0.738 (0.137)	69.93 (19.14)
SD: standerd deviation, NF1: neurofibromatosis 1							

表3. EQ-5D-5Lと重症度との相関関係

乳幼児結節性硬化症に対するエベロリムス投与下のワクチン接種の 安全性に関する研究

研究分担者 松尾 宗明 佐賀大学小児科教授

研究要旨

TSCに対する治療として、mTOR活性の制御作用を有するエベロリムス（EVL）の有効性が確認され、早期からの治療導入による発達への効果も期待されている。しかしながら、乳幼児期のTSCに対するEVLの使用経験はまだ少なく、安全性に関する情報も不足している。われわれはTSCの乳幼児に対するEVLの免疫機能への影響、予防接種の安全性と効果を調べる目的で多施設共同の前向き観察研究を計画した。対象は、7歳未満のTSC患児で以下の（1）（2）（3）のいずれか1つと（4）を満たし、エベロリムスの投与が予定されていて、今後ワクチン接種の予定のある患児。性別は問わない。弱毒生ワクチンに関しては、EVL併用下での接種が診療上必要と判断される患児のみが本研究の対象となる。（1）脳室上衣下巨大細胞性星状細胞腫（2）心横紋筋腫（3）脳波検査で突発性異常波を認める患児（4）保護者によって文書による同意の得られた患児。適格症例について登録後、免疫能を検査し、一定の条件を満たした場合に生ワクチンの接種を行い、安全性、抗体獲得について検討を予定している。

A. 研究目的

乳児期発症の結節性硬化症（TSC）は点頭てんかん、発達遅滞の合併を高頻度に認める。また、心臓の横紋筋腫や脳腫瘍で治療を要する場合がある。最近、TSCに対する治療として、mTOR 活性の制御作用を有するエベロリムス（EVL）の有効性が確認され、早期からの治療導入による発達への効果も期待されている。しかしながら、乳幼児期の TSC に対する EVL の使用経験はまだ少なく、安全性に関する情報も不足している。われわれは TSC の乳幼児に対する EVL の免疫機能への影響、予防接種の安全性と効果を調べる目的で多施設共同の前向き観察研究を計画した。

B. 研究方法

本研究は多施設共同前向き観察研究である。

1 選択基準

7歳未満のTSC患児で以下の（1）（2）（3）のいずれか1つと（4）を満たし、エベロリムス

の投与が予定されていて、今後ワクチン接種の予定のある患児。性別は問わない。弱毒生ワクチンに関しては、EVL併用下での接種が診療上必要と判断される患児のみが本研究の対象となる。

- （1）脳室上衣下巨大細胞性星状細胞腫（subependymal giant cell astrocytoma）
- （2）心横紋筋腫（cardiac rhabdomyoma）
- （3）脳波検査で突発性異常波を認める患児
- （4）保護者によって文書による同意の得られた患児

5.2 除外基準

- （1）肺に間質性陰影を有する症例
 - （2）感染症に罹患している症例
 - （3）AST/ALT いずれかが 100 を超える肝障害を有する症例
 - （4）担当医が研究登録に不相当と判断した患者
- #### 2 研究のアウトライン
- （1）適格基準を満たした患者の保護者の同意を得て、研究事務局に事前登録票を FAX し、研

究事務局から症例確認票の FAX を受領することで登録を完了する。

(2) EVL 治療開始前の免疫能を評価する。(すでに EVL を開始している症例は必要ない)

(3) EVL 治療開始後、2 週間以上経過した時点(予防接種前)で、免疫能を再評価。

免疫能評価時はエベロリムス血中濃度(トランプ値)も測定する。

尚、4 種混合ワクチンの場合は接種前の免疫能評価は不要とする。

免疫学的パラメーターが下記を満たすことを確認する。

① CD4+T 細胞数 500/mm³ 以上。

② PHA リンパ球幼若化反応の stimulation index 101.6 以上(註1)。

③ 血清 IgG 300 mg/dL 以上(ただしガンマグロブリン投与中の患者は除く)。

(4) 接種前後の抗体価の比較のため、血清 1ml 以上を-20℃に凍結保存しておく。

(5)①EVL 治療継続のままの生ワクチン投与についての保護者の同意が別途得られた場合。生ワクチンの場合、免疫学的パラメーターが(3)の条件を満たしたことを確認後、予防接種を実施する。(3)の条件を満たさなかった場合は、EVL を中断し、2 週間後に免疫能を再検し、再度(3)の条件について検討する。予防接種は診療上必要な接種として実施されるものであり、本研究のために実施されるものではない。しかしながら、併用禁忌に該当する行為であることから、接種にあたっては各共同研究機関で必要な手続きを行うものとする。

②EVL 治療継続のままの生ワクチン投与についての保護者の同意がない場合。

EVL 休業(生ワクチン接種前後2週間ずつ)し、生ワクチン接種を行う。

不活化ワクチンについては、原則、通常通り接種を行う。

(6) 予防接種施行後、接種連絡票を研究事務局に FAX する。

(7) 予防接種後の有害事象について記録する。

(8) 予防接種後3か月以上経過した時点で採血して血清分離し、接種前の保存血清とともに研究事務局に送付する。

(9) 事務局にて抗体価のチェックを行い、接種医療機関に結果を報告する。

(10) 接種医療機関は有害事象報告票を研究事務局に FAX する。

3. 評価項目

(1) 主要評価項目：ロタ、百日咳、麻疹・風疹・水痘の各病原体のワクチン接種後の抗体陽転率

(2) 副次評価項目

① ロタ、百日咳、麻疹・風疹・水痘の各病原体のワクチン接種前後の抗体価の有意差検定

② Vaccine failure (EIA-IgG 4.0 未満、定性で-または+)例のリスクファクターの解析

③ 有害事象

④ ワクチン株由来のウイルス感染症が出現した際、その症例の免疫学的特徴の解析

⑤ EVL 投与量と血中濃度の関係

。(倫理面への配慮)

佐賀大学医学部附属病院臨床研究倫理審査委員会または共同研究機関における所定の委員会で審査を受け、承認された。

C. 研究結果

全国の小児神経科医が属するメーリングリストを通じて研究の周知を行い、症例登録のお願いを行っている。

D. 考察

EVL 投与中の予防接種については、生ワクチンは基本的に禁忌とされているが、スケジュール通りに接種を行い有害事象の発現はなかったとしている報告もみられる(表1)¹⁾。

表1

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

免疫抑制剤投与中の小児に対する生ワクチン接種については、本研究同様の免疫学的パラメーター基準を用いた先行研究がいくつか存在し、表2に示すように、いずれの研究においても重篤な有害事象は認めておらず、多くの例で抗体獲得が確認されている²⁻⁴⁾。

本研究をすすめるにあたっては、いくつかの問題点があり、その一つに臨床研究法との関係がある。EVL 投与下でのワクチン接種が介入にあたるため、ワクチン接種を研究計画に入れると特定臨床研究としての扱いになる。我々はこの

点をクリアするため、ワクチン接種自体は各施設の未承認薬・適応外医薬品倫理審査委員会で承認を受ける形をとることにした。

現在、添付文書上 EVL 投与下では生ワクチン接種は禁忌とされているため、万一重篤な有害事象を生じた場合、通常の予防接種法にもとづく補償が受けられない懸念があるため、臨床研究保険での補償も準備しておく必要がある。

表 2

	接種数	有害事象件数	有害事象の主な内訳
MR ワクチン	250	12	発熱 3、発熱・発疹 3、麻疹 1、耳下腺炎 1
水痘ワクチン	287	13	発熱 3、発疹 3、ワクチン株による水痘 2、発熱・発疹 1、麻疹 1、耳下腺炎 1
MR ワクチン	33	6	発熱 1、発熱・発疹 1、咳・鼻汁 1、一過性たんぱく尿、耳下腺炎 1
水痘ワクチン	57	9	発熱 2、発熱・咳 2、ネフローゼ再発 1、発疹 2、頸部痛 1、耳下腺炎 1
MR ワクチン	22	5	発熱 3、咳鼻汁 1、蜂窩織炎 1
水痘ワクチン	28	6	発熱・発疹 1、発疹 2、下痢 1、一過性肝機能障害 1、ワクチン株による水痘 1

E. 結論

今後、乳幼児の TSC での EVL 使用例は増加してくることが予想される。予防接種を含めた感染対策を安全に行いつつ、治療ができるような環境を作っていくためにも多くの登録症例を集めていく必要がある。

(参考文献)

1. Saffari, A. *et al.* Safety and efficacy of mTOR inhibitor treatment in patients with tuberous sclerosis complex under 2 years of age – a multicenter retrospective study. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2019; **14**, 96, doi:10.1186/s13023-019-1077-6.
2. Kamei K, Miyairi I, Ishikura K, Ogura M, Shoji K, Funaki T, et al. Prospective Study of Live Attenuated Vaccines for Patients with Nephrotic Syndrome Receiving Immunosuppressive Agents. *J Pediatr* 2018;196:217-22 e1
3. Kamei K, Miyairi I, Shoji K, Arai K, Kawai T, Ogura M, et al. Live attenuated vaccines under immunosuppressive agents or biological agents: survey and clinical data from Japan. *Eur J Pediatr* 2021;180:1847-54.
4. Kamei K, Miyairi I, Ishikura K, Ogura M, Shoji K, Arai K, et al. Prospective study of live attenuated vaccines for patients receiving immunosuppressive agents. *PLoS One* 2020;15:e0240217.
- 5.

G. 研究発表

1. 論文発表

1). 松尾宗明：神経線維腫症 (von Recklinghausen 病) . 小児疾患診療のための病態生理 3.改訂第 6 版. (分担) 「小児内科」「小児外科」編集委員会共編.2022 : pp.292-7. 東京医学社

2). Higuchi N, Nakamura T, Yoshioka F, Sanefuji M, Matsuo M. Two differential cavities in syringomyelia of pediatric Chiari I malformation presenting with unilateral foot drop. *Brain and Development*. 2023;45(3):191-5 2. 学会発表

1). 樋口直弥、實藤正文、松尾宗明. 神経線維腫症 1 型にキアリ 1 型奇形、脊髄空洞症を合併した女児例.第 14 回日本レックリングハウゼン病学会。2023 年 2 月 13 日. 名古屋

2). 松尾宗明. 小児科での神経線維腫症 1 型診療. 第 14 回日本レックリングハウゼン病学会。2023 年 2 月 13 日. 名古屋

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

整形外科疾患を有する神経線維腫症 1 型患者のQOL調査

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

整形外科疾患を有する神経線維腫症 1 型患者の QOL 調査を行った。症例は男 9 例、女 7 例の計 16 例であり、調査時年齢は 7～70 歳、平均 40 歳であった。治療対象は、骨病変が 13 例で、脊柱変形が 8 例、下腿偽関節（彎曲）が 3 例、変形性肩関節症が 2 例であり、ほかの 3 例は多発性の軟部腫瘍、指腱鞘炎、肘部管症候群がそれぞれ 1 例であった。QOL 調査は Short Form 36 (SF36) を用い、8 項目の下位尺度の国民標準値に基づいたスコアリング得点と 3 コンポーネントのサマリースコアを算出した。その結果、すべての下位尺度で国民平均値より低値で、3 つのコンポーネントでは、社会的側面はほぼ平均値であったが、身体的側面と精神的側面では国民平均より低値を示した。脊柱変形の 8 例では、とくに身体的側面は著明に低値を示した。本疾患に伴う骨病変が身体的側面における QOL に及ぼす影響が大きいと考えられた。

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、近傍の腫瘍の存在に伴う関節病変や骨質低下に伴う病的骨折もしばしば経験する。脊柱変形は体幹バランス、肺活量、疼痛、神経症状、下腿偽関節は支持性、下肢長差、歩容、さらに関節病変は関節安定性、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。著者は、昨年まで、SF36¹⁾ を用いて、骨病変を有する患者の QOL を調査したところ、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。また、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。今回は、他の整形外科対象疾患を含め、同様に QOL を調査した。

B. 研究方法

症例は NF1 の男 9 例、女 7 例の計 16 例であり、調査時年齢は 7～70 歳、平均 40 歳であった。治療対象は、骨病変が 13 例で、脊柱変形が 8 例、下腿偽関節（彎曲）が 3 例、変形性肩関節症が 2 例であり、脊柱変形の 8 例中 6 例に手術が行われ、うち 1 例は多数回にわたり行われていた。また、変形性肩関節症の 1 例には人工肩関節置換術が行われた。ほかの 3 例は多発性の軟部腫瘍、指腱鞘炎、肘部管症候群がそれぞれ 1 例であった。QOL 調査は Short-Form 36-Item Health Survey (SF36) を用いた質問票に記入後、8 項目の下位尺

度（身体機能、日常役割機能（身体）、身体の痛み、全体的健康感、活力、社会生活機能、日常役割機能（精神）、心の健康）、さらに、3 つのコンポーネントサマリー（身体的側面、精神的側面、社会的側面）につき、国民標準値に基づいたスコアリング得点を算出した。

なお、本研究はヘルシンキ宣言に則り、十分な倫理的配慮のもと施行した。

C. 研究結果

16 例における 8 つの下位尺度の平均点は、身体機能：43.0 点、日常役割機能（身体）：45.7 点、身体の痛み：42.4 点、全体的健康感：43.6 点、活力：48.5 点、社会生活機能：48.6 点、日常役割機能（精神）：46.3 点、心の健康：49.0 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：40.5 点、精神的側面：48.7 点、社会的側面：50.6 点であった。脊柱変形の 8 例についてみてみると、コンポーネントサマリーの平均点は、身体的側面：36.8 点、精神的側面：51.0 点、社会的側面：54.4 点であり、身体的側面と精神的側面、社会的側面の間に大きな乖離があった。

D. 考察

NF1 患者の QOL に関して、Saltik ら、Page らは、いずれも 18 歳以下を対象とした NF1 患者の QOL 調査を行い、整形外科疾患を有する患者の QOL は低いとした^{2,3)}。一方、Crawford らによる SF36 を用いた成人 NF1 患者 114 名の QOL 調査では、8

つの下位尺度では、いずれの項目においても国民平均値以上であったとしている⁴⁾。しかし、対象の中に骨病変を有しているかなどは不明である。今回、16例の整形外科の治療対象疾患を有する患者のQOL調査をSF36を用いて行ったところ、全体の平均点をみると、8つの下位尺度では標準偏差を超える項目はなかったが、全ての項目において平均値未満であった。さらに、3つのコンポーネントサマリーでは、身体的側面と精神的側面が平均点より低値を示したが、社会的側面では平均値とほぼ同等であった。このうち、脊柱変形の8例についてみてみると、コンポーネントサマリーの平均点は、身体的側面で標準偏差を超えて低値であった。これは、脊柱変形では、バランス不良、術後も進行する椎体の scalloping などの変形や合併する腫瘍に伴う疼痛などが大きく影響しているものと推察した。

今後は、症例数を増やし、骨病変の相違による差、重症度との相関、手術前、後のQOL変化などについて検討する必要がある。

E. 結論

整形外科治療対象疾患を有するNF1患者16例のSF36を用いたQOLは、8つの下位尺度では、全ての項目において平均値未満であり、とくに、脊柱変形を有する患者では、身体的側面で著明に低値であり、本疾患に伴う骨病変は手術を行っても身体的QOLに与える影響が大きいと考えられた。

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) Saltik S, Basgl ŞS. Quality of life in children with neurofibromatosis type 1, Based on their mothers' reports. Turkish J Psychiat. 2013.
- 3) 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.
- 4) Crawford H, et al. Development and preliminary evaluation of the Neurofibromatosis Type 1 Adult Quality of Life (NF1-AdQoL) questionnaire. Clinical and Experimental Dermatology 47, 2022.

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3報）

研究分担者 今福信一 福岡大学医学部皮膚科

研究要旨

びまん性神経線維腫（以下、DNF）は神経線維腫症1型（以下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、時に腫瘍内に悪性末梢神経鞘腫を併発したり、外傷による大量の腫瘍内出血のリスクがあり生活の質を低下させる。近年、MEK阻害薬が保険承認されたが、その効果は限定的とされ、治療の主体は依然、外科的切除である。しかしながら腫瘍の性質上、他の良性腫瘍と比べ、術中の出血量が、非常に多く切除は困難である。この出血に対して、電気メス以外の超音波凝固切開装置や血管シーリングシステムの使用で軽減できるとする報告もあるが、現在まで詳細は明らかにされていない。今回、DNFに対して外科的切除を行なった31例を対象に後向きに患者集積研究を行なった。主に使用していた止血器具は3種で、電気メス(A)、超音波凝固切開装置(B)と血管シーリングシステム(C)であった。出血量と腫瘍重量の関係を、A群とB+C群で回帰直線で比較したが、傾きに有意な差はなかった。しかしながらC群のみを観察すると、傾きは小さかった。C群は症例数が少なかったが、血管シーリングシステムに関してはDNF手術に対して出血量を減らす有用なデバイスである可能性が示された。

A. 研究目的

びまん性神経線維腫（以下、DNF）は神経線維腫症1型（以下NF1）患者のおよそ10%程度に生じる良性腫瘍で、整容面や腫瘍増大に伴う疼痛、機能障害のため生活の質を低下させる。時に腫瘍内に悪性末梢神経鞘腫を併発したり、外傷による腫瘍内出血、血腫形成、組織壊死のリスクもある。近年、MEK阻害薬が治療薬として保険承認されたが、承認前の臨床試験では完全に腫瘍が消失した報告はなく、依然として治療の主体は外科的切除と考える。しかしながら腫瘍の性質上、術中の出血量が、他の良性腫瘍と比べ非常に多いことが知られている。超音波凝固切開装置や血管シーリングシステムなどの使用で術中の出血量を軽減できると報告されるが、現在まで詳細は明らかにされていない。本研究では、DNF切除において、これらの止血器具が有用であるかを検討する。

B. 研究方法

2005年～2020年7月までに3施設2診療科(福

岡大、鳥取大、京都大学の皮膚科、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った。切除後に腫瘍重量と出血量が測定されていた症例を抽出し、使用した止血器具と出血量の相関について検討する。統計解析：出血量と腫瘍重量に対して層別散布図を作成し、それぞれの止血器具ごとに回帰直線を作成し、傾きを求めた。

倫理的配慮：本研究の遂行にあたり、各施設における倫理審査委員会の承認を得た。

C. 研究結果

- ・解析対象は31例であった。
- ・主に使用していた止血器具は3種で、電気メス(A)、超音波凝固切開装置(B)と血管シーリングシステム(C)であった。A群(18例)とB+C群(13例)の2群でその回帰直線を求めると、その傾きは0.71と1.83であり明らかに後者の群の傾きが強く、B+C群の方が腫瘍重量に対して出血量が多い結果であった。しかしながらC群のみ(3例)

で観察すると、傾きは-0.23 と小さかった。

D. 考察

今回の研究ではA、B、Cの各群で切除した腫瘍重量の平均値が異なり、単純比較は困難であったが、血管シーリングシステムに関してはDNF手術に対して出血量を減らす有用なデバイスである可能性が示された。

E. 結論

症例数は少なかったが、血管シーリングシステム(c群)では回帰曲線の傾きが非常に小さく、DNF切除に有用である可能性が示された。今後、症例数を増やしてさらに検討を行いたい。

F. 健康危険情報

特記すべき事項はなし

G. 研究発表

令和4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」 研究班 班会議 2022年11月25日

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
予定なし
2. 実用新案登録
なし

神経線維腫症1型患者（NF1）及びNF1疑い患者に対する遺伝子検査（exome解析）の有用性と検査の限界について

研究分担者 今福信一 福岡大学医学部皮膚科

研究要旨

レックリングハウゼン病（以下、NF1）は、17番染色体に位置する*NFI*遺伝子を責任遺伝子とする遺伝性神経皮膚症候群である。本邦においては、NF1に対する遺伝子検査は保険適用がなく、積極的に施行されてこなかった。しかしながら2021年に海外で改定されたNF1の診断基準には、*NFI*遺伝子の病的バリエントの項目が追加され、今後、本邦においても遺伝子検査は重要な意義を持つと考える。本研究では、神経線維腫の発現が未だみられていないがカフェオレ斑（もしくはカフェオレ斑様の色素斑）の観察される症例群とNF1を疑わない対照群に遺伝子検査（exome解析）を行い、検査の有用性と限界について検討を行なった。臨床的にNF1を強く疑う群でのNF1遺伝子のバリエント同定率は20/30例（66.7%）であり、臨床的にNF1を疑わない群では、2/38例にNF1遺伝子のバリエントが見られたが2例ともに病的意義があるかは不明であった。臨床的にNF1を強く疑ったが検査で検出されなかった症例の中には、exome解析で検出できなかったスプライシング異常なども推測された。

A. 研究目的

レックリングハウゼン病（以下、NF1）は、17番染色体に位置する*NFI*遺伝子を責任遺伝子とする遺伝性神経皮膚症候群である。本邦においては、NF1に対する遺伝子検査は保険適用がなく、これまで積極的に施行されてこなかった。しかしながら2021年に海外で改定されたNF1の診断基準には、*NFI*遺伝子の病的バリエントの項目が追加され、今後、本邦においても遺伝子検査は重要な意義を持つと考える。本研究では、神経線維腫の発現が未だみられていない症例を対象に遺伝子検査（exome解析）を行い、検査の有用性と限界について明らかにする

B. 研究方法

- ・2021年3月以降に当院を受診した、色素斑がありNF1が疑われた患者とその一親等内の家族を対象とした。
- ・色素斑を有しNF1疑いとして受診した症例のうち、臨床的にNF1の診断基準を満たす症例および小児例で診断基準は満たさないもののNF1を強く疑った症例をClinical NF1群、臨床的にNF1をあまり疑わなかった症例をPigmented macule群

と分類した。

- ・NF1以外の遺伝性皮膚疾患を疑った症例群を対象とし、control群とした。
- ・書面による同意を得た後、血液サンプルからDNA情報を取得し、次世代シーエンサーを用いて全エクソン配列を決定した。
- ・NF1遺伝子、SPRED1遺伝子、その他のカフェオレ斑や色素斑の原因として知られる遺伝子についてバリエントを検索した。

倫理的配慮：本研究の遂行にあたり、当施設の倫理審査委員会の承認を得た（承認番号 U21-02-009）。

C. 研究結果

Clinical NF群（以下CN群）は30家系の33例（中央値10歳）で、Pigmented macule群（以下PM群）は12例（中央値15歳）、control群は38例（中央値48歳）であった。CN群の20/30例（66.7%）で*NFI*にバリエントを検出した。また1/30例でSPRED1を検出し、病的意義は不明であったが、1/30例で*MLHI*を検出した。PM群、Control群では、それぞれ2例で*NFI*のバリエントが見られ、PM群では1例が病的意義のあるframe shiftであ

ったが、もう1例は **uncertain significant** であった。
Control 群においては1例は **uncertain significant** で
もう1例は **Benign** という結果であった。

D. 考察

CN 群の同定率は 66.7%にとどまった。1例は SPRED1 変異があり、レジウス症候群が強く疑われたが、残りの9例の中には、全エクソーム解析では明らかにできなかったスプライシング異常などが含まれていると考えた。また臨床的に NF1 を疑わない症例では、病的意義のある NF1 のバリエーションが見つからなかったが、臨床的に NF1 かどうか判断できない症例では、病的意義のある NF1 のバリエーションが見つかった。

E. 結論

本研究における Exome 解析を用いた NF1 のバリエーションの同定率は 66.7%であった。しかしながら検査で検出されなかった症例の一部は、NF1 と診断される。今後、バリエーション陰性の症例に対して有効なより詳細なゲノム検査により病原性変異の同定方法を探索する予定である。

F. 健康危険情報

特記すべき事項はなし

G. 研究発表

筒井 ゆき、古賀 文二、今福 信一「レックリングハウゼン病症例の診断を目的とした全エクソーム解析の検討」、第14回日本レックリングハウゼン学会 2023年2月12日@名古屋大学医学部附属病院

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
予定なし
2. 実用新案登録
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8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。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、5症例の登録を行った。

令和5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臨床経過をアップデートし論文化を目指す予定である。

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』に関する研究

研究分担者 原 政人 愛知医科大学病院脊椎脊髄センター教授

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、全国の大学、国立病院、公立病院、一般病院グループ病棟の皮膚科、整形外科、形成外科、脳神経外科に対しNF2の治療実態を把握するためのアンケートを行った。その結果をまとめ、学会、講演会などで報告した。神経鞘腫の診断、外科治療において場類似点が多かったが、術前診断として生検術が約2割の施設で行われていた。生検による合併症の報告があるため、生検による合併症についても調査をする予定である。医師に対して最適の治療を提示するために、商業誌において「脊髄・末梢神経鞘腫瘍のすべて」という特集を組み、発刊する予定となっている。

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』を目的とした。

B. 研究方法

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棟の皮膚科、整形外科、形成外科、脳神経外科にアンケート用紙を送付。その結果を取りまとめた。

（倫理面への配慮）

アンケート内容には、患者の個人情報含まれないように配慮した。

C. 研究結果

1. 腫瘍の性状（組織型）、neurofibroma、schwannoma (NF2)、schwannoma (schwanomatosis)により手術をする科が異なる傾向にあった。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。

(2) 診療科

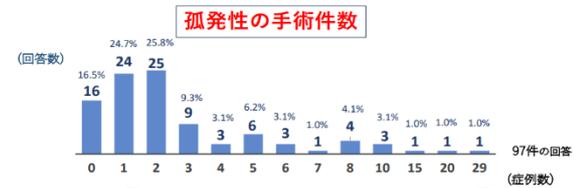


回答数	整形外科	脳神経外科	皮膚科	その他	合計
公立・公的・社会保険関係法人の病院	87	59	54	16	216
グループ病院	35	19	16	4	74
国立病院	13	9	7	-	29
合計	135	87	77	20	319

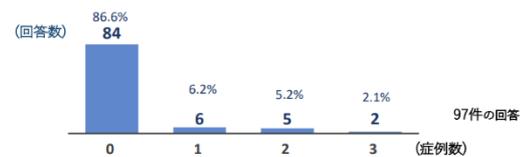
末梢神経の神経鞘腫の手術加療は、聴神経腫瘍のNF2患者で関与することが多い脳神経外科医によって多くされているものと考えていたが、整形外科医が多く手術をしている実態が判

明した。

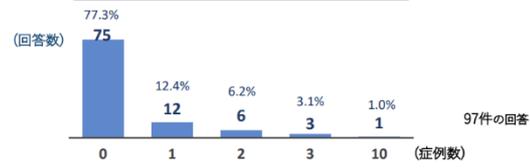
孤発例が72診療科、624例と圧倒的に多く、schwanomatosisが37診療科、84例、NF2が最も少なく、16診療科、31例であった。



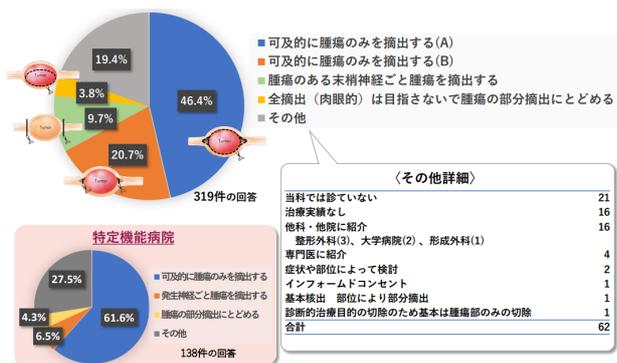
神経線維腫症2型 (NF2) の手術件数



Schwannomatosisの手術件数 (聴神経鞘腫がないもの)



生検術を行っている施設は約2割であった。今回の調査では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が検討されていないため、解析が必要である。



摘出方法においては、可及的に腫瘍のみを摘出が71%で、発生神経ごとの摘出が8%で、部分摘出が5%であった。神経合併症をきたさない努力が十分になされている施設が多いものの、合併症をきたしうる手術方法を選択している施設もみられた。

D. 考察

多くの施設において、解剖学的事情を考慮して手術がなされているようではあったが、一部ではそうでもない施設が存在している。神経合併症は大きな問題を孕んでおり、可能な限り合併症をきたさない努力が必要である。

末梢神経の神経鞘腫は良性であり、1本の有髄神経線維の神経鞘から発生した腫瘍である。したがって、腫瘍のみをうまく摘出できれば、その外側に神経内膜に包まれた有髄・無髄神経線維、栄養血管が残り、神経束としてもほぼそのままの状態で機能が温存されるはずである。腫瘍が大きくなっている場合でも、強い圧迫により神経束自体がすでに機能していない可能性も高いため、全摘出による機能障害は決して多くはないと考えられる。

生検術においても合併症をきたすことは報告されており、今後生検による合併症調査も行っていく予定である。

E. 結論

神経鞘腫の手術においては、解剖を十分理解したうえで行うことの重要性を強調したい。今後も、学会、研究会、講演会での啓蒙に努め、論文投稿、読者の多い商業誌（脊髄ジャーナル）において、神経鞘腫の特集を組み、普及に努めていく。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

原 政人、青山正寛、山本優. 末梢神経鞘腫の手術. 脳神経外科 47:1223-29, 2019

原 政人, 神経外科医として末梢神経にまで守備

範囲を広げる意味. 脊髄外科 36(1): 5-11, 2022

2. 学会発表

原 政人. 末梢神経絞扼障害と末梢神経の神経鞘腫. 愛知ハンズオンワークショップ 2022. 7. 17 (愛知) (教育講演: 全国)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

なし

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5年3月末現在適格例62例の登録を行ない、当初の予定組み入れ数を達成、プロトコール治療・経過観察期間を終了した。さらに、聴覚再建に関するアンケート調査を全国の866脳神経外科施設で実施、382施設から回答を得た。人工聴覚器はその中で約2%の施設で39例にとどまる。治療指針の策定とともに、センター化・集約化が望まれる。

A. 研究目的

神経線維腫症 II 型（NF2）の多くで両側の聴神経腫瘍が発生し、このために聴力の障害・喪失を来すが、現在これに対する有効な治療法が確立されておらず、大きな課題となっている。本プロジェクトにおいては、NF2 の聴神経腫瘍に対してベバシズマブ治療の医師主導治験を実施し、聴力喪失に至っていない聴力障害に対して、有効性を含めた聴力プロフィールについて検討する。一方ですでに聴力喪失した例については、人工内耳（CI）・聴性脳幹インプラント（ABI）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。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、集計・解析を行なった。

（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。2023 年 3 月 31 日現在、プロトコール治療ならびに経過観察期間をすべて終了し、現在最終解析作業を実施している。②最終的に 382 施設から回答あり。ABI 実施 8 施設 22 例、CI7 施設 17 例

にとどまることがわかった。耳鼻科医との院内の協力関係については、「ある」が 63.4%であった。

D. 考察

NF2 症例に対してベバシズマブの聴力改善効果を評価する本研究は世界的にみても最大規模の臨床試験であり、貴重な聴覚データが得られることが期待される。さらに、本邦全体で実施された人工聴覚器による聴覚再建はわずか 2%と少数の施設で、少数例に実施されているにすぎないという現状が浮き彫りになった。アンケート結果を踏まえ、今後の方向性としてセンター化、集約化の方向が有力である。

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

なし

2. 学会発表

藤井正純、齋藤清他、神経線維腫症 2 型の聴神経腫瘍に対する次世代治療開発、日本脳神経外科学会第 81 回学術総会、2022 年 9 月 28 日、横浜

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

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

結節性硬化症は神経と皮膚にとどまらず、全身の諸臓器に及ぶ疾患である。また患者の一生にわたり病変・症状が年齢依存性に変容する。このため成人期における症状の経過、フォローアップと管理についての知識と見通しを得て、成人期移行のための体制を築く必要がある。近年、これらに関連する研究成果が国内外で蓄積されてきたのでレビューし、成人期移行の体制の強化に繋げるため、考察を加えた。

A. 研究目的

結節性硬化症 (tuberous sclerosis complex, 以下 TSC) の生命予後は概して良く、患者の大多数は成人期に達する。TSC の病変や症状が多臓器にわたり、患者により多様であり、年齢依存性に変化すること、多くの患者に知的障害や自閉症があることは、成人期移行ないし小児診療科から成人診療科への転科には不利な条件である。その一方、2010年代に mTOR 阻害薬を用いた分子標的薬が国内外の TSC 診療に導入され、普及した。これを契機に TSC ボードなど、TSC 診療システムが大きく変革、進歩してきた。TSC の成人期の臨床経過や移行に関わる研究発表も近年、漸く増えてきた。

このような背景を踏まえ、今年度の研究では、TSC の生涯にわたる全人的な診療の向上に資するため、TSC の成人期の診療に関する最新のデータを収集して整理した。

B. 研究方法

過去 20 年間の(1)TSC の成人期における死亡、(2)TSC の成人期における各症状の経過、(3)TSC の成人期移行に関する見解、(4)TSC の経過観察・管理に関する推奨についての国内外の文献を PubMed、医学中央雑誌で検索し、得られた文献を review 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/D. 研究結果と考察

1. 成人期に出現～増悪する腫瘍と性差

成人期に出現ないし増悪しやすい病変の代表は、肺のリンパ脈管筋腫症 (lymphangioloio-

-myomatosis, 以下 LAM) と腎臓の血管筋脂肪腫 (angiomyolipoma) である。肺 LAM の合併率は女性が男性より圧倒的に高い。腎 AML は男女ともに高率に合併するがその頻度は女性でより高い (Rakowski SK, et al: Kidney Int 70: 1777-1782, 2006)。どちらも女性の妊娠可能な年齢において成長速度が早く、その前後では遅い。妊娠したり、避妊などの目的で女性ホルモンを投与されたりすると、腫瘍の成長が加速してしまう。

2. 生命予後 (死亡)

TSC の死亡統計の研究は少ない。かつて (1991 年) の米国の研究では死因の第一位は腎疾患 (その多くは AML)、第二位は脳や肺の腫瘍であった。重度知的障害患者では、てんかん重積状態や気管支肺炎が主要な死因だった (Shepherd CW, et al: Mayo Clin Proc 66: 792-796, 1991)。近年の欧米の研究では、時代と共に腎疾患による死は減少している。その一方、抗てんかん薬の多剤治療を受けていた患者の突然死 (sudden unexpected death in epilepsy, 以下 SUDEP) が多く報告されるようになった (Amin S, et al: Dev Med Child Neurol 59: 612-617, 2017; Parthasarathy S et al: Epilepsy Behav 121(Pt A): 108032, 2021)。この 30 年間における TSC の死亡の変化は、TSC に伴う腫瘍の診療の進歩と SUDEP の概念の普及の両方を反映していると考えられる。

3. てんかん

TSC に伴うてんかんの発症は小児期が多いが、成人期もたまにある。小児期に発症したてんかん発作が一生続く例も多いが、若年成人期までに発作消失する例も 3 分の 1 ほどある。薬剤抵抗性のてんかんを有する成人患者では、精神疾患の合併が多く、その対応も必要となる (Vignoli A, et al: Acta Neurol Scand 144: 29-40, 2021)。

4. TSC 関連神経・精神障害 (TSC-associated neuropsychiatric disorder, 以下 TAND)

TSC 患者が成人期に入ると、学校(多くは高校)を卒業し、教育の支援を受けられなくなる。知的障害が重度な患者は社会生活や福祉施設への不適応を起こしやすい。知的障害が軽度な患者でも、行動上の問題(攻撃、癩癩、自傷、睡眠障害など)や精神的な問題(不安、うつなど)が発生ないし増悪しやすい。こうした患者を精神科の治療や精神保健のシステムにつなげることが、重要にして困難な課題である(Peron A, et al: Am J Med Genet 178C: 355-364, 2018)。

5. 脳腫瘍

従来、上衣下巨細胞性星細胞腫(subependymal giant cell astrocytoma, 以下 SEGA)が 25 歳を過ぎて新たに発生することは無いと、ただし 25 歳までに既に発生した SEGA が成人期に入って増大することはあり得るとされてきた。近年行われた SEGA の国際的な調査によると、成人期に SEGA が発生する例も、少ないながらもある。そのほとんどは TSC2 変異を有していたという(Jansen AC, et al: Front Neurol 10: 821, 2019)。ただし稀な事象に過ぎないので、「年齢が 25 歳に達するまで、1~3 年間隔で定期的に頭部 MRI を撮像する」という SEGA スクリーニングの指針(Northrup H, et al: Pediatr Neurol 123: 50-66, 2021)の変更には、当面は至らない。

6. 皮膚腫瘍

顔面血管線維腫(facial angiofibromas, 以下 FA)、シャグリンパッチ、爪線維腫などの増大は思春期に最も急速であるが、成人期に入っても続く FA は若年者では血管にとみ、赤く軟かく易出血性であるが、年齢が増すと細胞成分や結合組織が増加し、硬く正常皮膚色に近くなる。軽症者では 50 歳以降、縮小する例もあるという(金田眞理: 結節性硬化症の診断と治療最前線, 2016, pp.110-117)。FA の治療は、従来は高度の顔面血管線維腫に対するレーザーアブレーションや切除、植皮が主であった。現在は FA が軽度のうちに mTOR 阻害薬シロリムスの外用を開始するのが第一選択である。成人における効果は小児ほど迅速、顕著ではないが、それでも十分である。副作用は軽度にとどまる。

7. 肺腫瘍

肺 LAM は女性患者の約半数に発生し、妊娠可能年齢を通じて進行ないし増悪する。TSC の成人女性に対しては禁煙、エストロゲン製剤の不使用や妊娠による増悪の危険性を説明、指導する。発症前スクリーニングとして低線量の胸部 CT を 5~7 年間隔で、閉経まで行う。LAM を疑う所見が出現してきたら、高分解能 CT や肺機能検査を行う(Northrup H, et al: Pediatr Neurol 123:

50-66, 2021)。検査結果と患者の年齢から予想される自然歴にもとづいて治療を開始する。治療の中身は mTOR 阻害薬シロリムスの内服である。補助的に気管支拡張薬などの薬物療法や酸素療法を用いる。気胸の治療、再発予防手術(全肺胸膜カバーリング術など)も症例によって必要となる(西野宏一ら: 結節性硬化症の診断と治療最前線, 2016, pp.79-85)。

TSC の肺では LAM とは別に、MMPH(multiple micronodular pneumocyte hyperplasia)が男女とも生じ得る。前癌状態だが、通常は治療を要さない。粟粒結核、肺癌や転移性肺腫瘍との鑑別が問題となる。

8. 腎腫瘍

腎 AML は TSC 患者の 60~80%に発生する。両側の腎臓に多発する。多くの場合、小児期に発生し、思春期に増大が加速、成人期に入ってさらに増大する。性差は大きくはないが、頻度が女性でやや高い。妊娠中に増大が加速しやすい。

画像検査(腹部 MRI または超音波)による腎 AML モニタリングを小児期~成人期、1~3 年間隔で行う。腎 AML の存在が判明したら、その間隔をより短くする(Northrup H, et al: Pediatr Neurol 123: 50-66, 2021; 波多野孝史: 結節性硬化症の診断と治療最前線, 2016, pp.90-96)。

径が 3~4 cm 以上と大きい、あるいは動脈瘤を伴う AML の存在が検知されたら、治療の開始を考慮する。治療の第一選択は mTOR 阻害薬エベロリムス内服による化学療法である。選択的な経動脈的塞栓術(transarterial embolization, 以下 TAE)は合併症(急性期には疼痛と発熱、慢性期には腎機能低下)が多いため、第二選択の治療である。一方、腎 AML 破裂による突然の大出血では、緊急 TAE が第一選択となる。

9. TSC ボード

TSC では病変・症状が全身の諸臓器に及び、患者の一生にわたり変容する。シームレスな診療には、複数の診療科、複数の職種が構成する診療チームが最善の体制である。TSC ボードの必要性の所以である。

2022 年現在、既に国内外で多種多様なチームが立ち上げられ、診療とケアの充実に実績を挙げている。問題点として、チームの活動に対する診療報酬が無い。ボードの中心人物にかかる負荷が大きい。中心人物が異動や退職で医療機関を去ると、しばしばチームが存続し得なくなる(Peron A, et al: Am J Med Genet 178C: 355-364, 2018; Fujimoto A, et al: Sci Rep 8:16747, 2018)。

E. 結論

TSC の成人期には腎臓と肺の腫瘍が出現ないし増大しやすい。特に女性患者のフォローアップと管理・診療では、妊娠や女性ホルモンの影響(腫

瘍の成長を加速すること)を考慮する必要がある。

TSC の成人期には TAND が表面化ないし増悪しやすい。行動上の問題や精神的な問題を抱えた患者を精神科治療や精神保健システムに繋げることが課題である。

TSC の成人期移行は、多くの診療科からなる診療チーム (TSC ボードなど) で進める。TSC ボードは優れたシステムであり成果を挙げているが、運営や持続可能性に問題を抱えている。

F. 研究発表

1. 論文発表

Kashii H, Kasai S, Sato A, Hagino Y, Nishito Y, Kobayashi T, Hino O, Mizuguchi M, Ikeda K. Tsc2 mutation rather than Tsc1 mutation dominantly causes a social deficit in a mouse model of tuberous sclerosis complex. *Hum Genomics*. 2023;17(1): 4. doi: 10.1186/s40246-023-00450-2.

尾方克久, 望月葉子, 齊藤利雄, 崎山快夫, 水口雅, 久保田雅也, 三牧正和, 奥野龍禎, 池田昭夫, 小森哲夫, 米山明, 望月秀樹, 日本神経学会小児-成人移行医療対策特別委員会. 神経系疾患を対象とする小児-成人移行医療についての展望: 現状と課題. *臨床神経*, 2022; 62(4): 261-266. doi: 10.5692/clinicalneurolog.cn-001676.

水口雅. [成人期における主な小児期発症疾患の病態・管理: 神経・筋疾患] 結節性硬化症. *小児内科* 2022; 54(9): 1568-1572.

水口雅. [神経疾患] 結節性硬化症. 「小児内科」「小児外科」編集委員会 (編), 小児疾患診療のための病態生理 3, 改訂第 6 版, 東京医学社, 東京, 2022, pp. 281-286.

2. 学会発表

安西真衣, 八鍬瑛子, 大澤麻記, 水口雅. 親子リハビリテーション入園における COPM を用いた評価. 第 64 回日本小児神経学会学術集会, 高崎, 2022 年 6 月 2~5 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

シロリムスのミクログリアの極性転換を介した てんかんTANDの発症機序解明に関する研究

研究分担者 金田眞理 熊谷牧子
大阪大学大学院 医学系研究科

研究要旨

結節性硬化症(TSC)のてんかんやTANDはmTORC1阻害剤であるシロリムスの投与により軽快治癒するが、その機序は不明である。今回我々はてんかん、TAND、を発症しシロリムスの投与でこれらの症状が軽快治癒するTSC2モデルマウスを用いて、TSCのてんかんやTANDにおける、ミクログリアの役割を検討した。その結果、TSCのモデルマウスの脳ではミクログリアがM1よりの極性を示しており、シロリムスを投与することによりミクログリアがM2よりの極性に変化することが明らかになった。このミクログリアの極性の変化がTSCのてんかんや、TANDの症状発現やシロリムスによる症状の軽快や治癒を起こす機序の1つであると考えられた。

A. 研究目的

TSC1, TSC2 遺伝子の異常の結果それぞれの遺伝子産物ハマルチン、チュベリンに異常をきたし、下流のmTORC1（メカニスティックターゲットオブラパマイシンコンプレックス1）が恒常的に活性化する為におこる結節性硬化症(TSC)のてんかんやTAND（TSC associated neuropsychiatric disorders）はmTORC1阻害剤であるシロリムスの投与により軽快治癒するが、その機序は不明である。ところで、アルツハイマー病(AL)やパーキンソン病(PS)、筋萎縮性側索硬化症(AML)などの神経変性疾患や炎症性疾患ではミクログリアがその病態に重要な役割を果たしていることが知られている。最近ではてんかんにおいてもミクログリアの関与が報告されてきている。そこで、TSCのてんかんやTANDの発症機序にもミクログリアが関係していると考え、てんかん、TAND、を発症しシロリムスの投与でこれらが軽快するコンディショナルなTSC2モデルマウスを用いて、TSCすなわちmTORC1の恒常的な活性化で起こるてんかんやTANDの発症における、ミクログリアの役割を検討し、ひいてはmTORC1阻害剤であるシロリムスのてんかん抑制におけるミクログリアの作用機序の解明を目指すことにした。

B. 研究方法

Cre-Loxp システムを用いて、MITF 特異的にTSC2 遺伝子をノックアウトしたMitf-Cre, Tsc2 floxed/floxed マウスを作製した。本マウスは通常生後5週あたりで、てんかんやTANDを発症し、9週頃にはてんかんの重責発作

で死亡する。しかしながらてんかん発症直後からシロリムスの投与を行うと、4日ほどで有意にてんかん発作が消失する。そこでてんかん発作が出現する生後5週目から1週間シロリムスとプラセボを1日1回腹腔内に投与し、てんかん発作の消失しているグループとプラセボ投与によりてんかん発作が起こっているマウスについて、てんかん発作の回数測定や、open field test や 8 arm radial maze test などにてんかんやTANDの程度を検討後、生後6週の脳を採取し、Creの発現が最も高い嗅球より細胞を集めてflow cytometryでミクログリアの分画を採取し、M1, M2のマーカーを用いてそれぞれの分画の細胞の割合を比較検討した。さらに、シロリムスもしくはプラセボ投与のてんかんモデルマウスの脳のサンプルを作製し、組織学的に形態を調べるとともに、様々なサイトカインの発現を免疫組織科学的に検討した。

（倫理面への配慮）

動物実験は、大学や施設の倫理委員会で承認を得て施行した。

C. 研究結果

X-gal 染色による Mitf cre 発現部位の確認：
X-gal 染色による Mitf cre 発現部位の確認を行ったところ、嗅球、海馬、梨状皮質、糸球体層では有意に Mitf cre の発現増加が認められたが、大脳皮質ではコントロールと差が認められなかった。

TSC2 モデルマウスの嗅球におけるミクログリ

アのシロリムス 投与前後の変化

そこで *Mitf cre* 発現が最も高く認められた嗅球におけるミクログリアの変化を調べた。コントロールマウスも cK0 マウスも形態学的には大きな変化は認められなかったが、シロリムス投与により cK0 マウスのミクログリアが増大し、突起が伸長した。ついで、ミクログリアの発現マーカーについて検討した。IL-6、FcγRIIb、IL-1b の発現は cK0 マウスで有意に高く、IL-10 の発現は cK0 Cont マウスで違いがなかった。一方、Arg1、CD206 の発現は cK0 マウスで低い傾向にあり、モデルマウスのミクログリアは M1 よりの性状を示すと考えられた。一方これらのマウスにシロリムスを投与すると、IL-10、Arg1、IL10、CD206 の発現は cK0 マウスでは有意に上昇するが、コントロールマウスでは変化がなかった。IL-6 の発現はシロリムス投与で変化しなかった。IL-1b、FcγRIIb はシロリムス投与で下降する傾向があった。

cK0 マウスではコントロールマウスに比して、M1 型のミクログリアが有意に増加しており、シロリムス投与により、コントロールマウスでは変化を認められないが、cK0 マウスでは中間型、M1 型のミクログリアが減少し、M2 型のミクログリアの数が増加していることがわかった。さらにミクログリアを様々なマーカーで染色しその特徴を調べたところ、cK0 マウスでは P2Y12 レセプターの発現が低いシロリムス投与で有意に上昇した。また、cK0 マウスでは A2a レセプターの発現が高いシロリムス投与で有意に低下した。さらに、cK0 マウスではシロリムス投与で NTPDase2 の発現が有意に増加した。cK0 マウスではシロリムス投与で、ATP、ADP、ATP/ADP 比が有意に増加することもわかった。

D. 考察

TSC モデルマウスの嗅球のミクログリアの形態と遺伝子発現を表 1 にまとめた。cK0 マウスでコントロールマウスと比較して、Arg1 IL-10、CD206 などの M2 ミクログリアのマーカーや purinergic receptor の P2Y12、Adenocine receptor の A1 が減少しており、それらはシロリムスを投与することによって増加する。一方 IL-6、IL-1b、FcγRIIb、などの M1 マーカーや purinergic レセプターの P2X7 や Adenocine receptor の A2a は増加しており、これらはシロリムス投与で減少する。形態学的に cK0 マウスとコントロールマウスで大きな違いは認められなかったが cK0 マウスにシロリムスを投与することによって、細胞が大きくなり、突起が伸長した。以上より、TSC2cK0 マウスの嗅球のミクログリアは M1 よりの極性を示しており、シロリムスを投与することによりミクログリアが M2 よりの極性に変化すると考えられた。(図 2)

E. 結論

TSC2K0 マウスの嗅球のミクログリアでは M1 よりの極性を示しており、シロリムスを投与することによりミクログリアが M2 よりの極性に変化する。M1 よりのミクログリアがシナップスにおける神経細胞を刺激し、てんかんや TAND をおこしてくるがシロリムス投与によりミクログリアが M2 型に変化することにより神経細胞の興奮を抑制することによって、てんかんや TAND などの症状が抑えられると考えられた。以上より、結節性硬化症の中核神経症状はこのミクログリアの極性の変化によって生じ、シロリムス投与によりこの極性が正常に戻ることに、症状が軽快治癒すると考えられる。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

① Wei-Ning Wang, Hanako Koguchi-Yoshioka, Keisuke Nimura, Atsushi Tanemura, Rei Watanabe, Manabu Fujimoto, and Mari Wataya-Kaneda* *Distinct transcriptional profiles in the different phenotypes of neurofibroma from the same neurofibromatosis 1 subject* Journal of Investigative Dermatology in press

② Makiko Koike-Kumagai, Mari Wataya-Kaneda* *Neuroinflammation and Microglial Polarity: Sirolimus Shifts Microglial Polarity to M2 phenotype in a Mouse Model of Tuberous Sclerosis Complex* J Exp Neurol. 2022;3(3):63-70.

③ Mari Wataya-Kaneda, M.D., Ph.D.*, Yoshiyuki Watanabe, M.D., Ph.D., Ayumi Nakamura, BPharm, Kouji Yamamoto, Ph.D., Kiyoshi Okada, M.D., Ph.D., Shinichiro Maeda, Ph.D., Keisuke Nimura, Ph.D., Kotaro Saga, Ph.D., and Ichiro Katayama, M.D., Ph.D. *Pilot Study for the Treatment of Cutaneous Neurofibromas in Neurofibromatosis Type 1 Patients Using Topical Sirolimus Gel* J Am Acad Dermatol. 2022 Nov 2:S0190-9622(22)02808-0.

④ Patricia E. Dill, MD1*, Didier Bessis, MD, PhD, Beatrice Guidi, MD, Smail Hadj-Rabia, MD, Peter Itin, MD, Mary Kay Koenig, MD, Ester Moreno-Artero, MD, Tobias E. Erlanger, PhD, Marco Cattaneo, PhD, Peter Weber, MD Mari Wataya-Kaneda, MD *Validation of the index for facial angiofibroma (IFA), a new scoring tool to assess facial angiofibromas in the tuberous sclerosis complex* J Am Acad Dermatol. 2022 Dec;87(6):1448-1450.

⑤ Koguchi-Yoshioka, Hanako; Nakano, Hajime; Akasaka, Eijiro; Tanemura, Atsushi; Katayama,

Ichiro; Sawamura, Daisuke; Fujimoto, Manabu; Wataya-Kaneda, Mari* Author Reply to "WNT10A variant and severe scoliosis?. Revisiting a case with whole genome sequencing J Dermatol 2022 Nov;49(11):e424-e425.

⑥ Akemi Sato, Koji Tominaga, Yoshiko Iwatani, Yoko Kato, Mari Wataya-Kaneda, Kai Makita, Kiyotaka Nemoto, Masako Taniike and Kuriko Shimono Abnormal white matter microstructure in the limbic system is associated with tuberous sclerosis complex-associated neuropsychiatric disorders Front Neurol. 2022 Mar 14;13:782479

⑦ Mami Hayashi, M. Wataya-Kaneda* Hanako Koguchi-Yoshioka, Noriko Arase, Tateki Kubo, Hajime Nakano, Manabu Fujimoto Familial Michelin Tire Baby Syndrome J Dermatol 2022 Jul;49(7):e219-e220.

⑧ Iwanaga A, Utani A, Koike Y, Okubo Y, Kuwatsuka Y, Endo Y, Tanizaki H, Wataya-Kaneda M, Hatamochi A, Minaga K, Ogi T, Yamamoto Y, Ikeda S, Tsuiki E, Tamura H, Maemura K, Kitaoka T, Murota H. Clinical Practice Guidelines for Pseudoxanthoma Elasticum (2017) J Dermatol 2022 Mar;49(3):e91-e98.

図1 TSCモデルマウスの嗅球のミクログリアの形態と遺伝子発現

Microglial gene expression		Ct / Veh	cKO / Veh	Ct / Siro	cKO / Siro
Microglia markers	Arg1	1.000	0.495	0.876	2.507
	IL-10	1.000	1.050	0.899	3.561
	CD206	1.000	0.527	0.771	1.890
	IL-6	1.000	2.113	0.884	1.240
	IL-1β	1.000	2.360	1.196	1.943
	FcγRIIb	1.000	1.343	0.608	0.868
Purinergic receptors	P2Y12	1.000	0.629	2.324	6.108
	P2X7	1.000	2.615	1.009	0.624
	P2X4	1.000	1.206	1.018	1.009
Adenocine receptors	A1.	1.000	0.629	1.940	2.051
	A2a	1.000	2.615	1.400	1.132
	A3	1.000	1.206	0.963	1.139
Ectonucleotidase	NTPDase1	1.000	1.541	1.229	0.720
	NTPDase2	1.000	0.884	1.134	2.015
	5'-NT	1.000	1.167	1.025	0.821
Morphology of microglia	Iba1 (+) Hoechst				
Change of microglial processes					

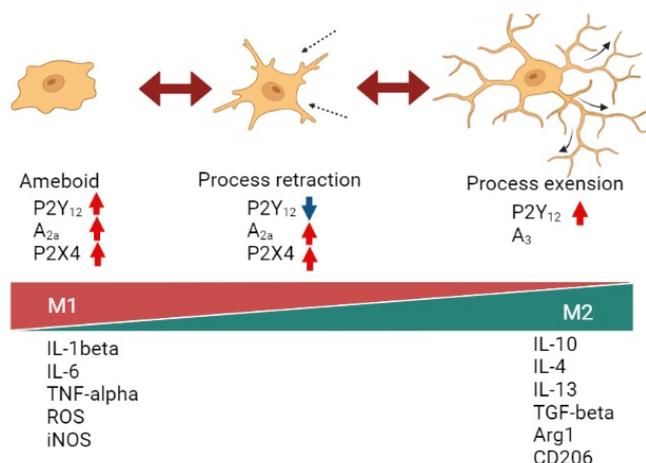
H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

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

図2 ミクログリアの極性の変化



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、運用し、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、運用し、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5年3月末現在、患者登録数は211名に達した。登録医師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。

D. 考察

JTSRIM登録患者の約半数は10歳未満の小児であった。これはシステム登録医師の70%が小児科医であり、成人TSC患者を診療している医師の登録が少ないためと考えられた。そのため成人TSC患者を診療している医師へ本システムへの登録を積極的に呼びかけていく。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の運用により、臨床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。本レジストリシステムのデータは、将来的なTSC研究のための基盤データとして二次活用することも可能である。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

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

神経線維腫症 1 型モザイク例の遺伝学的解析と次世代伝達リスク評価 に関する研究

研究分担者 久保 亮治 神戸大学大学院医学研究科 内科系講座皮膚科学分野 教授

研究要旨

神経線維腫症 1 型は、*NF1*の病的バリエーションによる顕性遺伝性の疾患であるが、患者の半数以上が孤発例である。*NF1*遺伝子が巨大であるために、*de novo*に変異が入る確率が高いためと考えられている。孤発例の中には、発生過程の初期に*NF1*に生じた体細胞変異によるモザイク症例も数多い。体細胞変異が発生過程のごく初期に生じたか、比較的後期に生じたかにより、症状の分布や組み合わせが異なる。原因となった体細胞変異を持つ多能性幹細胞から始原生殖細胞が生じたか否かによって、次世代が神経線維腫症 1 型に罹患するリスクが大きく異なってくる。男性のモザイク例であれば、原因となった体細胞変異を同定し、その体細胞変異を持つ精子が何パーセント存在するかによって、次世代への伝達リスクを評価することが可能である。一方、女性のモザイク例では卵子を調べることはできないため、女性例における次世代伝達リスクの評価法は定まっていない。本研究の目的は、神経線維腫症 1 型のモザイク例において、皮膚症状の種類と分布、各細胞系列におけるモザイク率の解析を通じて、生殖細胞におけるモザイク率を推定し、次世代伝達リスクを評価することである。

本年度は、モザイク症例の神経線維腫の組織から得たゲノムDNAを用いて、原因となった体細胞変異を特定し、末梢血白血球においてその体細胞変異が検出できるかについて検討を行った。

A. 研究目的

神経線維腫症 1 型のモザイク例において、皮膚症状の種類と分布、各細胞系列におけるモザイク率の解析を通じて、生殖細胞におけるモザイク率を推定し、次世代伝達リスクを評価する。

B. 研究方法

神経線維腫症 1 型のモザイク症例のレジストリを構築し、同意を得られた患者からゲノム DNA の採取を行う。同意された内容により、末梢血白血球からのゲノム採取、神経線維腫および神経線維腫組織から初代培養した線維芽細胞からのゲノム採取、カフェオレ斑から初代培養したメラノサイトからのゲノム採取を行う。病変部の細胞から採取したゲノム DNA について *NF1* を次世代シーケンサによりディープシーケンシングし、発症要因となった体細胞変異を特定する。発症要因の変異を持つ末梢血白血球が存在するかどうかを、末梢血白血球由来のゲノム DNA をディープシーケンシングすることにより検索する。

（倫理面への配慮）

慶應義塾大学病院では「皮膚形成異常をきたす先天性疾患の包括的遺伝子診断システムの構築」の研究（承認番号：20120226）、神戸大学医学部附属病院では「小児遺伝性希少神経筋代謝疾患および先天異常症候群の疾患遺伝子及び疾患感受性

遺伝子同定研究」（承認番号：No. 86(遺)）および「遺伝性難病の遺伝学的検査の実施と病態解明に関する研究」（承認番号：No. 1210）の臨床観察研究に任意で同意された方から試料採取を行った。

C. 研究結果

神経線維腫症 1 型のモザイク症例をレジストリ登録した。うち 1 例について、詳細な解析を行った。カフェオレ斑および雀卵斑様色素斑の分布範囲と神経線維腫の分布範囲が、それぞれ独立したチェッカーボードパターンとなっており、一部は重複して *superimpose* の状態であった。複数の神経線維腫から精製したゲノム DNA において共通の *NF1* 変異が同定され、その変異は神経線維腫を覆う表皮からは同定されなかった。以上より、本変異が発生期に生じた病原性の体細胞変異と考えられた。末梢血白血球において、低い頻度ではあるが同じ体細胞変異がモザイクで同定された。

D. 考察

神経線維腫を形成する細胞はシュワン細胞系列の *NF1* 変異を持つ細胞と考えられ、外胚葉由来である。一方、末梢血白血球は中胚葉由来である。本症例では、同一の *NF1* 体細胞変異が、神経線維腫の組織と末梢血白血球との双方から同定され

た。すなわち、原因となった胎生期の体細胞変異は、外胚葉と中胚葉に分化する前の、多能性を持った幹細胞において生じたと考えられた。本症例は女性であったため確定はできなかったが、おそらく始原生殖細胞が分化するよりも前に生じた体細胞変異で、卵子においても同変異を持つ細胞が含まれていた可能性が考えられた。今後、男性例での解析を行うことが必要である。

E. 結論

神経線維腫症1型のモザイク症例のレジストリ構築を開始した。神経線維腫症1型のモザイク症例の解析方法を検討し、病変部特異的に存在する、発症要因となった体細胞変異を同定することができた。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

Hisato Iriki, Noriko Umegaki-Arao, Risa Kakuta, Harumi Fujita, Satomi Aoki, Masayuki Amagai, Takashi Sasaki, Yasuo Hamamoto, Robert Nakayama, Akiharu Kubo. Superimposition of checkerboard distribution of ephelides and neurofibromas in a patient with segmental neurofibromatosis. JAAD Case Rep 25:89-92, 2022.

久保亮治、【母斑と母斑症～モザイクをめぐる知的冒険～】私説 遺伝学的モザイクの分類と考え方、皮膚病診療 44(11):942-951, 2022

2. 学会発表

Akiharu Kubo, Genetic and epigenetic mosaicism in skin diseases, The 4th RIKEN BDR-Kobe University Joint Symposium Feb 1, 2023, Kobe, Japan.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

国内、国外における神経線維腫症 1 型診療体制の実態調査、および叢状神経線維腫に対する診療実態調査

研究分担者 西田 佳弘 国立大学法人東海国立大学機構名古屋大学・医学部附属病院・病院教授

研究要旨

神経線維腫症1型患者に対する多科・多職種による診療体制構築について国内・欧米の実態を調査した。本邦においてはNF1クリニックと呼べる施設数は少ない。欧米のNF1クリニックのように、単一施設を受診すれば神経線維腫症1型の様々な症候に対応できる体制を有する施設数を増やすことが喫緊の課題である。また成人期診療への移行体制も充実化する必要性がある。結節型叢状神経線維腫に対する手術治療は、術後神経障害を生ずることが少なく実施できることが明らかとなった。今後、薬物治療として登場したセルメチニブの選択基準を考える上で、びまん型を含めた叢状神経線維腫の手術治療成績、セルメチニブの市販後治療成績を明らかにすることが重要と考えられる。

A. 研究目的

神経線維腫症 1 型は多彩な症候を示すため、多科・多職種による総合的診療が必要である。しかし、国内では多科・多職種診療体制を構築している施設は少ないと思われ、単科で診療されていることが多い。国内での実態を調査することで、神経線維腫症 1 型患者に対する適切な診療体制の把握、および診療の地域格差等の問題点が明らかになると考えられ、今後の診療体制構築に向けた基礎データとなる。

米国においてはこのような多科・多職種による NF1 クリニックが 70 近く認定されている。しかし、欧米でどのように多科・多職種による診療を実施しているかの実態は把握されていない。欧米の NF1 クリニックの診療実態について調査し、情報交換することは本邦の NF1 クリニックの質を高めるためにはきわめて重要である。

神経線維腫症 1 型患者の ADL/QOL を低下させるもっとも重大な症候の 1 つとして叢状神経線維腫がある。これまで手術治療が標準的とされてきたが、治療成績をまとめて発表した報告は少ない。特に主要な神経に発生した叢状神経線維腫の結節型については切除すると麻痺を生ずると考えられ、手術介入されずに経過観察される場合が多いと考えられる。結節型叢状神経線維腫の治療成績を明らかにすることは今後の叢状神経線維腫の診療方針を決める上での重要なデータとなる。

B. 研究方法

本邦における診療体制実態調査については、日

本レックリングハウゼン病学会（西田：理事長）と連携して、会員施設を調査した。また、日本整形外科学会の会員を通じて（西田：日本整形学会骨・軟部腫瘍委員会委員長）を通じて多科・多職種による診療体制を構築している施設を調査した。

令和 4 年 6 月の NF conference（フィラデルフィア）に出席し、米国および欧州の NF1 総合診療を実施している施設の担当医と情報交換を行った。しかし、施設内でどのように診療を実施しているかの実際がわからないため、令和 5 年 3 月に 1 週間、米国セントルイスのワシントン大学を訪問し、各科が実施している NF1 診療を見学した（受け入れ担当：Dr. Hirbe）。NF1 患者・家族の診療を見学することで多彩な症候をどのように把握しているか、患者の距離的な問題、フォローアップ体制を含めて情報を得た。また、訪問中に 1 時間の招待講演枠を提供され、日本の現状と治療方針について説明し、ワシントン大学の診療担当者らとの討論を通して問題点を明らかにした。

2015 年から 2021 年に名古屋大学医学部附属病院で神経線維腫症 1 型患者の深層に発生した結節型叢状神経線維腫に対して外科的切除を受けた症例を後方視的に調査した。手術方針は、神経束を温存した状態での腫瘍核出をまず試み、剥離が困難な場合のみ、神経起始部を結紮する一括切除を行った。

（倫理面への配慮）本研究は名古屋大学の臨床研究に関する倫理委員会の承認を受けて実施した。

C. 研究結果

名古屋大学医学部附属病院では 2014 年から多科・多職種による診療体制を構築し、その成果を発表している (Nishida Y, et al, Sci Rep. 2021 Jun 7;11(1):11933)。この体制に準じて、現在は慶応大学、岡山大学が多科・多職種による診療を開始している。また、東京大学、徳島大学が診療体制構築に興味を示しており、今後広がることが予想されるが、総数としてはかなり少ない。

欧米では多科・多職種による診療が可能な NF1 クリニックが確立されていた。年間 1,000 例診療している施設も含まれ、神経線維腫症 1 型患者の集約化が進んでいた。米国における多科・多職種による NF1 診療の実態に関する情報を得た。

セントルイスにあるワシントン大学の NF1 クリニックの見学では、薬物療法医が多科診療の中心となり、診療の成人期移行後も要となって診療していた。また叢状神経線維腫の悪性化した悪性末梢神経鞘腫瘍が進行期となった場合、提供できる治験が複数準備されていた。また神経線維腫症 1 型に関する基礎研究の研究室も訪問し、充実した研究成果を得ていることが理解され、bench to bed の体制が確立されていた。

結節型叢状神経線維腫の治療成績について、15 人の患者で、24 の結節型叢状神経線維腫が外科的切除を受けた。16 の腫瘍が核出され、8 腫瘍はが切除された。術前症状があった 10 名の患者全員の症状は、手術後に回復した。4 人の患者は手術直後に新たな神経障害を発症し、そのうち 2 人は神経学的症状が持続したが、これらの症状は軽度であった。(Ikuta K, Nishida Y, J Clin Med. 2022 Sep 26;11(19):5695)。

D. 考察

日本における多科・多職種による神経線維腫症 1 型診療体制を構築する施設を増やすことが必要である。難病班と日本レックリングハウゼン病学会と連携して NF1 クリニックを構築する重要性を全国に発信する必要がある。すでに診療体制が構築されている施設については、学会ホームページおよび患者会との連携により情報を発信し、患者の集約化を図ることで適切な診療を提供できると思われる。米国および欧州における多科・多職種による神経線維腫症 1 型診療、フォローアップ体制の長所を日本における診療に取り入れていくことが診療の質の改善には必要である。結節型叢状神経線維腫の手術治療は多くの症例で核出が可能であり、術後の神経障害も少ないことが示された。叢状神経線維腫については令和 4 年 11 月からセルメチニブの処方が可能となった。手術可能な症例を適切に判別することで、セルメチニブ治療の適応症例が明確になるとと思われる。

E. 結論

本邦における神経線維腫症 1 型患者に対する多科・多職種による診療体制は構築されつつあるが、欧米と比較すると量・質ともに足りないことは明らかで、今後施設数増加と診療内容の充実化を図ることが喫緊の課題である。

叢状神経線維腫の手術成績、セルメチニブの診療成績を蓄積することで叢状神経線維腫の治療方針が明確になると予想される。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kawai A, Araki N, Ae K, Akiyama T, Ozaki T, Kawano H, Kunisada T, Sumi M, Takahashi S, Tanaka K, Tsukushi S, Naka N, Nishida Y, Miyachi M, Yamamoto N, Yoshida A, Yonemoto T, Yoshida M, Iwata S. Japanese Orthopaedic Association (JOA) clinical practice guidelines on the management of soft tissue tumors 2020 - Secondary publication. J Orthop Sci. 2022 May;27(3):533-550. doi: 10.1016/j.jos.2021.11.023. Epub 2022 Mar 23.
2. Yamashita K, Funauchi Y, Hayakawa K, Ae K, Matsumoto S, Ikuta K, Nishida Y, Ueno T, Shimoyama Y, Hiruta N, Machinami R, Kawachi H, Takeuchi K. S100-negative epithelioid malignant peripheral nerve sheath tumor with possible perineurial differentiation. Virchows Arch. 2022 Jun;480(6):1269-1275. doi: 10.1007/s00428-021-03218-y. Epub 2021 Oct 12.
3. Ikuta K, Nishida Y, Sakai T, Koike H, Ito K, Urakawa H, Imagama S. Surgical Treatment and Complications of Deep-Seated Nodular Plexiform Neurofibromas Associated with Neurofibromatosis Type 1. J Clin Med. 2022 Sep 26;11(19):5695. doi: 10.3390/jcm11195695.
4. Cortes-Ciriano I, Steele CD, Piculell K, Al-Ibraheemi A, Eulo V, Bui MM, Chatziplis A, Dickson BC, Borchering DC, Feber A, Galor A, Hart J, Jones KB, Jordan JT, Kim RH, Lindsay D, Miller C, Nishida Y, Proszek PZ, Serrano J, Sundby RT, Szymanski JJ, Ullrich NJ, Viskochil D, Wang X, Snuderl M, Park PJ, Flanagan AM, Hirbe AC, Pillay N, Miller DT. Genomic patterns of malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST) evolution correlate with clinical outcome and are detectable in cell-free DNA. Cancer Discov. 2023 Mar 1;13(3):654-671. doi: 10.1158/2159-8290.CD-22-0786.

2. 学会発表

1. 西田 佳弘, 生田 国大, 夏目 敦至, 森川 真紀, 城所 博之, 野々部 典枝, 武

- 市 拓也, 神戸 未来, 尾崎 紀夫, 今釜 史郎. NF1 関連悪性末梢神経鞘腫瘍の予後改善をめざした科横断的診療体制の確立と運用. 第 95 回日本整形外科学会学術総会 2022.5.19-22(Day3) 神戸.
2. 生田 国大, 西田 佳弘, 横尾 賢, 萩 智仁, 鬼頭 宗久, 王谷 英達, 森井 健司, 江森 誠人, 永野 昭仁, 土岐 俊一, 河野 博隆. 本邦における悪性末梢神経鞘腫瘍の治療成績 JMOG 多施設共同研究による中間報告. 第 95 回日本整形外科学会学術総会 2022.5.19-22(Day3) 神戸.
 3. 西田 佳弘, 寺島 慶太, 秋山 政春, 小栗 知世, 渡辺 麻子, 菅野 公寿, So Karen, 末延 聡一. NF1-PN 患者を対象とした Selumetinib の非盲検単群第 1 相試験 (Open-Label, Single-Arm Phase 1 Study Of Selumetinib In Patients With NF1-PN). 第 121 回日本皮膚科学会総会 2022.6.2-5(Day1) 京都
 4. 西田 佳弘, 生越 章, 小林 大介, 城戸 顕, 渡辺 航太, 松本 和, 武内 章彦, 小関 道夫, 古川 洋志. 原発性骨・軟部腫瘍患者の ADL、QOL 向上に向けた取り組み. 第 55 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会 2022.7.14-15 オンライン

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし。

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

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】指定難病データベース（難病 DB）を用いて、難病法施行後の神経線維腫症 1 型（NF1）および 2 型（NF2）の医療費助成新規申請患者の発生状況の変化ならびに QOL の現状について分析を行った。

【方法】厚生労働省から 2015～2019 年の NF1 および NF2 患者の難病 DB の提供を受けた。重複例を除外したうえで、当該期間に新規で医療費助成を申請した NF1 (n=1,575) および NF2 (n=191) 患者を分析対象とした。NF1 の DNB 分類別重症度、QOL 関連 5 項目のうち 2 項目以上、性別、年齢のいずれかに欠損がある者を除外した。難病法施行前の医療費助成の新規申請状況については著者らの既報の分析結果を比較対象とした。本研究は東京慈恵会医科大学倫理委員会の承認を受けて実施された（承認番号：33-045(10655)）。

【結果】NF1 では、全国総数での医療費助成新規申請患者の発生率は法施行前後ともに人口 100 万対 2.5 前後であったが、地域間の発生率の差異が大きかった。NF2 では、総数での医療費助成新規申請患者の発生率は法施行前後ともに人口 100 万対 0.4 で、NF1 と比較して地域間の発生率の差異が小さかった。QOL については、NF2 の方が「移動」「身の回りの管理」「普段の活動」など身体的な QOL が低かったが、中等度以上の痛み・不快感（55%）やメンタル不調（不安・ふさぎ込み）（45%）は NF1、NF2 とも同程度であった。

【結論】難病 DB における NF1 および NF2 の医療費助成新規申請患者の発生状況は難病法施行後も顕著な変化を認めなかった。QOL については、NF2 患者よりも NF1 患者の方が身体活動面での制約が相対的に小さかったものの、心理面での QOL 向上はいずれの疾患であっても今後の重要な課題であることが示唆された。

A. 研究目的

わが国では 2015 年の難病法施行以降、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。我々はこれまでに神経線維腫症 1 型（NF1）および 2 型（NF2）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）および社会的非自立と症状の関係（Okoshi et al. *Neurol Med Chir* 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情報が含まれる難病 DB を用いて、神経皮膚難病患者の日常生活状況や QOL 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 DB を用いて、難病法施行後の NF1 および NF2 患者の新規登録状況の変化の有無および QOL の現状を検討した。

B. 研究方法

東京慈恵会医科大学倫理委員会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。神経線維腫症は 2015 年 1 月に難病指定されたことから、2015～2019 年に難病 DB に登録された患者データの提供を求めた。

重複登録例を除外したうえで、当該期間に新規で医療費助成を申請した NF1 (n=1,575) および NF2 (n=191) の患者を本研究の対象とした。ここから、NF1 の DNB 分類別重症度、QOL 関連 5 項目のうち 2 項目以上、性別および年齢のいずれかに欠損がある者を除外した。また、著者らの既報論文の結果との整合を取るため、NF2 患者では 6～64 歳のみ分析対象者を限定した。そのうえで、難病法施行前の臨床調査個人票情報を用いた著者らの既報の分析結果と本研究における難病 DB の分析結果とを比較した。

なお、本報告書に記載されている患者数は対象者の限定ならびに除外により我々が独自に作成・加工したデータに基づいており、厚生労働省が作成・公表している統計等とは異なる点に留意されたい。

(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))。また、本稿での結果の公表に際し、表4では一部秘匿措置を実施し、該当箇所を「—(ハイフン)」で示した。また、表3および表5では人口100万対の新規申請患者の発生率を都道府県別に記載しているが、秘匿措置として都道府県名をマスキングした。

C. 研究結果

欠損項目のある者を除外したNF1(n=1,487)およびNF2(n=160)患者を最終的な分析対象とした。

分析対象者の基本属性および症状やQOLの概況から(表1)、「移動」「身の回りの管理」「普段の活動」など身体的なQOLはNF2患者の方が相対的に低かったが、中等度以上の痛み・不快感(55%)やメンタル不調(不安・ふさぎ込み)(45%)はNF1、NF2とも同程度であった。

NF1患者について症状および重症度の分布を見ると(表2)、本研究の分析対象期間である2015~2019年では、2008年と比較して重症度分類でステージ1または2(NF1による医療費助成の対象外)に該当する事例の割合が17%から23%へと微増していた。都道府県別の医療費助成新規申請患者の発生率(人口100万対)を算出したところ(表3)、全国総数では2008年2.7、2015~2019年2.3と難病法施行前後ともに2.5前後であったが、分析対象時期を問わず地域間の発生率の差異が大きかった。2015~2019年の難病DBで、新規申請患者の発生率が最も高かった都道府県で人口100万対6.1、最も低かった都道府県で同0.4であった。

NF2患者について症状および重症度の分布を見ると(表4)、症状については概ね難病法施行前(2004~2013年)と施行後(2015~2019年)とで顕著な変化は見られない一方で、重症度分類でステージ0(NF2による医療費助成の対象外)の者の割合が23%から17%へと微減していた。都道府県別の医療費助成新規申請患者の発生率(人口100万対)を算出したところ(表5)、難病法施行前後ともに0.4で、NF1と比較して地域間の発生率の差異が小さかった。2015~2019年の難病DBで新規申請患者の発生率が最も高かった都道府県で人口100万対1.9、最も低かった都道府県で同0.1となっていた。

D. 考察

本研究では難病DBを用いて、2015年の難病法施行後のNF1およびNF2患者の新規医療費助成申請状況の変化と、患者のQOLの現状を検討した。NF1では、全国総数での医療費助成新規申

請患者の発生率(人口100万対)は難病法施行前後ともに約2.5で顕著な差は見られないものの、発生率の地域間の差異が大きいのが特徴であった。難病DBの対象期間である2015~2019年で、新規申請患者の発生率が最も高かった都道府県(人口100万対6.1)と最も低かった都道府県(同0.4)に代表されるような地域差は、年齢構成など集団間の特性の差異や難病指定医および難病指定医療機関の偏在だけで説明できるとは考えにくい。

一方、NF2については全国総数での医療費助成新規申請患者の発生率(人口100万対)は難病法施行前後でいずれも0.4で顕著な差は見られない点はNF1と同様であった。このような結果を概括するに、NF1、NF2を問わず、少なくとも全国総数での医療費助成新規申請患者の発生状況は難病法施行前後で顕著な変化は認められなかった。NF1と同様にNF2についても都道府県間での患者発生率の差異は見られたが、やはり集団間の特性の差異や難病指定医や難病指定医療機関の偏在だけで発生率の地域差を説明できるとは考えにくい。都道府県間または各圏域間での(新規・更新を問わず)医療費助成申請状況の報告の状況や精度の相違を反映している可能性を考慮すべきであろう。従って、難病DBによる患者数の把握やその結果の解釈を行う際には上記の点を留意すべきである。

QOLについては、NF2患者の方が移動、身の回りの管理、普段の活動など身体的なQOLが低い一方で、痛み・不快感やメンタル不調(不安・ふさぎ込み)についてはNF1、NF2とも同程度で、中等度以上の問題がみとめられた。これらの結果は、NF1患者の方が身体活動面での制約は小さいものの、NF1、NF2ともに精神面でのQOL向上が課題であることを示唆する。NF1患者の神経線維腫による整容面への影響などを考慮すると、NF1患者の方が表面上の身体活動などの制約は小さくとも、NF2患者同様に痛み・不快感や心理的苦痛度に対する社会全体としての理解の促進を推進すべきである。

難病DBは医療費助成を申請した患者のみに対象が限定されるとはいえ悉皆レジストリの側面があり、神経皮膚難病以外の難病の病態解明や、患者のQOLの状況および支援ニーズの把握につなげられる可能性を秘めている。その一方で、本研究で扱った難病法施行以降のデータである難病DBであっても、2015年以降に新規で医療費助成を申請した者のうち、重症度、QOL(5項目のうち2項目以上)、基本属性のいずれかに欠損がある者としてNF1では88人、NF2では31人が除外されたことは、今後難病DBの利活用を進めるうえでの懸念事項である。このような臨床調

査個人票上の項目の欠損や記載漏れはおそらく神経線維腫症のみに限らないと推察される。とりわけ地域（都道府県）間での患者の医療費申請状況の差異が実態を反映しているのかを判断するうえで、厚生労働省において構築される難病 DB のクオリティ・コントロールはその利活用を推進するうえでの今後の課題である。

E. 結論

難病 DB における NF1 および NF2 の医療費助成新規申請患者の発生状況は難病法施行後も顕著な変化を認めなかった。QOL については、NF2 患者よりも NF1 患者の方が身体活動面での制約が相対的に小さかったものの、心理面での QOL 向上はいずれの疾患であっても今後の重要な課題であることが示唆された。

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 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

表 1 分析対象者の基本属性および症状の概況（単位（年齢以外）：％）

	NF1 (n=1,487)	NF2 (n=160)
平均年齢（標準偏差）	45.4 (17.9)	38.6 (15.1)
性別：男性	48	49
家族歴：あり	43	24
経過：徐々に悪化	59	69
移動の問題：中等度以上	28	42
身の回り管理の問題：中等度以上	23	30
普段の活動の問題：中等度以上	37	54
痛み・不快感：中等度以上	56	55
不安・ふさぎ込み：中等度以上	43	42

表 2 NF1 患者についての基本集計

	2008 年 (n=342) ^{a)}		2015-2019 年		総数 (n=1,487) n
	n	(%)	1 年当たり (n=297) n	(%)	
皮膚病変					
D1：色素斑と少数の神経線維腫	40	(12)	29	(10)	146
D2：色素斑と比較的多数の神経線維腫	64	(19)	73	(25)	367
D3：多数の神経線維腫	140	(41)	131	(44)	654
D4：びまん性神経線維腫/悪性末梢神経鞘腫瘍	96	(28)	64	(22)	320
神経症状					
N0：なし	140	(41)	156	(52)	778
N1：麻痺・痛み、神経系の異常所見	129	(38)	109	(37)	544
N2：高度・進行性の神経症状・異常所見	64	(19)	33	(11)	165
骨病変					
B0：なし	157	(46)	179	(60)	894
B1：軽度・中程度の骨病変	110	(32)	78	(26)	389
B2：高度の骨病変	64	(19)	41	(14)	204
性別					
男性	148	(43)	142	(48)	712
女性	194	(57)	155	(52)	775
年齢					
0-19 歳	74	(22)	24	(8)	121
20-39 歳	109	(32)	95	(32)	474
40-59 歳	89	(26)	108	(36)	538
60 歳以上	70	(20)	71	(24)	354
重症度分類					
Stage 1,2	57	(17)	69	(23)	346
Stage 3,4	105	(31)	113	(38)	565
Stage 5	180	(53)	115	(39)	576

a) Yamauchi T, et al., 2019. ただし、DNB 分類別の項目に欠損がある者が含まれる。

表3 都道府県別のNF1の医療費助成新規申請患者の発生率（人口100万対）

現居住地（都道府県）	2008年 (n=342) a)	2015-2019年 (n=1,487)
都道府県 1	0.8	4.1
都道府県 2	1.1	2.9
都道府県 3	1.3	2.6
都道府県 4	1.4	2.6
都道府県 5	1.6	2.8
都道府県 6	1.8	2.2
都道府県 7	2.0	3.4
都道府県 8	2.0	2.0
都道府県 9	2.1	1.1
都道府県 10	2.2	6.1
都道府県 11	2.4	2.7
都道府県 12	2.5	0.7
都道府県 13	2.9	0.6
都道府県 14	3.0	4.8
都道府県 15	3.1	2.3
都道府県 16	3.3	2.5
都道府県 17	3.4	3.0
都道府県 18	3.6	2.0
都道府県 19	3.7	0.9
都道府県 20	3.8	1.3
都道府県 21	3.9	4.2
都道府県 22	3.9	—
都道府県 23	4.5	2.8
都道府県 24	4.8	0.7
都道府県 25	4.9	0.4
都道府県 26	4.9	3.3
都道府県 27	5.0	3.5
都道府県 28	5.0	3.9
都道府県 29	5.4	2.1
都道府県 30	5.5	2.8
都道府県 31	5.9	3.8
都道府県 32	6.0	3.1
都道府県 33	6.0	0.3
都道府県 34	8.1	2.4
都道府県 35	9.0	4.0
都道府県 36	11.1	2.8
都道府県 37	—	2.3
都道府県 38	—	0.7
都道府県 39	—	4.3
都道府県 40	—	3.0
都道府県 41	—	3.7
都道府県 42	—	3.5
都道府県 43	—	3.7
都道府県 44	—	1.7
都道府県 45	—	4.5
都道府県 46	—	4.4
都道府県 47	—	2.3
総数	2.7	2.3

注) 人口100万対の新規申請患者の発生率について、2008年の発生率の昇順で記載している。

ハイフン（—）は当該都道府県において新規申請の報告がなかったことを示す。

なお、都道府県の番号（1～47）は昇順での並び替え後に便宜的に付与したものであり、総務省「都道府県コード」などの整合性はない。

表4 NF2患者についての基本集計

	2004-2013年		2015-2019年	
	a)			
	総数 (n=334)		総数 (n=160)	
	n	(%)	n	(%)
聴力低下				
両側	75	(22)	38	(24)
一側	98	(29)	46	(29)
なし	161	(48)	76	(48)
顔面神経麻痺				
あり(一側/両側)	82	(25)	29	(18)
なし	252	(75)	131	(82)
小脳失調				
あり	74	(22)	34	(21)
なし	260	(78)	126	(79)
顔面知覚低下				
あり	73	(22)	31	(19)
なし	261	(78)	129	(81)
言語障害				
あり	55	(16)	33	(21)
なし	279	(84)	127	(79)
複視				
あり	40	(12)	16	(10)
なし	294	(88)	144	(90)
失明				
あり(一側/両側)	18	(5)	—	(10%未満)
なし	316	(95)	—	(90%以上)
半身麻痺				
あり	34	(10)	16	(10)
なし	300	(90)	144	(90)
記憶力低下				
あり	23	(7)	—	(10%未満)
なし	311	(93)	—	(90%以上)
痙攣発作				
あり	26	(8)	10	(6)
なし	308	(92)	150	(94)
脊髄障害				
あり(軽度/重度)	130	(39)	64	(40)
なし	204	(61)	96	(60)
性別				
男性	162	(49)	79	(49)
女性	172	(51)	81	(51)
年齢(6~64歳)				
6-24	97	(29)	37	(23)
25-44	138	(41)	63	(39)
45-64	97	(29)	60	(38)
重症度分類				
Stage 0	78	(23)	27	(17)
Stage 1	38	(11)	21	(13)
Stage 2	68	(20)	33	(21)
Stage 3	30	(9)	10	(6)
Stage 4	120	(36)	69	(43)

a) Okoshi H, et al. Neurol Med Chir (Tokyo). 2020.

表5 都道府県別のNF2の医療費助成新規申請患者の
発生率（人口100万対）

現居住地（都道府 県）	2004-2013	2015-2019
	年 (n=334) ^{a)}	年 (n=160)
都道府県 1	0.1	0.5
都道府県 2	0.1	—
都道府県 3	0.2	0.4
都道府県 4	0.2	0.9
都道府県 5	0.2	0.4
都道府県 6	0.2	1.1
都道府県 7	0.2	0.4
都道府県 8	0.2	0.3
都道府県 9	0.2	—
都道府県 10	0.2	0.1
都道府県 11	0.2	0.8
都道府県 12	0.2	0.6
都道府県 13	0.3	—
都道府県 14	0.3	0.2
都道府県 15	0.3	0.5
都道府県 16	0.3	0.3
都道府県 17	0.3	0.9
都道府県 18	0.3	0.7
都道府県 19	0.3	0.1
都道府県 20	0.3	0.2
都道府県 21	0.3	0.3
都道府県 22	0.3	1.5
都道府県 23	0.3	0.4
都道府県 24	0.4	—
都道府県 25	0.4	0.2
都道府県 26	0.4	0.3
都道府県 27	0.4	0.6
都道府県 28	0.4	0.5
都道府県 29	0.5	0.5
都道府県 30	0.5	0.4
都道府県 31	0.5	—
都道府県 32	0.5	1.9
都道府県 33	0.5	0.5
都道府県 34	0.5	1.0
都道府県 35	0.6	0.4
都道府県 36	0.6	—
都道府県 37	0.6	—
都道府県 38	0.6	0.6
都道府県 39	0.7	0.6
都道府県 40	0.7	0.4
都道府県 41	0.7	—
都道府県 42	0.7	0.7
都道府県 43	0.8	0.3
都道府県 44	0.8	—
都道府県 45	—	0.2
都道府県 46	—	—
都道府県 47	—	—
総数	0.4	0.4

注) 人口100万対の新規申請患者の発生率について、2004年～2013年の発生率の昇順で記載している。

ハイフン（—）は当該都道府県において新規申請の報告がなかったことを示す。

なお、都道府県の番号（1～47）は昇順での並び替え後に便宜的に付与したものであり、総務省「都道府県コード」などの整合性はない。

色素性乾皮症診断センター維持とXP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

2022年度も色素性乾皮症（XP）診断センターを研究分担者の施設にて維持し、XP疑いにて紹介受診した患者解析を行った。今回はまだwithコロナの時代ということもあって検体数は昨年同様であった。今年度XPの紹介件数は8例（すべて皮膚科から）であり、その中でXP-A1例、XP中間型（群未確定）2例を確認した。XPではないと確定した症例が4例（いずれも最終結論は通常の雀卵斑）あり、残りの1例は現在初代培養を始めたばかりである。これまで小児科からの紹介で当センターにて解析を実施してきたXP類縁疾患、コケイン症候群（CS）に関しては、2021年度から外注遺伝子検査が可能となったことが理由と思われるが検査依頼は0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全くなく、光線過敏症患者全体の初診、再診状況も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を用いて構築済のXP症例のレジストリーは今年度はまだ未対応のままである。

A. 研究目的

色素性乾皮症（xeroderma pigmentosum；XP）は紫外線性DNA損傷の先天的な修復欠損で発症し、重篤な光線過敏症状、露光部皮膚がんのハイリスクに加え、特に本邦では過半数の症例（XPA群）

（XP-A）で脳・神経症状を合併する。従って本邦では重症患者が過半数を占めるため、できるだけ早期（低年齢）での確定診断が患者予後、患者家族のQOL向上の観点からも必要である。遺伝学的に異なる8つの群があり、本邦ではXP-Aが50%、次いでXPバリエーション型（XP-V）が25%と高頻度である。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

今年度XPの紹介件数は8例（すべて皮膚科から）であり、その中でXP-A1例、XP中間型（群未確定）2例を確認した。XPではないと確定した症例が4例（いずれも最終結論は通常の雀卵斑）あり、残りの1例は現在初代培養を始めたばかりである。これまで小児科からの紹介で当センターにて解析を実施してきたXP類縁疾患、コケイン症候群（CS）に関しては、2021年度から外注遺伝子検査が可能となったことが理由と思われるが検査依頼は0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全くなく、光線過敏症患者全体の初診、再診状況も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。今年度、XP 診断依頼の件数は昨年度と同様で増加はなかったが、ポスト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、遺伝学的に検討する予定である。昨年度激減し、今年度はゼロであった CS 検査依頼が少ない理由としては、従来から小児科からの紹介が多かった紹介が、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、本センターを通さなくても外注にてすべての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られる。

E. 結論

国の難病行政に貢献するため、今後も引き続きXP、XP 類縁疾患の早期診断を目的としてXP診断センターを維持していく予定である。2021年度以降は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は本年度は手つかずであったが次年度中には稼働させたい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- (1) 森脇真一 色素性乾皮症 (XP) を極める MB *Derma* 320 : 237-242, 2022
- (2) 森脇真一 アトピー性皮膚炎患者の紫外線対策 まるごとアトピー p272-278 (大塚篤司編集) 2022.10 (医学書院)
- (3) 森脇真一 光線過敏性試験 皮膚疾患診療実践ガイド第3版 p146-151 (宮地良樹・常深祐一郎・渡辺大輔 編) 第3版 文光堂 2022
- (4) 森脇真一 「サンスクリーン剤の使い方」新しい美容皮膚科学 p164-167 (尾見徳弥、宮田成章、宮地良樹、森脇真一編) 南山堂 2022
- (5) 森脇真一 飲む日焼け止めの効果は? p 334-336, 2022 皮膚科診療 Controversy (宮地良樹、常深祐一郎 編集) (中外医学社)
- (6) 森脇真一 光線過敏症の概念と分類 今日の皮膚疾患治療指針第5版 p653-654 (佐藤伸一、

藤本学、門野岳史、梶島健治編集) (医学書院) 2022.1

(7) Senju C, Nakazawa Y, Shimada M, Iwata D, Matsuse M, Tanaka K, Miyazaki Y, Moriwaki S, Mitsutake N, Ogi T Aicardi-Goutières syndrome with SAMHD1 deficiency can be diagnosed by unscheduled DNA synthesis test. *Frontiers in Pediatrics* 04 Nov 2022,10:1048002

(8) 森脇真一 色素性乾皮症 p124 皮膚疾患最新の治療 2023-2024 編集 高橋健造、佐伯秀久 2023.1 (南江堂)

(9) 森脇真一 光線過敏症 p 1257-1258 今日の治療指 2023 年度版—私はこう治療している (福井次矢、高木誠、小室一成 総編集) 2023.1 (医学書院)

2. 学会発表、その他

(1) 森脇真一 紫外線に気をつけて～光線過敏症～ NHK ジャーナル NHK ラジオ 2022.7.13

(2) 森脇真一 夏場の日焼け NHK ニュースほつと関西 2022.8.8

(3) 森脇真一 太陽と海陽～陽の光を浴びられない男の子～ NNN ドキュメント (読売テレビ) 2022.10.3

(4) 森脇真一 太陽と海陽～陽の光を浴びられない男の子～ ミヤネ屋 (読売テレビ) 2022.10.10

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 に関する研究

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。2022年度は、心臓合併症のある患者の経過を追うとともに、死亡例の病理的検討を行った。また、歯列変化の調査、栄養面の検査も開始した。

A. 研究目的

A 群色素性乾皮症（XP-A）患者では、神経症状の進行が患者 QOL と生命予後を左右する。歩行障害、嚥下障害の出現に伴い、活動性の低下が急速に進み、重度化する。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、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) 心臓合併症のある患者の経過を引き続き追った。また、死亡例において一般病理に加えて免疫組織学的検討を行った。

(2) 歯列変形の様子を観察した。舌圧、口唇力、咬合力、握力などを可能な範囲で計測した。A 群では口腔乾燥度も測定した。

(3) 筋肉量と摂取栄養量の調査を開始した。

（倫理面への配慮）

公益社団法人地域医療研究所の研究倫理審査委員会において承認を得た。

C. 研究結果

(1) Wenchbach 型房室ブロック、心筋肥厚のみられた患者において引き続き同所見を認めると同時に 18 秒の夜間心停止を認めた。免疫組織染色を行い、酸化ストレスマーカーである 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) で心臓全体が、superoxidedismutase 2 (SOD2) で心筋細胞が陽性となった。

(2) 舌圧、咬合力は、神経症状のない C 群では保たれていたが、A 群、D 群では低下を認めた。口腔乾燥度は年齢上昇とともに低下し、統計学的に有意差を認めた。

(3) 症例数が少なく検討が十分でないが、通常の障害者と比べて極端に必要なエネルギーが少ない患者がいた。

D. 考察

(1) 20 歳代の XP-A 患者 2 名で不整脈、心停止を経験した。XP 患者では紫外線回避のためにビタミン D は不足しやすく、また、ビタミン D 不足と心不全の報告も散見され、心不全は出現し得ると考える。また、XP 患者では酸化ストレスの関与が考えられており、今回免疫組織学的検討で心臓において酸化ストレスマーカーである 8-OHdG と SOD-2 の関連が示唆された。さらに検討を追加しているが、今後定期的な心臓健診を推奨し、心臓病変合併の程度、出現時期を検討したい。

(2) 現在まだ検討途中ではあるが、現時点で咬合力、舌圧の低下を A 群で認めている。嚥下に影響する歯列変形の変化の検討も進めていきたい。

(3) まだ症例数が少なく検討中だが、通常の障害児者と比べて必要カロリー量が極端に少ない患者がいた。現在解析中である。

E. 結論

XP 患者において、心合併症が認められている。今後定期検査を推奨し、頻度、合併症出現時期について検討していきたい。XP-A 患者で咬合力、舌圧の低下を認めた。嚥下障害に関しては、中枢

性、口腔機能の両方の要素がある。中枢要素については改善が難しいが、口腔変形、舌圧低下に対して介入することにより、嚥下障害の軽減を図ることを検討していきたい。XP 患者における、脂肪肝、耐糖能の問題へ介入するために、必要カロリー量の検討を検討中である。まだ例数も少なく、検討が不十分であるが、引き続き解析を行っていく。

色素性乾皮症の神経症状に関連した QOL 評価方法の確立に関する研究

研究分担者 上田 健博 神戸大学大学院医学研究科 脳神経内科学

研究要旨

XP重症度スコアは既存のQOL評価尺度COOP chartsの合計スコアと有意な相関があった。XP-A重症型では患者と保護者のQOLに相関がある可能性があった。XP重症型の保護者は精神的側面において標準値以下のQOLとなり、自身の健康問題や家庭内の問題も影響していた。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。

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

C. 研究結果

XP-A重症型7名、他のXP2名、TSC4名、およびその保護者を対象とした。XP-A重症型の患者において、重症度スコア（総得点）とCOOP chart（総得点）に正の相関を、COOP chart（総得点）と保護者SF-12（全平均）に負の相関を認めた。以上からXP-A重症型では患者のQOLが患者の重症度や保護者のQOLと相関することが示唆された。

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XP重症型とそれ以外で差がなかったが、精神的側面についてはXP-A重症型の保護者が1名を除いていずれも国民標準値を下回っており、他の型よりも低い傾向にあった（ $p=0.07$ ）。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。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の聴取に限界があり、上記の要因とは相互に影響していると思われた。

E. 結論

少数例の検討だが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、保護者のQOLは患者の重症度と相関することが示唆された。今後の日常診療において、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

G. 研究発表

1. 論文発表

Matoba K, Chihara N, Satake W, Tokuoka H, Otsuka Y, Ueda T, Sekiguchi K, Itoh M, Matsumoto R. Long-Surviving Adult Siblings with Joubert Syndrome Harboring a Novel Compound Heterozygous CPLANE1 Variant.

Neurol Genet. 2022; 8(5): e200031.

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; 269(8): 4310-4321.

Ando M, Higuchi Y, Yuan J, Yoshimura A, Taniguchi T, Takei J, Takeuchi M, Hiramatsu Y, Shimizu F, Kubota M, Takeshima A, Ueda T, Koh K, Nagaoka U, Tokashiki T, Sawai S, Sakiyama Y, Hashiguchi A, Sato R, Kanda T, Okamoto Y, Takashima H. Novel heterozygous variants of SLC12A6 in Japanese families with Charcot-Marie-Tooth disease. Ann Clin Transl Neurol. 2022; 9(7): 902-911.

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 赤坂 英二郎、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17家系、26人に対し遺伝子診断を行い、15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、サンガーシーケンスでFECH変異がみられず、MLPA法でコピー数異常がみられ遺伝子診断に至った症例が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17家系、26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）20人、急性間欠性ポルフィリン症（AIP）3人、病型不明ポルフィリン症3家系であった。これらのうちEPP6家系11人でFECHに病的変異が同定さ

れた。そのうち新規なものは1種類であった。骨髄異形成症候群による後天性EPPと臨床的に診断された1家系ではMLPAでFECHのコピー数異常がみられた。AIPと臨床診断された1家系ではHMBSに病的変異が同定された。病型不明ポルフィリン症と臨床診断された3家系ではCPOX、PPOX、ALAD、HMBS、UROD、UROSなどの変異検索を行ったが、病的変異は同定されなかった。

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

赤血球ポロトポルフィリン値が高値でEPPが疑われた症例であっても、FECH、ALAS2、CLPXいずれも病的変異が検出されない症例があった。これらの症例では蛍光顕微鏡下での蛍光赤血球の観察はすべて陰性であったため、EPPの鑑別に有用な検査法である。また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（ヘミン製剤およびギボシランナトリウム）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。

G. 研究発表

1. 論文発表

Shizuku M, Kurata N, Jobara K, Tanaka T, Fukuta A, Hatanaka Iwata M, Hara K, Katsuno M, **Nakano H**, Ogura Y. Recovery From Severe Systemic Peripheral Neuropathy Secondary to Erythropoietic Protoporphyrinemia by Liver Transplant: A Case. *Exp Clin Transplant*.2022;10:954-958

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;12:6100

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;49:e215-e216

Munemoto S, Tsuchihara K, Fujishima C, Hioki C, Sasaki H, Yoshida H, Akasaka E, **Nakano H**, Kudo H. Novel mutation of the ferrochelatase gene in a Japanese boy with erythropoietic protoporphyria. *J Dermatol*. 2022;49:e178-e17

大門 眞、急性ポルフィリン症—原因不明の腹痛. *SRL 宝函*. 2022;43:23-30.

大門 眞、私の治療「ポルフィリン症」. *日本医事新報*. 2022;5121:44-45.

2. 学会発表

中野 創. ポルフィリン症. 2022年度 日本皮膚科学会研修講習会 必修(夏). 2022年8月12日
(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

神経線維腫症2型の聴覚障害の解明と診療ガイドライン作成

研究分担者 今泉光雅 公立大学法人福島県立医科大学
医学部耳鼻咽喉科学講座 准教授

研究要旨

神経線維腫症第2型(NF2)は両側の聴神経腫瘍を生じる代表的疾患であり、失聴に至る症例を経験する。重度難聴に至った症例に対しては、脳幹の蝸牛神経核に電気刺激を加え、聴覚を獲得させることを目的とする人工聴覚器である聴性脳幹インプラント(ABI)がよい適応と考えられている。しかしながら、ABIの効果は環境音の聴取や読唇併用での語音聴取の補助となる程度であることも多く、人工内耳(CI)と比較すると聴取成績が大きく落ちる。対応に難渋する聴神経腫瘍が原因の重度難聴に対する人工聴覚器を用いた聴覚再建に対する診療指針を構築する。

A. 研究目的

対応に難渋する聴神経腫瘍が原因の重度難聴に対する人工聴覚器を用いた聴覚再建に対する診療指針を作成する。

B. 研究方法

日本でCI手術を実施している全102施設に対して、聴神経腫瘍例に対する聴覚確保に関するアンケート調査を実施した。更に耳鼻咽喉科医と脳神経外科で構成された、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、希少な症例を集積した。

(倫理面への配慮)

本調査は、本疾患に関わる共同研究機関リストが全て記載された倫理審査書類が承認されており、倫理面での問題は無い。

C. 研究結果

これまでにABI7例、CI14例の詳細なデータが集積されており、ほぼ全例で聴覚が得られていることが確認され有効性が示された。

D. 考察

全く音感を得られなかった症例も認められた。今後更に、患者背景や治療、聴覚再建の効果および経時的変化を集積し、関連する因子、手術に伴う有害事象、聴神経腫瘍の人工聴覚器に関するプロファイルを解析し、聴覚再建に対する治療指針を作成する必要がある。

E. 結論

聴神経腫瘍が原因の重度難聴に対する人工聴覚器を用いた聴覚再建としての、CIの選択は妥当と考えられた。

F. 健康危険情報

該当無し

G. 研究発表

1. 論文発表

今泉光雅 聴神経腫瘍に対する人工聴覚器手術の適応及び術後経過について：聴性脳幹インプラント手術および人工内耳埋め込み術 Otology Japan 31(1):7-13, 2021

2. 学会発表

今泉光雅他 神経線維腫症2型の聴覚温存・再建における全国調査および治療指針作成のための研究ワーキンググループ立ち上げ 第32回日本耳科学会総会・学術講演会 2022/10/20

今泉光雅、藤井正純 神経線維腫症2型(neurofibromatosis type2:NF2)における聴覚温存・再建に対する治療指針作成の取り組み 第31回日本聴神経腫瘍研究会 2022/7/30

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

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
錦織千佳子	光生物学の最新動向	川島眞	Bella Pella	メディカルレビュー社	東京	2022	36-39
古村南夫	総論III 美容皮膚科に用いる機器・化粧品の基本知識 14高周波	尾見徳弥 宮田成章 宮地良樹 森脇真一	あたらしい美容皮膚科学	南山堂	東京	2022	99-102
古村南夫	各論11章 色素異常症	山根源之	歯科医のための皮膚科学第3版	医歯薬出版株式会社	東京	2023	77-78
古村南夫	各論12章 母斑	山根源之	歯科医のための皮膚科学第3版	医歯薬出版株式会社	東京	2023	79-83
古村南夫	各論13章 母斑症	山根源之	歯科医のための皮膚科学第3版	医歯薬出版株式会社	東京	2023	84-89
吉田雄一	21 母斑, 母斑症. 神経線維腫症1型 (NF1, von Recklinghausen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
吉田雄一	16 悪性末梢神経鞘腫瘍	常深祐一郎 渡辺大輔	皮膚疾患診療実践ガイド 第3版	文光堂	東京	2022	703-704
松尾宗明	神経線維腫症 (von Recklinghausen病)	「小児内科」「小児外科」編集委員会	小児疾患診療のための病態生理3. 改訂第6版.	東京医学社	東京	2022	292-297
水口雅	[神経疾患] 結節性硬化症	「小児内科」「小児外科」編集委員会	小児疾患診療のための病態生理3. 改訂第6版.	東京医学社	東京	2022	281-286
金田眞理	結節性硬化症	福村直樹	「皮膚科の臨床」臨時増刊号	金原出版	東京	2022	343-348
金田眞理	結節性硬化症 (Bourneville-Pringle病)	宮地良樹	皮膚疾患診療 実践ガイド 第3版	文光堂	東京	2022	715-717
波多野孝史	VII 嚢胞性腎疾患 10 結節性硬化症	柏原直樹	腎臓症候群 (第3版)	日本臨床社	東京	2022	264-268
波多野孝史	VIII 腫瘍性腎疾患 7 腎血管筋脂肪腫	柏原直樹	腎臓症候群 (第3版)	日本臨床社	東京	2022	335-339

西田佳弘	8.骨軟部腫瘍	池田浩 高平尚伸	PT・OTの整形外科学	文光堂	東京	2022	123-143
西田佳弘	III腫瘍による切断 下肢の切断術の実際	田仲康仁 富村奈津子	四肢切断術のすべて	メジカル ビュー社	東京	2023	147-157
森脇真一	アトピー性皮膚炎患 者の紫外線対策	大塚篤司	まるごとアトピー	医学書院	東京	2022	272-278
森脇真一	光線過敏性試験	宮地良樹 常深祐一郎 渡辺大輔	皮膚疾患診療実践ガイ ド第3版	文光堂	東京	2022	146-151
森脇真一	サンスクリーン剤の 使い方	尾見徳弥 宮田成章 宮地良樹 森脇真一	新しい美容皮膚科学	南山堂	東京	2022	164-167
森脇真一	飲む日焼け止めの効 果は？	宮地良樹 常深祐一郎	皮膚科診療Controve rsy	中外医学 社	東京	2022	334-336
森脇真一	光線過敏症の概念と 分類	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	653-654
森脇真一	色素性乾皮症	高橋健造 佐伯秀久	皮膚疾患最新の治療 2023-2024	南江堂	東京	2023	124
森脇真一	光線過敏症	福井次矢 高木誠 小室一成	今日の治療指2023年 度版ー私はこう治療 している	医学書院	東京	2023	1257-125 8

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sugiyama A, <u>Nishigori C</u> , Tujimoto M, Togawa Y, Kuwabara S	Clinical Reasoning : A 60-year-old man with ataxia, chorea, and mild cognitive impairment.	Neurology	99(14)	618-624	2022
Tsujimoto M, Kakei Y, Yamano N, Fujita T, <u>Ueda T</u> , Ono R, Murakami S, <u>Moriwaki S</u> , <u>Nishigori C</u>	A clinical trial on the efficacy and safety of NPC-15 for patients with xeroderma pigmentosum exaggerated sunburn reaction type: XP-1 study protocol for a multicenter, double-blinded, placebo-controlled, two-group crossover study followed by a long-term open study in Japan.	BMJ Open	13(3)	e068112	2022
Yoshioka A, Nakaoka H, Fukumoto T, Inoue I, <u>Nishigori C</u> , Kunisada M	The landscape of genetic alterations of UVB-induced skin tumors in DNA repair-deficient mice.	Exp Dermatol	31(10)	1607-1617	2022
Nobeyama Y, Yasuda K, <u>Asahina A</u>	Abnormal peripheral blood cell counts in neurofibromatosis type 1.	Sci Rep	12(1)	18800	2022
<u>吉田雄一</u>	[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	Derma	317	1-6	2022
<u>吉田雄一</u>	神経線維腫症1型 (NF1) の治療の現状	皮膚病診療	44(11)	964-969	2022
<u>Yoshida Y</u> , Ehara Y, Koga M, <u>Imafuku S</u>	Health-related quality of life in patients with neurofibromatosis 1 in Japan: A questionnaire survey using EQ-5D-5L.	J Dermatol	49(12)	1228-1232	2022
Sakata Y, Nakamura T, Ichinose F, <u>Matsuo M</u>	Thalamic aphasia associated with mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes: A case report.	Brain Dev	44(8)	583-587	2022

Sakata Y, Nakamura T, <u>Matsuo M</u>	Reply: Amnestic aphasia in MELAS can be epileptogenic.	Brain Dev	44(8)	590-591	2022
Ishitsuka Y, Irie T, <u>Matsuo M</u>	Cyclodextrins applied to the treatment of lysosomal disorders.	Drug Deliv Rev	191	114617	2022
Higuchi N, Nakamura T, Yoshioka F, Sanefuji M, <u>Matsuo M</u>	Two differential cavities in syringomyelia of pediatric Chiari I malformation presenting with unilateral foot drop.	Brain Dev	45(3)	191-5	2023
<u>今福信一</u>	写真で学ぶ皮膚科学 レックリングハウゼン病の臨床像と新しい展開	皮膚アレルギー フロンティア	20(1)	38-39	2022
<u>原政人</u>	神経外科医として末梢神経にまで守備範囲を広げる意味	脊髄外科	36(1)	5-11	2022
尾方克久、望月葉子、齊藤利雄、崎山快夫、水口雅、久保田雅也、三牧正和、奥野龍禎、池田昭夫、小森哲夫、米山明、望月秀樹、日本神経学会小児-成人移行医療対策特別委員会	神経系疾患を対象とする小児-成人移行医療についての展望：現状と課題	臨床神経学	62(4)	261-266	2022
<u>水口雅</u>	[成人期における主な小児期発症疾患の病態・管理：神経・筋疾患] 結節性硬化症	小児内科	54(9)	1568-1572	2022
Kashii H, Kasai S, Sato A, Hagino Y, Nishito Y, Kobayashi T, Hino O, <u>Mizuguchi M</u> , Ikeda K	Tsc2 mutation rather than Tsc1 mutation dominantly causes a social deficit in a mouse model of tuberous sclerosis complex.	Human Genomics	17(1)	4	2023
<u>Koike-Kumagai M, Wataya-Kaneda M</u>	Neuroinflammation and Microglial Polarity: Sirolimus Shifts Microglial Polarity to M2 phenotype in a Mouse Model of Tuberous Sclerosis Complex.	J Exp Neurol	3(3)	63-70	2022

Dill PE, Bessis D, Guidi B, Hadj-Rabia S, Itin P, Koenig MK, Moreno-Artero E, Erlanger TE, Cattaneo M, Weber P, <u>Wataya-Kaneda M</u>	Validation of the Index for Facial Angiofibromas: A new scoring tool to assess facial angiofibromas in the tuberous sclerosis complex.	J Am Acad Dermatol	87(6)	1448-1450	2022
Koguchi-Yoshioka H, <u>Nakano H</u> , Akasaka E, Tanemura A, Katayama I, Sawamura D, Fujimoto M, <u>Wataya-Kaneda M</u>	Author reply to "WNT10A variant and severe scoliosis?"	J Dermatol	49(11)	4e24-e425	2022
Sato A, Tominaga K, Iwatani Y, Kato Y, <u>Wataya-Kaneda M</u> , 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	13	782479	2022
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	49(7)	e219-e220	2022
Iwanaga A, Utani A, Koike Y, Okubo Y, Kuwatsuka Y, Endo Y, Tanizaki H, <u>Wataya-Kaneda M</u> , Hatamochi A, Minaga K, Ogi T, Yamamoto Y, Ikeda S, Tsuiki E, Tamura H, Maemura K, Kitaoka T, Murota H	Clinical Practice Guidelines for Pseudoxanthoma Elasticum (2017)	J Dermatol	49(3)	e91-e98	2022
<u>金田眞理</u>	これが母斑症だ！	皮膚アレルギーフロンティア	20(1)	36-37	2022
<u>Wataya-Kaneda M</u> , Watanabe Y, Nakamura A, Yamamoto K, Okada K, Maeda S, Nimura K, Saga K, Katayama I	Pilot Study for the Treatment of Cutaneous Neurofibromas in Neurofibromatosis Type 1 Patients Using Topical Sirolimus Gel.	J Am Acad Dermatol	88(4)	877-880	2023

Wang WN, Koguchi-Yoshioka H, Nimura K, Tanemura A, Watanabe R, Fujimoto M, <u>Wahaya-Kaneda M</u>	Distinct transcriptional profiles in the different phenotypes of neurofibroma from the same neurofibromatosis 1 subject.	J Invest Dermatol			in press
<u>Hatano T</u> , Yuri Y	Therapeutic effect of everolimus on small renal angiomyolipoma in cases of tuberous sclerosis complex-related epilepsy and subependymal giant cell astrocytoma.	Asian J Surg	46(3)	1236-1237	2023
<u>波多野孝史</u>	母斑症と泌尿器腫瘍疾患	泌尿器科	16	157-165	2022
浅井俊弥、馬場直子、 <u>波多野孝史</u>	精神・神経症状のない結節性硬化症成人例	皮膚病診療	44	970-975	2022
Iriki H, Umegaki-Arao N, Kakuta R, Fujita H, Aoki S, Amagai M, Sasaki T, Hamamoto Y, Nakayama R, <u>Kubo A</u>	Superimposition of checkerboard distribution of ephelides and neurofibromas in a patient with segmental neurofibromatosis.	JAAD Case Rep	25	89-92	2022
<u>久保亮治</u>	【母斑と母斑症～モザイクをめぐる知的冒険～】私説 遺伝学的モザイクの分類と考え方	皮膚病診療	44(11)	942-951	2022
Kawai A, Araki N, Ae K, Akiyama T, Ozaki T, Kawano H, Kunisada T, Sumi M, Takahashi S, Tanaka K, Tsukushi S, Naka N, <u>Nishida Y</u> , Miyachi M, Yamamoto N, Yoshida A, Yonemoto T, Yoshida M, Iwata S	Japanese Orthopaedic Association (JOA) clinical practice guidelines on the management of soft tissue tumors 2020 - Secondary publication.	J Orthop Sci	27(3)	533-550	2022

Yamashita K, Funauchi Y, Hayakawa K, Ae K, Matsumoto S, Ikuta K, <u>Nishida Y</u> , Ueno T, Shimoyama Y, Hiruta N, Machinami R, Kawachi H, Takeuchi K	S100-negative epithelioid malignant peripheral nerve sheath tumor with possible perineurial differentiation.	Virchows Arch	480(6)	1269-1275	2022
Ikuta K, <u>Nishida Y</u> , Sakai T, Koike H, Ito K, Urakawa H, Imagama S	Surgical Treatment and Complications of Deep-Seated Nodular Plexiform Neurofibromas Associated with Neurofibromatosis Type 1.	J Clin Med	11(19)	5695	2022
Cortes-Ciriano I, Steele CD, Piculell K, Al-Ibraheemi A, Eulo V, Bui MM, Chatzipli A, Dickson BC, Borcharding DC, Feber A, Galor A, Hart J, Jones KB, Jordan JT, Kim RH, Lindsay D, Miller C, <u>Nishida Y</u> , Proszek PZ, Serrano J, Sundby RT, Szymanski JJ, Ullrich NJ, Viskochil D, Wang X, Snuderl M, Park PJ, Flanagan AM, Hirbe AC, Pillay N, Miller DT	Genomic patterns of malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST) evolution correlate with clinical outcome and are detectable in cell-free DNA.	Cancer Discov	13(3)	654-671	2023
Senju C, Nakazawa Y, Shimada M, Iwata D, Matsuse M, Tanaka K, Miyazaki Y, <u>Moriwaki S</u> , Mitsutake N, Ogi T	Aicardi-Goutières syndrome with SAMHD1 deficiency can be diagnosed by unscheduled DNA synthesis test.	Front Pediatr	10	1048002	2022
<u>森脇真一</u>	色素性乾皮症 (XP) を極める	MB Derma	320	237-242	2022

Ando M, Higuchi Y, Yuan J, Yoshimura A, Taniguchi T, Takei J, Takeuchi M, Hiramatsu Y, Shimizu F, Kubota M, Takeshima A, <u>Ueda T</u> , Koh K, Nagaoka U, Tokashiki T, Sawai S, Sakiyama Y, Hashiguchi A, Sato R, Kanda T, Okamoto Y, Takashima H	Novel heterozygous variants of SLC12A6 in Japanese families with Charcot-Marie-Tooth disease.	Ann Clin Transl Neurol	9(7)	902-911	2022
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	269(8)	4310-4321	2022
Matoba K, Chihara N, Satake W, Tokuoka H, Otsuka Y, <u>Ueda T</u> , Sekiguchi K, Itoh M, Matsumoto R	Long-Surviving Adult Siblings with Joubert Syndrome Harboring a Novel Compound Heterozygous CPLANE1 Variant.	Neurol Genet	8(5)	e200031	2022
Shizuku M, Kurata N, Jobara K, Tanaka T, Fukuta A, Hatanaka Iwata M, Hara K, Katsuno M, <u>Nakano H</u> , Ogura Y	Recovery From Severe Systemic Peripheral Neuropathy Secondary to Erythropoietic Protoporphyrinemia by Liver Transplant: A Case Report.	Exp Clin Transplant	20(10)	954-958	2022
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(1)	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	49(6)	e215-e216	2022

Munemoto S, Tsuchihara K, Fujishima C, Hioki C, Sasaki H, Yoshida H, Akasaka E, Nakano H, Kudo H	Novel mutation of the ferrochelatase gene in a Japanese boy with erythropoietic protoporphyrria.	J Dermatol	49(5)	e179-180	2022
大門眞	急性ポルフィリン症— 原因不明の腹痛	SRL宝函	43	23-30	2022
大門眞	私の治療「ポルフィリ ン症」	日本医事新報	5121	44-45	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4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・非常勤講師 (客員教授)

(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4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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東京慈恵会医科大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、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5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4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5年3月29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4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5年4月3日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 佐賀大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 児玉 浩明

次の職員の令和4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"/>	佐賀大学医学部臨床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。

令和5年4月10日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東京慈恵会医科大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 松藤 千弥

次の職員の令和4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 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4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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	福岡大学医に関する倫理委員会	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、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 国立がん研究センター中央病院

所属研究機関長 職 名 理事長

氏 名 中釜 齊 _____

次の職員の令和4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 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4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4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。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 神経皮膚症候群におけるアンメットニーズを満たす多診療科連携診療体制の確立
- 研究者名 (所属部署・職名) 医学部・主任教授
(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5年3月30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4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。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 神経皮膚症候群におけるアンメットニーズを満たす多診療科連携診療体制の確立
- 研究者名 (所属部署・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)

(※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。

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4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4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 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4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) 久保 亮治・クボ アキハル

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
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 国立大学法人東海国立大学機構

所属研究機関長 職名 名古屋大学医学部附属病院長

氏名 小寺 泰弘

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 神経皮膚症候群におけるアンメットニーズを満たす多診療科連携診療体制の確立
- 研究者名 (所属部署・職名) 医学部附属病院・病院教授
(氏名・フリガナ) 西田佳弘・ニシダヨシヒロ

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 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 5 年 3 月 15 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東京慈恵会医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 松藤 千弥

次の職員の令和4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4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"/>	大阪医科薬科大学研究倫理委員会	<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 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4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 神経皮膚症候群におけるアンメットニーズを満たす多診療科連携診療体制の確立
- 研究者名 (所属部署・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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	公設社団法人地域医療振興協会 (地域医療研究所)	<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4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・非常勤講師
(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 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4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5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 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4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4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 神経皮膚症候群におけるアンメットニーズを満たす多診療科連携診療体制の確立
- 研究者名 (所属部署・職名) 医学部・准教授
(氏名・フリガナ) 今泉光雅・イマイズミツヨシ

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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	公立大学法人福島県立医科大学 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。