

神経皮膚症候群におけるアンメットニーズを満たす 多診療科連携診療体制の確立

研究代表者 錦織 千佳子 神戸大学大学院医学研究科 教授

研究要旨

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

A. 研究目的

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

患者レジストリ：

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

アンメットニーズ調査研究：

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

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

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

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

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

NF2

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

TSC

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

XP

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

検討を文献なども含めて検証する（上田）。

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

ポルフィリン症

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

研究分担者

朝比奈明彦（東京慈恵会医科大学）

古村南夫（福岡歯科大学）

吉田雄一（鳥取大学）

松尾宗明（佐賀大学）

舟崎裕記（東京慈恵会医科大学）

今福信一（福岡大学）

緒方 大（国立がん研究センター）

原 政人（愛知医科大学）

藤井正純（福島県立医科大学）

水口 雅（東京大学）

金田眞理（大阪大学）

波多野孝史（東京慈恵会医科大学）

須賀万智（東京慈恵会医科大学）

森脇真一（大阪医科大学）

宮田理英（東京北医療センター）

上田健博（神戸大学）

中野英司（神戸大学）

中野 創（弘前大学）

大門 眞（弘前大学）

B. 研究方法

疾患レジストリシステムの確立：

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

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

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

NF1 の QOL 調査研究

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

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

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

NF2のQOL調査研究

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

TSCのQOL調査

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

XPの診断とQOL調査

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

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

ポルフィリン症の診断と診療ガイドラインの策定

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

（倫理面への配慮）

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

C. 研究結果

疾患レジストリについて

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

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

NF1のアンメットニーズに関する研究

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

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

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

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

NF2 のアンメットニーズに関する研究

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

TSC におけるアンメットニーズ調査

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

XP のアンメットニーズに関する研究

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

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

ポルフィリン症

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

D. 考察

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

E. 結論

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

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

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

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

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし