

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

研究分担者 吉田雄一 鳥取大学医学部感覚運動医学講座皮膚病態学分野

研究要旨

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

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

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

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

錦織千佳子（神戸大学大学院医学研究科）

A. 研究目的

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

B. 研究方法

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

（倫理面への配慮）

該当なし。

C. 研究結果

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

D. 考察

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

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

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

E. 結論

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

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

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

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

(表 1)

○神経線維腫症Ⅰ型の診断基準(指定難病)

1. 主な症候

(1)カフェ・オ・レ斑

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

(2)神経線維腫

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

2. その他の症候

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

3. 診断のカテゴリー

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

(表 2)

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

1) 遺伝学的診断基準

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

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

2) 臨床的診断基準

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

7 項目中 2 項目以上で神経線維腫症 1 型と診断する。

(表 3)

NF1 の診断基準 (NIH, 1988)

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

(表 4)

<NF1 診断基準 (2021 改訂版) >

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

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

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

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

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