

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

研究分担者 松尾 宗明 佐賀大学小児科教授

研究要旨

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

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

A. 研究目的

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

B. 研究方法

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

C. 研究結果

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

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

D. 考察

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

表 1. 診断基準の比較

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

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

E. 結論

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

（参考文献）

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

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

F. 研究発表

1. 論文発表

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

H. 知的財産権の出願・登録状況
（予定を含む。）
該当なし