

神経皮膚症候群におけるアンメットニーズを満たす 多診療科連携診療体制の確立

研究代表者 錦織 千佳子 神戸大学大学院医学研究科 特命教授

研究要旨

神経皮膚症候群は神経と皮膚、骨・聴覚器・心臓・腎臓・呼吸器、肝臓など多臓器に病変を生ずる難病で、神経線維腫症 1 (NF1)、神経線維腫症 2 (NF2)、結節性硬化症 (TSC)、色素性乾皮症 (XP)、ポルフィリン症が含まれる。生命の危機に加え、機能的・整容上 Quality of Life (QOL) の低下も著しく、患者・家族の治療に対する要望は強い。今年度はNF1、TSC、XPのレジストリを進めつつ、各疾患におけるアンメットニーズの解決に向けた検討を行った。NF1とXPについては難病プラットフォームを利用したレジストリのユーザーテストと入力説明会を実施後入力作業を進め、NF1:91名、XP:22名について入力できた。TSCについては学会主導でのレジストリが既にR2年10月から稼働しているため、その登録を進めている。アンメットニーズとしてはNF2については治療法の開発をAMEDとも連携して進める一方、分子標的薬が保険適応となったTSCについては分子標的薬 mTOR 阻害剤の有効性と安全性を含めてガイドラインの整備を行った。患者のアンメットニーズを明らかにして、患者のおかれた状況を改善する方策を提案することを目的として、各疾患での QOL に着目した調査方法の検討や、各疾患の年齢分布や重症度合、併症に応じた QOL 調査を行った。レジストリの立ち上げは患者のアンメットニーズを把握する手段の一つとしても有用であると考えている。ポルフィリン症については、患者調査と診療ガイドライン策定のための情報収集や委員会の開催などを実施し、策定に向けて作業を行った。

A. 研究目的

神経皮膚症候群は神経と皮膚に加えて、骨・聴覚器・心臓・腎臓・呼吸器、肝臓など多臓器に病変を生ずる難病で、神経線維腫症 1 (NF1)、神経線維腫症 2 (NF2)、結節性硬化症 (TSC)、色素性乾皮症 (XP)、ポルフィリン症が含まれる。生命の危機だけでなく、機能的・整容上 QOL の低下も著しく、患者・家族の治療に対する要望は強い。そこで、NF1とXPについては難病プラットフォームを利用してレジストリの運用を進めてQOLを含めた患者実態を探ることとした。TSCについては学会主導でのレジストリを運用して各疾患の年齢分布や重症度に応じた患者の実態を調査して、患者のアンメットニーズを明らかにして、患者のおかれた状態を少しでも改善する方策を提案することが本研究の全経過を通じた目的である。本年度はそのため、まず、昨年度立ち上げた難病レジストリへの運用を推進して、本研究課題の最終目標である患者のアンメットニーズの克服を達成する基礎となる患者情報の集積をめざした。その上で各疾患に応じた Quality of Life (QOL) に着目した調査方法を中心に行った。

各疾患におけるアンメットニーズに関する研究：疾患毎にその特性に応じた治療の検討やQOL調査のあり方について重症度との関連性も含めて検討する。

NF1

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

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

- NF1 は皮膚をはじめ、骨、神経系に多彩な病変を生じる遺伝性の疾患であり、本邦では難病に指定されている。しかしながら、NF1 の認定を行うための診断基準は現在本邦で診療に用いられている基準とは一部異なっていた。そこで今回、難病認定のための診断基準の見直しを行うこととした。(吉田)
- NF1 の今後のガイドラインの修正に向けて、海外での新たな知見にもとづくエキスパートパネルによる改訂版 NF1 診断基準の紹介と我が国の診断基準との比較検討を行う。(松尾)
- 骨病変を伴った NF1 1 型患者の QOL を調査する(舟崎)
- NF1 患者に発現する神経線維腫は、皮膚の神経線維腫(CNF)、神経の神経線維腫(NNF)、びまん性神経線維腫(DNF)に大別される。いずれも良性腫瘍であるが、①多発し整容面に影響を及ぼす(CNF)、②時に疼痛を伴う(NNF、DNF)、③巨大化し機能障害をきたす(NNF、DNF)、④時に悪性転化する(NNF、DNF)などから、患者の生活の質を大きく低下させる。しかしながら現在まで確立された有効な薬物療法はなく、外科的切除のみが唯一の治療法である。その外科的治療も様々な問題から積極的に行われているとは言い難い。今回の研究班における研究目的は、神経線維腫の切除治療を行う上での実臨床の問題点を明確にし、具体的な改善策を示すこと。(今福)

NF2

- NF2 の末梢神経腫瘍に対する外科的治療法の実態を把握し、より良い治療法を発信する。(原)
- NF2 の多くで両側の聴神経腫瘍が発生し、このために聴力の障害・喪失を来すため、これが大きな課題となっている。本プロジェクトにおいては、原罪 AMED で実施中の「NF2 の聴神経腫瘍に対するベバシズマブ治療の医師主導治験」プロジェクトと連携し、聴力喪失に至っていない聴力障害に対して、有効性を含めた聴力プロフィールについて検討し、一方ですでに聴力喪失した例について

は、人工内耳・聴性脳幹インプラントによる聴覚再建の実態と長期の有効性について明らかにし、これらのデータに基づいて、診療指針の策定を目指している。(藤井)

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

TSC

- 日本での難病対策における TSC の診断・治療指針は、国際的な診断基準・診療指針(2013 年刊行)と整合するよう作られている。2021 年に国際的基準・指針が改訂されたため、修正点を日本の指針にも反映すべく検討を加えた。(水口)
- TSC の皮膚症状の中で、葉状白斑は顔面の血管線維腫と並んで本症の代表的な皮膚病変の 1 つであるが、その機序は未だに解明されていない。そこで、葉状白斑の分布の特徴を調べ、特徴的な分布を誘導する要因を調べ、葉状白斑の発症機序解明を目指す。(金田)
- TSC は脳、肺、腎、皮膚など多臓器に過誤腫が発現し、加えててんかんや精神症状も伴う難治性疾患である。TSC 随伴病変の出現には年齢依存性があり、加えて個々の患者ごとに病変の組み合わせや症状の重症度は大きく異なる。従って TSC 患者の多くは各年齢層において、その時点で発現している症状や病巣に応じて複数の医療機関および複数の診療科を受診しなければならない。そのため患者は全身状態の包括的な評価が十分に把握されないまま、不定期、非効率に検査を受け、診療ガイドラインで推奨されているような規則的なサーベイランスが行われていない。このような現状に鑑み、日本結節性硬化症学会と連携し、全身性疾患である TSC 診療の質を向上させ、患者がより適切に検査・治療を受けられるようにすべく、TSC 専用のレジストリシステムを構築し、データベースへの登録に協力する。(波多野)
- 難病法施行後の神経皮膚関連の指定難病患者の実態を明らかにする共に、難病法施行以前のデータと比較するため、厚生労働省が保有する臨床調査個人票に基づく患者データベース(難病 DB)の提供申請を行う。(須賀)

XP

- XP は紫外線性 DNA 損傷の先天的な修復欠損で発症し、重篤な光線過敏症状、露光部皮膚がんのハイリスクに加え、特に本邦では過半数の症例（XP-A 群）で脳・神経症状を合併する。従って本邦では重症患者が過半数を占めるため、できるだけ早期(低年齢)での確定診断が患者予後、患者家族の QOL 向上の観点からも必要である。分担研究者は紫外線性 DNA 損傷修復能の遺伝的な欠損で発症する XP、コケイン症候群（CS）（いずれも指定難病、小児慢性特定疾病である遺伝性光線過敏症）の早期診断目的に全国から検体を受け入れ解析を行ってきた。2021年度もこの診断センターでの診断と診療を継続し患者の状況を収集するのが本研究の目的である。（森脇）
- XP-A 群患者では、神経症状の進行が患者 QOL と生命予後を左右する。歩行障害、嚥下障害の出現に伴い、活動性の低下が急速に進み、重度化する。また、最近では栄養面、心合併症における管理の困難さもみられてきている。本研究では、XP 患者において、神経症状に関連した歯科・口腔衛生分野、栄養管理、整形外科・リハビリテーション分野、心臓における合併症に関する診療ガイドラインの作成を目指す（宮田）。
- これまでに我々は XP の神経症状に対する評価を行ってきたが、全人的な医療においては神経学的異常のみならず QOL の評価も必要である。また患者家族の QOL に関してもこれまで省みられることは少なかったが、XP 患者の生活環境を維持していくうえでは重要な要素と考えられる。本研究では XP 患者および保護者（介護者）の QOL 評価を行い、生活・療養環境を把握することを目的とする。（上田）
- XP 患者を登録し、登録患者から皮膚腫瘍の治療について検討する。（錦織・中野英）

ポルフィリン症

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

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

研究分担者

朝比奈明彦（東京慈恵会医科大学）
古村南夫（福岡歯科大学）
吉田雄一（鳥取大学）
松尾宗明（佐賀大学）
舟崎裕記（東京慈恵会医科大学）
今福信一（福岡大学）
緒方 大（国立がん研究センター）
原 政人（愛知医科大学）
藤井正純（福島県立医科大学）
水口 雅（東京大学）
金田眞理（大阪大学）
波多野孝史（東京慈恵会医科大学）
須賀万智（東京慈恵会医科大学）
森脇真一（大阪医科大学）
宮田理英（東京北医療センター）
上田健博（神戸大学）
中野英司（神戸大学）
中野 創（弘前大学）
大門 眞（弘前大学）
今泉 光雄（福岡県立医科大学）

B. 研究方法

NF1

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

要と思われる。(吉田, 松尾)

- 外来受診した骨病変を有する NF1 患者 10 例に対して SF36 による質問票に回答を得た。これらの結果をもとに、8 つの下位尺度、3 つのコンポーネントのサマリースコアを算出し、国民標準値と比較した。(舟崎)
- 令和 2 年度より開始した研究活動は、上述した DNF の治療の現状について皮膚科以外の診療科(形成外科)においても同様の傾向が見られるか、また DNF の腫瘍の性質についても追加検討するために対象施設として福岡大学形成外科および京都大学形成外科を加え、後ろ向き研究を改めて遂行した。昨年度と今年度で症例数、性別、平均年齢、手術回数、cNF の腫瘍数との関連、身長、体重、腫瘍の部位、腫瘍の大きさ、使用した止血機器、切除した腫瘍重量、術中出血量、入院期間などについて全て検討し、結果が得られた。来年度以降はそれぞれのパラメーターの相関について追加検討を行っていく。(今福)
- R3 度は NF1 患者の登録を実施した。引き続き登録を進める、新患 2 名の遺伝カウンセリングを実施中であるが、令和 2 年度から実施している NF1 から発症した MPNST の臨床経過に関する研究の論文文化も進めている。(緒方)

NF 2

- 全大学の皮膚科、整形外科、形成外科、脳神経外科医局宛に、NF2 の末梢神経腫瘍の治療について郵送による回答と WEB による回答を得る方法でのアンケート調査の結果、さらにアンケート対象を広げる必要性があると判断し、国立病院、公立病院、一般病院グループ病院に同様のアンケートを送付することとした。大学病院と同様に NF2 の末梢神経腫瘍を扱っている診療科は整形外科が最も多い結果であった。すべての症例での統計処理がなされていないが、手術方法にはばらつきがみられた。前回調査と同様、診断で生検術を行っている施設もあった。(原)
- AMED で実施中の BeatNF2 trial (目標登録症例数 60 例) は、令和元年 10 月福島県立医科大学での第 1 例の組み入れから、実施を継続した。新型コロナウイルス感染症による受診控え、県外移動の困難さ、登録症例の集積状況の停滞問題に直面した。これに対して、実施施設追加、症例登録期間の 4 ヶ月間の延長を含むプロトコル改訂、治験に関する広報活動の強化を行なった。広報活動の強化は本研究班と AMED と連携して、実施した。その結果、令和 3 年 6 月末の登録期間終了時

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

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

TSC

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

XP

- 紫外線性 DNA 損傷修復能の遺伝的な欠損で発症する XP、コケイン症候群(CS)など遺伝性光線過敏症(指定難病、小児慢性特定疾病)の診断センターを、これまで同様 R3 年度も継続して運用した。依頼症例(計 11 例)を細胞学的、遺伝学的に検討した。(森脇) 嚥下機能の実情を知り、嚥下障害の対策を考えるために、公益社団法人地域医療研究所の研究倫理審査委員会において承認を得た上で、以下の計画を実施した。嚥下機能の評価、

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

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

ポルフィリン症

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

(倫理面への配慮)

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

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

C. 研究結果

疾患レジストリについて:

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

TSC のレジストリシステム: Japan Tuberous

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

各疾患のアンメットニーズに関する研究:

NF1

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

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

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

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

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

・骨病変を有する NF1 患者 10 例に対して Short-Form 36-Item Health Survey (SF36)を用いて調査した結果、3つのコンポーネントのサマリースコアでは、身体的側面では低値を示したが、精神的側面、社会的側面はほぼ国民平均値であった。また、脊柱変形とその他では有意差は認めず、保存例は手術例より精神的側面で低値であった。(舟崎)

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

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

査研究」へ参加し、新規症例の登録も積極的に行った。(緒方)

NF2

・全大学の調査に加え、国立病院 公立病院、一般病院グループ病院の皮膚科、整形外科、形成外科、脳神経外科医局宛に 郵送による回答と WEB による回答を得る方法でのアンケート調査を行った。その結果 NF2 の末梢神経腫瘍を扱っている診療科は全大学調査と同様、整形外科が末梢神経鞘腫の治療に多く携わっているという結果であった。それぞれの施設においては、合併症をきたさない工夫がなされていると思われた。しかし、診断で生検術を行っている施設もあり、生検術を行う施設と行わない施設での合併症の発生率など今後調査を行っていく。(原)

・AMED 班と連携し、ベバシズマブ治療の医師主導治験 (神経線維腫症 II 型に対するベバシズマブの有効性及び安全性を検討する多施設共同二重盲検無作為化比較試験 ; BeatNF2 trial) を実施し、症例の集積・聴覚データの収集を実施した。令和 3 年 6 月末の登録期限において、当初目的とする 60 例の適格・登録を達成した。聴覚再建の現状について、全国の脳神経外科施設にアンケート調査を実施、これをもとに、脳神経外科医および耳鼻科医からなるワーキンググループを組織・話し合いを開始した。(藤井)

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

TSC

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

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

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

(須賀)12月末にデータ提供を受けて現在解析を進めている。

XP

・2021年度はCOVID-19全国蔓延による外出自粛状況がワクチンの普及により、2020年度よりかなり改善し当科でのXPを含むすべての光線過敏症(遺伝性、非遺伝性いずれも)患者の新患者数は前年度と比べて増加した。今年度XP疑い患者の紹介件数は9例(すべて皮膚科から)であり、XPに関してはXP-A2例、XP-C1例、XP-V2例を確認した。XPではないと確定した症例が2例(結果的には通常の雀斑であった)あり、残りの2例は現在解析中である。一方、XPの類縁疾患であるCSは光線過敏症ではなく発育障害などを主訴に2例の検査依頼(いずれも小児科)があり1例のCS(CSA)を確認した。2021年度は過去にXPと診断した症例の定期受診のキャンセルはほぼなく、光線過敏症患者の再診状況はコロナ禍前にはほぼ戻ったと思える。(森脇)

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

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

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

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

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

ポルフィリン症

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

ガイドライン作成：海外には急性ポルフィリン症の急性症状の対処、治療について解説されたガイドラインは存在するが、各ポルフィリン症の病型を網羅した包括的なガイドラインは国内外ともに存在しない。治療に関してはヘミン製剤およびギボシランナトリウムについてはエビデンスレベルの高い文献があるので高く推奨できるので、ガイドラインに追記した。(中野創・大門) ¥

D. 考察

レジストリについて：NF1とXPのレジストリシステムのユーザテストと入力説明会を経て、10月から入力を進めているので、来年度は入力数を大幅に増やしたい。指定難病の入力項目と共通する項目はそのまま数値が出てくるようなシステムに連動すると、現場の入力作業の負担が幾分か減ると思われる。

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

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

とが期待される。

骨病変を有する NF1 患者における QOL 調査は初めての試みであるので、今後、症例数を増やし、検討を進める必要があると思われる。また、将来的には重症度分類との整合性を検証した上での活用を検討する必要がある。

DNF の手術治療は、出血量が多く、手術時間も長くなることは、これまで一般的に認知されていたことであるが、それが数値で示され 医療費との関連性も議論されており、今後の重要な情報になると思われる。出血を抑えるためには、高価ではあるが有効な超音波凝固切開装置を使えるようにすることが望ましく、患者の安全と治療成績の向上、入院期間の短縮という面からの医療費節減を考えると、高額ではあっても確実な止血が可能な超音波凝固切開装置を各施設で装備できるように、その装置の加算が保険承認される様に主要学会を通して働きかけることが、DN の安全な切除を実現する道筋だと考える。

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

NF2 における神経鞘腫の切除において、各施設で合併症をきたさない工夫を読み取ることができたとのことなので、そのノウハウを広く、診療に携わる医師ならびに一般社会に周知する必要があると考えた。この度研究班で集積している NF2 の症例のデータは NF2 分野において最大規模のデータとなると思われ、今後の診療指針策定のための重要な基礎データになるとともに、国際的にも重要な情報発信になることが期待される。

最近の TSC に対する分子標的薬の登場とその適応範囲の拡大により、結節性硬化症の皮膚・腎臓の腫瘍を mTOR 阻害薬で治療する際、事前に効果の程度を予測し、治療計画を立てることが可能となっており、皮膚症状と中枢神経症状の共通の病態を解明することにより、取り扱いの困難な中枢神経症状の解明や新規治療法の開発が、直接目で見ることができて、かつ実際に触れることもできる取り扱い安い皮膚症状を用いて検討することが可能となり、中枢神経症状の病態解明や治療法の開発を加速させることができる。

XP については、かなり希少であるため、いまだに 6 歳になるまで診断されていない症例もあるので、XP の早期診断の支援をする必要性は痛感する。

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

ポルフィリン症の診断を支援していく必要がある。

E. 結論

神経皮膚症候群のアンメットニーズを満たすため、各疾患における最適な治療法について探索し、現状での患者の置かれている状況の把握を目的として、NF2 とポルフィリン症を除く 4 疾患について、疾患レジストリを開始したので、今後の患者調査についての研究基盤が確立した。XP とポルフィリン症については早期診断が患者の予後の面からも重要であり、研究班としても診断の確定ならびに患者教育にも貢献した。NF1 や TSC では近年登場した分子標的薬の全身臓器への有効性が明らかになりつつあり、それに応じたガイドラインの改定などをタイムリーに行え、患者ならびに医療行政にも寄与するものと考えている。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

- 論文発表
 - 中野英司、錦織千佳子：皮膚悪性腫瘍（第 2 版）。日本臨牀 79 増刊 2：177-182, 2021
 - 小野竜輔、大戸梨沙、飯田裕里佳、新川衣里子、田井志正、錦織千佳子：口唇に巨大な有棘細胞癌を発症した色素性乾皮症 C 群。皮膚病診療 43(7)：649-653, 2021
 - 中野英司、錦織千佳子：色素性乾皮症 疫学調査と症例から学ぶ。Derma 315: 57-63, 2021
 - Yamano N, Kunisada M, Nishiaki-Sawada A, Ohashi H, Igarashi T, Nishigori C : Evaluation of Acute Reactions on Mouse Skin Irradiated with 222 and 235 nm UV-C. Photochem Photobiol 97(4)：770-777, 2021
- 学会発表
 - 上田健博, 辻佑木生, 関口兼司, 荻田典生, 錦織千佳子, 松本 理器：重症型 A 群色素性乾皮症における神経症状の解析と予後予測因子の探索。第 62 回日本神経学会学術大会, 2021.5
 - Takemori C, Koyanagi-Aoi M, Fukumoto T, Kunisada M, Hosaka C, Aoi T, Nishigori C : Comprehensive analyses on melanocytes differentiated from induced pruripotent stem cells originated from xeroderma pigmentosum complementation group A. 第 The 50th European Society for Dermatological Research Annual Meeting, 2021.9
 - 竹森千尋, 福本毅, 青井 (小柳) 三千代, 国定充, 保坂千恵子, 青井貴之, 錦織千佳子：

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

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

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし