

## 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)  
大門真(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。

・結節性硬化症の中樞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 発症マウスでは中樞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、結節性硬化症の中樞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