

## 本邦における神経線維腫症1型の診断基準と重症度分類の改定案の策定

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科学分野

### 研究要旨

本邦においては日本皮膚科学会の主導により、2018年に神経線維腫症1型(NF1)の診断ガイドラインが作成され、10年ぶりにNF1の診断基準と重症度分類が改定された。そして2021年には海外においてもNF1の診断基準の改定が行われた。しかしながら、本邦と海外の基準には相違点が見られる。そこで今回、両者の検証を行い、新たにNF1の診断基準と重症度分類の改定案を作成することとした。

本邦の基準ではいち早く遺伝学的診断基準が採用されていたが、詳細に検証を行った結果、本邦の診断基準を海外の最新の基準に準拠することが望ましいと考えられた。また、重症度分類(DNB分類)については、患者数の少ないstage3と4を統合することで海外とほぼ同等の重症度分類になるのではないかと考えられた。

今回作成したNF1の診断基準および重症度分類の改定案について本研究班でさらに検討を行い、最終的に日本レックリングハウゼン病学会をはじめとする主要関連学会で承認を得た後に公表することが望ましいと思われる。今後、臨床現場で混乱が起こらないように指定難病の臨床調査個人票の改定や小児慢性特定疾病との整合性についても検討する必要がある。

### A. 研究目的

本邦においては2018年にNF1の診断基準と診療ガイドラインの改定が行われた(図1)。この診断基準では海外に先駆けて遺伝学的診断基準が作成された。また、NF1は指定難病であり、重症度分類(DNB分類)の改定も併せて行われ、stage3以上は医療費の公費助成の対象となった(図2)。

その間、海外においても2021年にNF1の診断基準が改定され、遺伝学的異常が項目の一つに加えられた(図3)。しかしながら、海外の診断基準は本邦の基準とは完全に一致しておらず、重症度分類についても相違点がある。そこで今回、本邦におけるNF1の診断基準と重症度分類の改定案を新たに作成することとした。

### B. 研究方法

NF1の診断基準と重症度分類の改定案を作成するために、まず本邦と海外の診断基準と重症度分類の相違点について詳細に比較・検証した。また、海外の重症度分類は1977年に発表されているRiccardiの基準を用いた。本邦の重症度分類の参考資料として既に公表されている特定疾患の論文データを用いた。さらに現在本邦で使用されている指定難病の基準と臨床調査個人票についても検証を行うこととした。

(倫理面への配慮)

今年度は診断基準と重症度分類の改定案の策定であり、倫理審査には該当しなかった。

### C. 研究結果

本邦の診断基準では遺伝学的診断基準と臨床的診断基準を設けているが、海外の基準では家族歴の有無(父または母に同症)で基準が分けられていた。診断項目について細かく検証を行った結果、海外では眼科的な異常として、脈絡膜の異常が追加され、遺伝学的な異常(病的バリエーション)は他の項目と同等の扱いで診断項目に追加されていた。骨病変として本邦において記載されている脊椎の異常は海外の基準では採用されていなかった。これらの検証の結果、海外の基準はNF1の各分野のエキスパートが最新の情報をもとに改定を行ったものであり、本邦の基準を海外の基準に準拠することが望ましいと考え、改定案を作成した(図4)。

重症度分類については、本邦で用いられているDNB分類は医療費の公費助成のための独自の基準であり、stage3以上が対象となるが、stage4の患者数は他のstageと比較して対象者が極めて少なかった。海外で一般的に用いられている重症度は4段階に分けられているが、stage1,2は本邦とほぼ同等の重症度であった。本邦のstage3と4を統合すれば、4段階となり海外との整合性は保たれるのではないかと考えられ、改定案を作成した(図5)。

### D. 考察

今回、NF1の診断基準と重症度分類について本

邦と海外の比較・検証を行ったところ、相違点が明らかになった。本邦では遺伝学的診断基準と臨床的診断基準を設けていたが、遺伝子検査のみでは判断が難しい場合もあり、海外の基準に準拠して診断項目の一つとして同等に取り扱うことが妥当と考えられた。

DNB 分類は本邦独自の重症度分類ではあるが、患者数の少ない stage を統合し、5 段階から 4 段階にすることで海外との整合性を保つことが可能で、より実用的な分類となるのではないかと考えられた。

これらの改定を行った場合には、現在本邦で用いられている指定難病の診断基準および臨床調査個人票も同時に改定する必要があると思われる。また、NF1 における小児慢性特定疾病の診断基準あるいは医療費助成基準は指定難病の基準と異なっており、今後それらの整合性についてさらに検討をすすめる必要がある。

## E. 結論

今回作成した診断基準および重症度分類の改定案について本研究班にてさら検討をすすめ、日本レックリングハウゼン病学会をはじめとする主要関連学会に提示し、パブリックコメントの手続き後に承認を得た後に公表することが望ましいと思われる。さらに臨床現場で混乱が起らないように指定難病における臨床調査個人票の改定や小児慢性特定疾病の診断基準についても今後検討を行う必要がある。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

- 論文発表
- 吉田雄一: XVIII 色素異常, 母斑症 5. 神経線維腫症 1 型 (von Recklinghausen 病) 皮膚疾患 最新の治療 2023-2024, 高橋健造, 佐伯秀久編. pp273, 南江堂, 東京, 2023.
- 吉田雄一: 神経線維腫症 1 型 (NF1). 最新ガイドラインに基づく皮膚疾患 診療指針 2023-'24, 石河 晃編. pp200-204, 総合医学社, 東京, 2023.
- 吉田雄一: 神経鞘腫瘍の手術 末梢神経鞘腫瘍 神経線維腫. 脊椎脊髄 36(5): 345-349, 2023.
- 吉田雄一: 母斑症に対する治療薬. 皮膚科 3(6): 696-700, 2023.
- 吉田雄一: レックリングハウゼン病をどのように診るか. Clinical Derma 25(1): 7-8, 2023.
- Kawauchi T, Okanishi T, Okazaki T, Aoki C, Kasagi N, Adachi K, Yoshida Y, Miyake N,

Matsumoto N, Maegaki Y: Mastocytosis in a case of Noonan syndrome by a de novo pathogenic CBL variant. Yonago Acta Med 66(4): 463-466, 2023.

## 2. 学会発表

- 吉田雄一.  
神経線維腫症 1 型(NF1)における治療戦略-多診療科によるチーム医療の構築-.  
日本小児科学会鳥取地方会第 76 回例会 7 月 2 日 2023 年 米子
- 江原由布子, 吉田雄一.  
神経線維腫症 1 型の叢状神経線維腫に対するセルメチニブ硫酸塩カプセルでの治療中にざ瘡様皮疹を生じた 1 例.  
日本皮膚科学会第 153 回広島地方会 9 月 2 日 2023 年 広島
- 江原由布子, 吉田雄一.  
神経線維腫症 1 型における叢状神経線維腫に対するセルメチニブ硫酸塩カプセルによる治療経験.  
第 15 回日本レックリングハウゼン病学会 2 月 11 日 2024 年 佐賀
- 吉田雄一.  
神経線維腫症 1 型(NF1)の移行期医療-皮膚科医の立場から-.  
第 15 回日本レックリングハウゼン病学会 2 月 11 日 2024 年 佐賀

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

- 特許取得  
なし
- 実用新案登録  
なし
- その他  
なし

(図1)

## 本邦のNF1 診断基準(2018)

(概念)  
カフェ・オ・レ斑、神経線維腫を主徴とし、皮膚、神経系、眼、骨などに多発病変が年齢の変化とともに出現し、多彩な症候を呈する全身性母胎性であり、常染色体優性の遺伝性疾患である。

(診断基準)  
1) 遺伝学的診断基準  
NF1 遺伝子の病変となる変異が特定されれば、神経線維腫症1 型と診断する。ただし、その判定（特にミスマッチ変異）においては専門科の意見を参照にする。  
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 型を同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。  
(2018 年1 月現在保険適用外)

- 2) 臨床的診断基準  
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**7 歳以下神経線維腫**\*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（**骨柱、腕節の変形**）四肢骨の変形、頭蓋骨、顔面骨の骨欠損）  
7. **腎系内（第一近腎動脈）に腎症**

7 項目中 2 項目以上で神経線維腫症1 型と診断する。

<その他の参考所見>

1. 大型の腋窩斑
2. 有毛性肩胛色素斑
3. 若年性真性肉芽腫
4. 異位歯列
5. 脳脊髄腫瘍
6. Undifferentiated bright object (UBO)
7. 消化管間質性腫瘍 (Gastrointestinal stromal tumor, GIST)
8. 網膜神経鞘腫
9. 悪性末梢神経線維腫
10. 視網膜性浮腫 (浮腫層)・注意欠陥多動症・自閉スペクトラム症

吉田雄一, 他. 日皮会誌 128: 17, 2018

(図4)

## 神経線維腫症1 型(NF1)の診断基準(本邦改定案)

A: NF1 と診断された父または母のいない場合は、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<sup>1</sup>
- ・ 腋窩あるいは鼠径の雀卵斑様色素斑
- ・ 2 個以上の神経線維腫あるいは1 個以上の**叢状**神経線維腫
- ・ 視神経膠腫
- ・ 2 個以上の虹彩小結節あるいは**脈絡膜の異常**
- ・ **特有の骨病変(蝶形骨形成不全、脛骨の彎曲、長管骨の偽関節)**
- ・ **遺伝子検査で概ね50%以上のNF1 遺伝子のヘテロ接合型病的バリエーション<sup>2</sup>**

B: A の診断基準を満たす父または母がいて、A の1 項目以上がみられる子供

- 1 思春期前は最大径5 mm 以上、それ以降は15 mm 以上  
2 保険適用外

(図2)

## NF1 の重症度分類(本邦)

stage	DNB 分類			生活機能と 社会的活動度
	D	N	B	
1	D1	N0	B0	日常・ 社会生活活動にほとんど問題なし
2	D1 D2	N0-1 N0-1	B0-1 B0-1	日常・ 社会生活活動に軽度の問題あり
3	D3	N0	B0	日常生活に軽度の問題があり、 社会生活上の問題が大きい
4	D3 D3	N1 N0-1	B0-1 B1	日常生活に中程度の問題があり、 社会生活上の問題が大きい
5	D4 AnyD AnyD	AnyN N2 AnyN	AnyB AnyB B2	身体的異常が高度で、日常生活の支障が大きい

公費対象

(図5)

## NF1 の重症度分類(改定案)

stage	DNB 分類			生活機能と 社会的活動度
	D	N	B	
1	D1	N0	B0	日常生活・ 社会生活にほとんど <b>支障なし</b>
2	D2	N0-1	B0-1	日常生活・ 社会生活に軽度の <b>支障あり</b>
3	D3	N0-1	B0-1	日常生活・ 社会生活に <b>中程度の支障あり</b>
4	D4 AnyD AnyD	AnyN N2 AnyN	AnyB AnyB B2	日常生活・ 社会生活に <b>重度の支障あり</b>

公費対象

(図3)

## NF1 診断基準 和訳(2021 改訂版)

A: NF1 と診断された**父または母のいない**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<sup>a</sup>
- ・ 2 個以上の神経線維腫(どのタイプでもよい)あるいは1 個以上の**叢状**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**  
(光干渉層撮影/近赤外線反射分析法で観察される明るく不規則な結節)
- ・ 特有の骨病変(蝶形骨形成不全<sup>b</sup>、前外側への脛骨の彎曲、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父または母がいて、A の1 項目以上がみられる子供

<sup>a</sup> 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 の可能性が高いが、例外としてレジュス症候群の可能性あり、2 つの色素斑のうち少なくともどちらかが両側性でなければならない

<sup>b</sup> 眼窩に叢状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