

神経線維腫症1型の叢状神経線維腫合併に関する研究

研究分担者 實藤 雅文、佐賀大学医学部小児科 准教授
松尾 宗明 佐賀大学医学部小児科 教授

研究要旨

【目的】神経線維腫症1型（Neurofibromatosis type 1: NF1）は30-50%に叢状神経線維腫（Plexiform neurofibroma: PN）を合併するとされているが、本邦における合併率、治療の実態は明らかでない。また2022年よりMEK阻害剤（セルメチニブ）が保険収載され18歳以下の外科治療困難なPN症例の治療が可能となった。MEK阻害剤の有効性・安全性・NF1の他の症候への影響などについて前方視的にデータを蓄積するためのレジストリ作成を目的とし研究を開始した。NF1の全体像を把握するための一次調査の結果を報告する。

【方法】全国の研究協力医療機関（大学病院、総合病院、小児専門病院）834施設の小児科、皮膚科の計1,612の診療科に、一次調査としてアンケートのハガキを送付した。2022年4月1日から2023年3月31日までの期間に各診療科で診察を受けた18歳以下のNF1の患者数、そのうちPNを合併した患者数を調べた。

【結果】ハガキを送付した1,612の診療科のうち666の診療科から返送があり（回収率：41.3%）、小児科385施設、皮膚科265施設、その他2施設であった。明らかになったNF1患者数は1,890人で、叢状神経線維腫の合併は194人であった（合併率：10.3%）。

【結論】多数のPN合併NF1患者を同定することができた。これまでの報告よりPN合併が低い理由として、定期フォローされていないPN患者がいること、18歳までに対象を限定したことが考えられた。現在、二次調査で叢状神経線維腫の発症年齢、部位、症状、治療状況、神経発達症の合併などについて調査中である。

A. 研究目的

神経線維腫症1型(NF1)は、細胞増殖抑制作用などを有するニューロフィブロミンの異常により、カフェオレ斑などの皮膚病変、神経線維腫などの腫瘍性病変、骨病変、中枢神経の異常などを呈する常染色体顕性遺伝形式の疾患である。患者の30-50%が叢状神経線維腫(Plexiform neurofibroma: PN)を合併すると言われているが、我が国における合併率、治療の実態は明らかではない。また、これまで、PNに対しては外科的治療が経過観察しか選択肢がなかったが、2022年よりMEK阻害剤であるセルメチニブが保険収載され18歳以下の外科治療困難PN例の治療が可能となった。今回、我が国におけるPN合併NF1症例の治療の実態を明らかにし、今後、セルメチニブのPNへの有効性や長期的安全性、NF1の他の合併症への影響(視(1)神経膠腫、皮膚神経線維腫、悪性末梢神経鞘腫: MPNST)、中枢神経機能への影響について前方視的にデータを蓄積していくためのレジストリ作成を目的として研究を計画した。

B. 研究方法

1) 一次調査

全国の研究協力医療機関（大学病院、総合病院、小児専門病院）834施設の小児科、皮膚科の計1,612の診療科に、一次調査としてアンケートのハガキを送付した。2022年4月1日から2023年3月31日までの期間に各診療科で診察を受けた18歳以下のNF1の患者数、そのうちPNを合併した患者数を調べた。

2) 二次調査

一次調査の回答のあった施設のうち、適格基準に該当する患者がいる施設に対して二次調査を行った。二次調査では、下記の取得情報の項目に記載されている情報の収集を行った。

【一次調査項目】

18歳以下のNF1の患者数とそのうちPNを合併していた患者数

【二次調査項目】

- (1) カルテ番号(各機関において情報管理に使用)
- (2) 年齢、性別

- (3) PN 発症年齢
 - (4) PN 部位
 - (5) PN に関連する症状の有無
 - (6) PN の治療状況・治療方針決定の方法
 - (7) NF1 に関連するその他の症状、所見、家族歴、合併症
 - (8) 発達検査の結果
- レジストリ研究協力の可否

(倫理面への配慮)

現在通院中等、同意取得が可能と考えられる研究対象者に対しては、原則、文書によるインフォームド・コンセントを受けるか、口頭によりインフォームド・コンセントを受け、説明の方法及び内容並びに受けた同意の内容に関する記録を診療録等に記載する。既に来院していない等、直接インフォームド・コンセントが困難な研究対象者においては、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」第4章 第81(3) ア (ウ) に準じて、研究の概要を公開し、研究対象者等が情報等を研究に使用されることについて拒否できる機会を保障する。

本研究は、研究代表機関である佐賀大学医学部附属病院臨床研究倫理審査委員会の承認および研究機関の長の許可を得て実施した。

二次調査に協力する機関においては、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」第4章 第81(4) ウ に準じて、既存試料・情報の提供のみを行う者等の手続として、倫理審査委員会の意見を聴いた上で、所属機関の長の許可を得た。

C. 研究結果

ハガキを送付した 1,612 の診療科のうち 666 の診療科から返送があり (回収率: 41.3%)、小児科 385 施設、皮膚科 265 施設、その他 2 施設であった。明らかになった NF1 患者数は 1,890 人で、叢状神経線維腫の合併は 194 人であった (合併率: 10.3%)。

D. 考察

比較的多数の PN 合併 NF1 患者を同定することができた。これまでの報告より PN 合併が低い理由として、定期フォローされていない PN 患者がいること、18 歳までに対象を限定したことなどが考えられた。現在、二次調査で叢状神経線維腫の発症年齢、部位、症状、治療状況、神経発達症の合併などについて調査中である。

E. 結論

本邦における 18 歳以下の NF1 での PN 合併率は、約 10%であった。

G. 研究発表

1. 論文発表

- (1) 松尾宗明. 新生児スクリーニングについて.

佐賀県母性衛生学会雑誌. 25(1)3-6. 2023

- (2) 松尾宗明. 神経線維腫症、Sturge-Weber 症候群. 小児の治療指針. 小児科診療 86 巻増刊号, 818-820. 2023

- (3) Yamada, Y, Fukaura-Nishizawa, M, Nishiyama, A, Ishii, A, Kawata, T, Shirakawa, A, Tanaka, M, Kondo, Y, Takeo, T, Nakagata, N, Miwa, T, Takeda, H, Orita, Y, Motoyama, K, Higashi, T, Arima, H, Seki, T, Kurauchi, Y, Katsuki, H, Higaki, K, Minami, K, Yoshikawa, N, Ikeda, R, Matsuo, M, Irie, T, Ishitsuka, Y. Different solubilizing ability of cyclodextrin derivatives for cholesterol in Niemann-Pick disease type C treatment. Clin Transl Med. 2023; 13:e1350.

2. 学会発表

- (1) Matsuo M. Advance management in neurofibromatosis type1. The 16th Asian Oceanian Congress of Child Neurology Conference 2023 4-6 August 2023. Bangkok, Thailand

- (2) 松尾宗明. 小児科での神経線維腫症 1 型診療。シンポジウム。第 14 回日本レックリングハウゼン病学会。2023.2.12. 名古屋

- (3) 松尾宗明. 小児期神経線維腫症 1 型の治療と管理。シンポジウム 1. 遺伝性の皮膚難病治療に挑む。第 74 回日本皮膚科学会中部支部学術大会。2023. 10. 28. 京都