

神経皮膚症候群および色素性乾皮症・ポルフィリン症の学際的診療体制に 基づく医療最適化と患者 QOL 向上のための研究

研究代表者 朝比奈 昭彦 東京慈恵会医科大学 皮膚科学講座 教授

研究要旨

本研究の対象疾患は、主領域の皮膚・結合組織疾患領域から神経線維腫症 1 型 (NF1) および 2 型 (NF2) (指定難病 34) と色素性乾皮症 (XP) (同 159)、他領域から結節性硬化症 (TSC) (同 158) とポルフィリン症 (同 254) である。各疾患は一部を除き遺伝性で、幼小児期から皮膚と神経を含む複数臓器に多発性かつ経時的に病変が進行する。病像が複雑で診断と治療が難しく、QOL を障害し生命予後に関わる。NF2 以外は小児慢性特定疾病で、小児期から各診療科が連携して切れ目なく診療する必要がある。本年度は、多くの領域にまたがる複数の専門家による一年間の研究活動を通じて、患者レジストリの推進（特に NF1 と XP は難病プラットフォームも使用）、学際的な診療体制の整備と施設登録 (NF1)、関連する診療ガイドラインや重症度分類、治療指針のアップデートの準備 (NF1、NF2、TSC、XP、ポルフィリン症) ないしはその公開 (NF1、TSC)、患者の実態調査やアンケート調査 (NF1、NF2、TSC、XP、ポルフィリン症)、新しい治療薬の開発および評価 (NF1、NF2、TSC)、新しい手法を用いた遺伝子解析と診断 (NF1、XP、ポルフィリン症)、さらに医師や患者・家族への疾患啓発活動など、積極的な研究が行われた。これによって、各疾患における患者 QOL の向上に資するとともに、診療水準向上と均質化を通じて難病に対する良好な政策医療の実現に繋がる。

A. 研究目的

本研究の対象として、主領域の皮膚・結合組織疾患領域から神経線維腫症 1 型 (NF1) および 2 型 (NF2) (指定難病 34) と色素性乾皮症 (XP) (同 159)、他領域から結節性硬化症 (TSC) (同 158) とポルフィリン症 (同 254) を選んでいる。各疾患は一部を除き遺伝性で、幼小児期から皮膚と神経を含む複数臓器に多発性かつ経時的に病変が進行する。NF と TSC は神経皮膚症候群に属し、XP、ポルフィリン症も皮膚症状が診断契機となる。病像が複雑で診断と治療が難しく、QOL を障害し生命予後に関わる。NF2 以外は小児慢性特定疾病で、小児期から各診療科が連携して切れ目なく診療する必要がある。これまでの研究班活動から、診療・治療ガイドライン (GL) と診療体制の整備が進んだ。近年、各疾患の病態解明と遺伝子解析が進み、分子標的薬の MEK 阻害薬や mTOR 阻害薬が実用化された。患者レジストリから本邦における実態を把握して医師間の啓発活動を進め、GL や重症度分類の見直しや、薬剤の適正使用を通じた診療水準向上と均質化を進めることが、患者 QOL 向上と政策医療の実現に繋がる。

多領域から学会を代表する専門家が横断的研究班を組織し、国際的視野で医療水準向上を提案できる点に特色がある。

NF1

レジストリを推進する。診断基準の見直しと重症度検証、GL 改訂を行う。叢状神経線維腫の全国調査や治療の現状把握、MEK 阻害薬であるセルメチニブの適応・安全性と効果の検討、小児の腫瘍性病変の調査から高水準の医療を届ける。より詳細な遺伝子解析やモザイク症例の解析と、それによる重症度予測や伝達リスク評価を行う。痒み等のバイオマーカー評価と生検組織解析、骨代謝解析等で総合的 QOL 向上を目指す。米国組織との連携も進める。

NF2

両側聴神経腫瘍による聴覚喪失による QOL 障害を阻止するため、人工内耳・聴性脳幹インプラントなど信頼性のある聴覚維持・再建への指針策定を目指す。既存治療の効果や合併症を解析し、信頼性のある聴覚維持・再建への指針策定を行う。脊髄・末梢神経の神経鞘腫に対する系統的治療法を提案する。

TSC

学会レジストリを支援し、本邦における TSC 症例の全体像を把握する。外用・内服 mTORC1 阻害剤の利用頻度、有用性と副作用、患者 QOL 変化等の検討から、日皮会誌に掲載された診療 GL を改訂する。TAND（結節性硬化症関連神経精神障害）診療の進捗に基づく TSC に伴うてんかん診療 GL 改訂を行う。

XP

新規症例の分子遺伝学・細胞生物学的診断を支援する。診療 GL 改訂と、レジストリによる臨床情報蓄積、遺伝型・表現型関連の検討を行う。神経症状に関連した患者管理や合併症を評価し QOL 向上を目指す。

ポルフィリン症

診療 GL を新たに策定し公表する。遺伝子診断を進めて症状予防につなげる。急性ポルフィリン症では遺伝子解析システム構築から臨床能力の向上に貢献する。本邦の患者集団を捉えて実態把握する。

本研究班は研究代表者のほか、以下の分担研究者で構成されている。

朝比奈 昭彦（東京慈恵会医科大学）

吉田 雄一（鳥取大学）

今福 信一（福岡大学）

久保 亮治（神戸大学）

西田 佳弘（名古屋大学）

舟崎 裕記（東京慈恵会医科大学）

緒方 大（国立がん研究センター）

原 政人（愛知医科大学）

松尾 宗明（佐賀大学）

藤井 正純（福島県立医科大学）

今泉 光雅（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）

錦織 千佳子（神戸大学）

森脇 真一（大阪医科薬科大学）

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）

（逝去により研究途上で中野から清水に交代）

清水 忠道（富山大学）

諏佐 真治（山形大学）

須賀 万智（東京慈恵会医科大学）

B. 研究方法

本研究班では疾患ごとに、本年度は以下の方法

で研究を推進した。

NF1

1. 難病プラットフォームを用いた新規患者登録を進め、本邦の現状を把握する。（朝比奈）
2. 通院する NF1 患者のサブタイプ分析を行い、皮膚症状と神経系症状、骨症状の相関と重症度を解析する。（朝比奈）
3. 日本皮膚科学会の NF1 診療 GL の本邦診断基準について本邦と海外と比較し、重症度について調査を行って各ステージの割合を検証する。（吉田、今福、朝比奈、西田）
4. NF1 の叢状神経線維腫、悪性末梢神経鞘腫瘍に対する診療 GL の CQ 案を作成し、文献レビューを行う。（西田、吉田）
5. 叢状神経線維腫・悪性末梢神経鞘腫瘍に対する新たな診療 GL を完成させ、外部評価を実施する。（西田）
6. MRI 撮像データ等をもとに叢状神経線維腫の発症率・自然史調査を進め、セルメチニブの適正使用啓発を行う。（西田、吉田）
7. 叢状神経線維腫や視神経膠腫を合併した小児 NF1 症例の全国調査を行い、症例数と診療施設を把握しレジストリ作成につなげる。（松尾）
8. NF1 を基盤に悪性末梢神経鞘腫瘍(MPNST) がどの程度の割合で発症しているか、これまで集積したデータを論文報告する。（緒方）
9. 米国 CTF/NFCN が全米展開する多科・多職種による NF1 患者診療システムの本邦における構築と全国展開を進める。（西田）
10. SF36 による骨病変患者の QOL 評価と骨質を含めた骨代謝動態の評価を行う。（舟崎）
11. NF1 遺伝子変異の全エクソーム解析を行い、表現型との相関を解析する。（今福）
12. NF1 モザイク症例に対し、神経線維腫およびカフェオレ斑由来メラノサイトを用いた体細胞変異解析系の確立を試みる。（久保）
13. 厚生労働省の医療費助成申請による難病データベースの提供を受け、NF1 に適切な QOL 評価尺度検討を行う。（須賀）

NF2

1. 聴覚維持に関して、AMED 班と連携して医師主導治験 BeatNF2 trial から得られるベバシズマブの効果に関して詳細解析を行う。（主担当：藤井）
2. 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、聴覚喪失例に対する本邦の人工聴覚器（人工内耳・聴性脳幹インプラント）の検討を進める。（主担当：今泉）
3. NF2 患者のレジストリの構築・登録準備を進め

る。(藤井、今泉)

4. 過去アンケート回答施設と共同で治療法別の合併症の種類・程度を把握し、脊髄腫瘍および末梢神経腫瘍についての治療指針を確立してレジストリ構築の端緒とする。(原)

TSC

1. 腎血管筋脂肪腫診療 GL の 2023 年改訂版を、日本泌尿器科学会と日本結節性硬化症学会と連携して発行し、TSC 診療に携わる医療従事者に周知する。(波多野)
2. レジストリの継続的な運用体制を整える。(波多野、松尾)
3. 本邦の各学会において制定されている TSC の臓器別の診断基準や治療指針とも相関を図りながら、国際的な新規診断基準の改訂版にそって本邦の TSC の診断基準を含めた日本皮膚科学会の TSC 診療 GL の改訂を行い、日本結節性硬化症学会、日本皮膚科学会と連携して「2023 改訂版」として公開する。(金田、水口、波多野)
4. 非腫瘍性の稀な合併症である片側肥大の治療例について検討する。(水口)
5. TSC に伴うてんかん診療 GL の策定および、関連神経精神障害 (TAND) の管理と GL 策定を進める。(水口)
6. 患者の実態調査により、シロリムスゲルの使用頻度、使用方法、使用患者の特徴、膚病変の変化や患者 QOL の改善などを調べる。(金田)
7. TSC 地方会を開催するほか、患者および患者家族向けの公開講座を開催し、疾患の啓発に努める。(金田、水口、波多野)

XP

1. 難病プラットフォームを用いた新規患者登録を進め、本邦の現状を把握する。(錦織、森脇)
2. XP の診断センターを維持し、全国からの診断依頼に対応して XP 患者の診断、解析と診療の支援を行う。患者会とも連携してアンメットニーズを引き出し支援する。(錦織、森脇)
3. 2015 年度の日本皮膚科学会 XP 診療 GL (診断基準、重症度分類など) につき、遺伝子診断の現況を調査しつつ、最近の知見に基づく遺伝子診断の適切な用い方などにも言及した改訂版を策定する。(錦織、森脇)
4. 難治性の神経疾患という側面をもつ XP において、QOL や ADL が低下していく中でどのような療養生活を送っていくのか、あらかじめ患者家族と意思決定を行うアドバンスケアプランニング (ACP) の実践状況と必要性について検討する。(上田)
5. 日本に多い A 群 XP (XP-A) 患者は神経症状の

進行が患者 QOL と生命予後を左右し、歩行障害、嚥下障害の出現に伴う活動性の低下が急速に進み重度化するほか、栄養面、心合併症における管理の困難さもみられる。こうした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解析を行い、とくに全国色素性乾皮症家族会を通して栄養面におけるアンケート調査を行うほか、XP-A 剖検例における免疫組織学的検討を含めた病理学的検討を継続して行い、診療指針の策定を目指す。(宮田)

ポルフィリン症

1. ポルフィリン症の日本皮膚科学会診療 GL を策定する。(中野、清水)
2. ポルフィリン症の第 2 次全国疫学調査を実施し、その分析を行う。また、症例の遺伝子解析による確定診断を適宜行う。(中野、清水)
3. 急性肝性ポルフィリン症の 4 つの原因遺伝子に対してカスタムプライマーを作成し、次世代シーケンサーで迅速かつ確実に遺伝子変異を同定するシステムを構築したが、このシステムを用いても遺伝子変異を同定できない症例が存在するため、エクソーム解析によるシーケンスデータから CNV を同定するシステムを構築し、家系解析を行う。(諏佐)

C. 研究結果

本年度の研究結果の概略を以下に示す。詳細は分担研究報告書も合わせてご参照頂きたい。

NF1

1. 2024 年 3 月 31 日時点での登録患者数は 184 名であり、順調に登録を増やしている。(主担当：朝比奈)。
2. 慈恵医大皮膚科に通院する NF1 患者サブ解析で、皮膚症状・神経系症状と骨症状の間の有意な相関を見出して、重症度評価の資料として論文報告した。(朝比奈)
3. NF1 の本邦診断基準と重症度基準の検証を行い、海外と比較した。本邦と海外の基準には相違点が見られ、本邦の診断基準を海外の最新の基準に準拠し整合性を取ることが望ましいと考えられた。(吉田、今福、朝比奈、西田)
4. 叢状神経線維腫、悪性末梢神経鞘腫瘍に対する診療 GL の文献評価・推奨と解説文の作成が終了し、外部評価が進行中である。(西田、吉田)
5. Minds (日本医療機能評価機構) が推進する GRADE システムを用い、日本レックリングハウゼン病学会を中心に関連学会も交えて、叢状

神経線維腫・悪性末梢神経鞘腫瘍に対する診療 GL を策定し、パブリックコメントを終了して最終案を作成した。(西田)

6. MRI 撮像データ等の解析を進めるとともに、セルメチニブの適正使用については関連 8 学会で共同提言を承認した。(西田、吉田)
7. 2022 年 4 月～23 年 3 月に各診療科で診察を受けた 18 歳以下の NF1 の患者数、そのうち叢状神経線維腫を合併した患者数を全国の研究協力医療機関にハガキでアンケート一次調査を依頼し、1,612 の診療科のうち 666 の診療科から返送があった(回収率: 41.3%)。NF1 患者数は 1,890 人で PN 合併は 194 人であった(合併率: 10.3%)。(松尾)
8. 2011～20 年までに国立がん研究センター中央病院で加療した MPNST60 例を対象とし Sporadic MPNST と NF1 associated MPNST における治療反応性と予後の比較を行ったが、両者に有意差なく、今後の検討課題となった。(緒方)
9. NF1 患者に対して米国 CTF/NFCN が全米展開する多科・多職種による院内診療体制の本邦における構築のため、一定の条件を満たした施設を日本レックリングハウゼン病学会を通じて NF1-JNET (Japan Clinic Network) として認定し、ホームページを通して全国の施設、患者・家族に情報を発信した。(2024 年 3 月 31 日時点で、認定施設は 10 施設)。米国ワシントン大学と連携して多科診療について情報共有した。(西田)
10. QOL 低下を示す脊柱変形を伴う NF1 患者 8 例を解析した。腰椎変形、とくに後彎のためにアライメント異常があるもの、骨代謝異常を伴うもの、大きな軟部腫瘍が多発しているもの、脊髄髄膜瘤が次第に経年的に拡大しているものが QOL 低下要因であった。(舟崎)
11. 福岡大皮膚科通院中の複数の患者末梢血を用いて遺伝子検査(エクソーム解析)を施行し、遺伝型表現型との相関についても検討を行ったところ、臨床的に NF1 を強く疑う群(CNF 群)では、SPRED1、MLH1 を含めると全エクソーム解析で 38 家系中 31 家系(81.6%)に、キャピラリーシーケンス法及びマイクロアレイを併用することで 35 家系(92.1%)に、NF1 及び類縁疾患の対象遺伝子の同定に至った。ミスセンス変異は 33 例中 2 例と少なく、ともに GRD: RAS-GAP related domain に variant が見られ、Noonan 症候群様の顔貌、軽度の運動発達遅滞がみられた。(今福)
12. 2 例のモザイク症例で、カフェオレ斑(雀卵斑様色素斑)のある皮膚とない皮膚、神経線維腫の部位から皮膚生検し、表皮と、腫瘍を含

む真皮とに分離して各々ゲノム DNA を抽出し、血液由来のゲノム DNA と比較した。モザイク率の算定から遺伝子変異の生じた時期を推定し、症例 1 の次世代遺伝リスクは 50%以下、症例 2 はリスクがないと判断した。(久保)

13. 厚生労働省から 2015 年～19 年に医療費助成を新規申請した NF1 患者 1,640 人の難病データベースの提供を受けた。患者の 39%が重症度分類で Stage 5 で、QOL の評価 5 項目のうち「痛み/不快感」で 56%、「不安/ふさぎ込み」で 43%の患者が中程度以上の QoL 低下、皮膚病変は主に精神的 QOL、骨病変は主に身体的 QOL、神経症状は QOL 全般と関連した。QOL への影響は女性や若年でより強く認められた。(須賀)

NF2

1. AMED 班と連携して 2019 年に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) が実施され、今回、症例の集積・聴覚データの解析を実施した。その結果、聴力、なかでも QOL を反映する語音明瞭度においてベバシズマブによる改善効果を認めた。さらに腫瘍体積の縮小効果を認め、十分忍容性があることを確認した。今後もベバシズマブの社会実装へ向けた取り組みを進める。(藤井)
2. 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脳神経外科と耳鼻咽喉科医の 10 名を越えるメンバーで立ち上げ、そこで得られた聴神経腫瘍例に対する人工聴覚器手術実施データを分析した。聴性脳幹インプラント手術 7 例、人工内耳手術 14 例のデータを詳細に分析した結果、ほぼ全例で何かしらの聴覚が得られていた。しかしながら、言葉に聞き取りにおいては聴性脳幹インプラント手術が劣ること、人工内耳手術においても、一般的な内耳性難聴例における手術効果と比較すると劣ることが判明した。(今泉)
3. NF2 患者のレジストリに関して、難病プラットフォームによるシステムの立ち上げを検討中である。(藤井、今泉)
4. 脊髄・末梢神経腫瘍における 2019～20 年のアンケート回答を解析した。治療実績ありは、大学病院で 58.7%、国公立病院などで 30.4%、診療科は整形外科が最も多く、診断法は主に MRI であった。治療は生検を行わず摘出術を行う方針が多かったほか、可及的に腫瘍のみを摘出する方法は大学病院で 61.6%、国公立病

院などで 67.1%であった。(原)

TSC

1. TSC に伴う腎血管筋脂肪腫診療 GL 2023 年版を作成し、メディカルレビュー社から発刊したほか、日本泌尿器科学会および日本結節性硬化症学会ホームページに掲載された(波多野)。
2. 学会主導のレジストリ登録が継続して行われているほか、小児例の登録計画も進行中である。(波多野、松尾)
3. 日本結節性硬化症学会、日本皮膚科学会の承認のもと、本邦の現状に即した日本皮膚科学会 TSC 診療 GL のアップデート改定を行い、パブリックコメントを終了して「2023 改訂版」として公開予定となっている。(金田、水口、波多野)
4. TSC に伴う片側肥大の症例に対して mTOR 阻害薬シロリムスによる治療を試み良好な転帰を得たケースを報告し、遺伝子の変化及び病理組織学的特徴の解析結果から、片側肥大の一部では mTOR 阻害薬による化学療法が有力な治療の選択肢となり得ると考えた。(水口)
5. てんかんの GL 策定と、TAND の実態調査および文献検索等を進めている。(水口)
6. 大阪大附属病院にてフォロー中の結節性硬化症患者 300 人程を対象に、シロリムスゲルの実態調査を進めている。(金田)
7. 令和 5 年 12 月に結節性硬化症関東地方会を開催し、令和 6 年以降は全国を 9 ブロックに分けた結節性硬化症地方会を各地域で定期開催する予定である。また、令和 5 年 9 月に高松市で開催された第 11 回日本結節性硬化症学会学術総会において、患者・患者家族向けの公開シンポジウムを開催、令和 5 年 11 月に都内で行われた 2023/TS つばさの会にて公開講座を開催し、患者や家族に対して疾患や診療連携について啓発活動を行った。(金田、水口、波多野)

XP

1. 2024 年 3 月 31 日時点での登録患者数は 23 名となったが、今年度の新規登録はなかった。(錦織、森脇)
2. 大阪医薬大で令和 5 年に 10 名の検体を解析し 4 名を確定診断した。5 例はサンバーン増強型 XP 疑い、5 例は色素異常型 XP 疑いであった。前者では 1 例が XP-A、2 例が XP-D (2 例は解析中)、後者では 2 例が正常の表現型(雀卵斑)、1 例は XP-V (2 例は解析中)であった。また、2003-2020 に神戸大に紹介された患者の中で、不定期 DNA 合成能でみた DNA 修復能が 50%以

下で XP が強く疑われるにもかかわらず、XP の原因遺伝子の異常が見つかっていない症例について、次世代シーケンスによる詳細な遺伝子解析を進めた結果、ERCC4 に deep intron の変異を有する症例があり、その有用性が明らかとなった。(錦織、森脇)

3. XP 診療 GL の改訂を見据えて関連文献の収集を行い、システマティックレビューは現在、継続中である。(錦織、森脇)
4. 神戸大脳神経内科受診歴のある重症型 XP-A 患者において、胃瘻造設、気管切開または気管喉頭分離術(以下気管切開と表記)を行った 17 名(男性 8 名、女性 9 名)の診療情報を確認した。成人前の 15~20 歳で胃瘻や気管切開が必要になるが、それにより生存期間は延長する。胃瘻と気管切開はほぼ同時=急変時の流れで行われる。人工呼吸器の装着が選択されることは少ない可能性がある。以上よりアドバンスケアプランニング(ACP)としては意思決定よりも情報共有が主目的になると思われる。アドバンスケアプランニングに関する質問紙表も診療科横断的に内容を調整しながら作成している。(上田)
5. XP-A 剖検例において、免疫組織学的検討を含めた病理学的検討を行った。心筋細胞の変性や心筋間の線維化はほとんど認めなかったが心内膜の線維性肥厚を軽度に認め、ヒス束への脂肪細胞混在、房室結節周囲の心房壁に脂肪沈着を認めた。酸化ストレスマーカーによる免疫組織学的検討では、老化の指標である心筋内の消耗色素(リポフスチン)の 4-HNE 陽性所見を認めた。以上、XP 患者において酸化ストレスが心臓にも影響を与えている可能性が示唆された。栄養面のアンケート調査は、現時点で 98 件中 49 件の返送があり、解析予定である。(宮田)

ポルフィリン症

1. 新たに GL 策定委員会を発足し、日本皮膚科学会で承認された。現在、ガイドラインの骨子を作成した段階に来ている。(中野、清水)
2. 本 2023 年度にポルフィリン症患者の疫学的二次調査を実施し、36 の施設を調査施設として登録した。さらに 1980 年~2022 年の医中誌に報告された赤芽球性プロトポルフィリン症患者 127 例の症例を分析した結果、本邦の赤芽球性プロトポルフィリン症患者の平均発症年齢は 6.0 歳で諸外国の発症年齢(平均 1.0~4.1 歳)に比べて遅い傾向にあることが明らかになった。58 人の患者(50.9%)で肝機能異常が見られ、44 人の患者(47.8%)で小球性貧血がみられた。(中野、清水)

3. 急性簡潔性ポルフィリン症を発症し、従来の遺伝子解析で原因遺伝子異常を検出できなかった1家系につき、両親と4人の子のうち検査に同意が得られた4名を対象に全エクソームシーケンスを行い、このデータをもとに、山形大で開発したCNV解析システムを用いて解析した。発端者において11番染色体q23.3の領域に約1.2MBpの1コピー欠失を同定し、次女にも同様のCNVが検出され、保因者の可能性が示唆された。(諏佐)

D. 考察

以下に疾患ごとの考察を行う。

NF1

NF1患者は出生3,000人に一人と患者数も多く、患者QOL向上のための患者サポートの整備が重要な課題である。研究班では様々な手法で患者重症度やQOLの解析を行っている。診断に関しては、本邦のNF1診断基準でいち早く遺伝学的診断基準が採用されていたが、海外の最新の基準とも異なるために海外の基準に準拠することが望ましく、今回の検討で、重症度分類(DNB分類)については患者数の少ないstage 3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ものと考えられた。今後、この診断基準および重症度分類の改訂案について本研究班にてさらに検討を進め、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、NF1診療GLの改訂として公表することが望ましい。さらに臨床現場で混乱が起これ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。NF1患者に発生する腫瘍として最も重要と考えられる叢状神経線維腫・悪性末梢神経鞘腫瘍については、GRADEに従った新たな診療GLが完成し、近日中に公開される予定である。小児の叢状神経線維腫にセルメチニブが新たに承認されており、その適切な使用にも繋がると考えられる。これに合わせて、小児の叢状神経線維腫の合併の状況も全国アンケート調査で明らかとなり、データ解析による実態把握が期待される。なお、NF1患者の診療には学際的なアプローチが必要であり、海外にならった包括的診療体制の構築と、そうした包括的診療が可能な施設の認定を行うことに大きな意義がある。最後に、最新の手技を用いた遺伝子解析が進められており、日本人における正診率の指標となると考えられた。遺伝子型と表現型の関連についても、引き続き症例の蓄積が期待される。モザイク例における遺伝子解析は、複雑な臨床症状の解明と共に次世代伝搬リスクを推定する手法として意義深い。

NF2

NF2は両側の聴神経腫瘍を生じる代表的疾患であり、失聴に至る症例を経験する。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が立ち上げられ、これまで第一選択と考えられていた聴性脳幹インプラントよりも、積極的な人工聴覚器導入が有効であることが示された。今後は長期的な装用効果を確認するためのレジストリ研究を経て治療指針に繋がることを期待できる。また、AMED班と共同する医師主導治験BeatNF2 trialを引き継ぐ形で、今年度はBeatNF2 trialのデータを元に、新規の薬物療法であるベバシズマブの聴覚維持・改善に関する効果が明らかとなり、こちらも、今後の社会実装への取り組みと治療指針への盛り込みが想定される。

TSC

TSCは患者間で症状の個人差が大きく、治療体系の柔軟性の向上を含めて学際的診療と治療成績の向上が必須である。今回、本邦における各分野(小児神経科、泌尿器科、呼吸器内科、皮膚科、基礎)の専門家により、TSCの診断基準及び治療GL—2023改訂版が完成して公開予定となっている。これは国際的な診断基準に沿うGLであると同時に、本邦における各学会のGLを統合して本邦の現状に即したもので、実際の診療に役立つことが期待される。さらに泌尿器科領域では、結節性硬化症に伴う腎血管脂肪腫診療GL 2023年版も作成された。このほか、mTOR阻害薬シロリムスによる治療効果や同ゲル製剤の皮膚症状への効果などの解析が行われ、新しい薬剤による治療の知見が集積されつつある。

XP

XPは光線過敏症や皮膚癌が露光部に多発する際に鑑別診断として重要であるが、希少疾患で専門家が少なく診断も難しいため、診断センターを組成して全国からの診断依頼に対応し、解析と診療の支援を行うことに大きな意義がある。研究班の取り組みとして、新規の疑い症例の遺伝子診断が複数例で行われたほか、XPの社会への認知を目的として若手医師や一般市民に対する啓発活動も行われた。今後の課題であるXP診療GLの改訂は、XP診療のレベルを均質化しXP研究の促進にもつながる。さらに、重症型XP-Aにおけるライフイベントが後方視的に調査され、10代後半の年齢で訪れる侵襲を伴う処置に対して、患者家族が主体となるアドバンスケアプランニングの意思決定支援の必要性と課題が示された。これに加えて、XP-A患者では酸化ストレスによる心合併症も起こりうることも新たに示唆され、これまで行われてい

る歯科・口腔衛生分野、栄養管理の調査研究とともに、患者や家族に対して心臓の定期健診の啓発を行う必要性が明らかとなった。

ポルフィリン症

ポリフィリン症に対する全国規模の疫学的二次調査が行われることで、本希少疾患に対する施設登録が行われ、また文献調査によって本邦の赤芽球性プロトポルフィリン症患者の特徴も示された。こうした疫学調査および文献調査の分析をもとに、新規のポルフィリン症診療 GL の作成が遅滞なく進められており、これまで不十分であった診断や疾患に対する啓発および診療体制の向上が大いに期待される。また、急性肝性ポルフィリン症については、独自の技術に基づくシステムで原因遺伝子異常の解析が行われ、将来への展望が示されたが、実用化には、なおコスト等の検討が必要と考えられる。

E. 結論

本研究班は NF1、NF2、TSC、XP、ポルフィリン症の 5 つの疾患に対する政策医療をさらに推進し、国の難病行政に貢献しつつ患者 QOL に資することを目的に研究を進めている。その結果、診療 GL の整備やアップデート、重症度評価や患者の実態調査、患者レジストリの推進、学際的な診療体制の整備、医師や患者への疾患の啓発活動、新しい手法を用いた遺伝子解析や診断、治療方針の評価や新しい治療薬の開発など、概ね望ましい成果が得られている。今後も、患者 QOL の向上のために多くの領域にまたがる複数の専門家が研究を続け、複数の学会や AMED 班とも密な連携をとりつつ、これらの疾患の診療水準向上と均質化を進めて政策医療に貢献していきたい。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表
各研究分担者の報告書を参照
2. 学会発表
各研究分担者の報告書を参照

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
各研究分担者の報告書を参照
2. 実用新案登録
各研究分担者の報告書を参照
3. その他
各研究分担者の報告書を参照