NF1の診断と重症度分類

監修：鳥取大学医学部 感覚運動医学講座 皮膚科学分野 教授 吉田 雄一 先生

神経線維腫症1型診療ガイドライン改定委員会(編).日皮会誌 128(1): 17-34, 2018

診断[1)]

日本皮膚科学会が作成した『神経線維腫症1型（レックリングハウゼン病）の診断基準 2018』を用いて診断します。臨床的診断と遺伝学的診断があります。

臨床的診断

通常、臨床症状により診断を行います。各症状の詳細については、「写真で見るNF1」をご参照ください。

表　日本皮膚科学会【神経線維腫症1型（レックリングハウゼン病）の診断基準 2018】

臨床症状			合併頻度	初発年齢※1
☐	6個以上のカフェ・オ・レ斑		95%	出生時
☐	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等）又はびまん性神経線維腫	皮膚の神経線維腫	95%	思春期
		神経の神経線維腫	20%	学童期
		びまん性神経線維腫	10%	学童期
☐	腋窩あるいは鼠径部の雀卵斑様色素斑(freckling)		95%	幼児期
☐	視神経膠腫(optic glioma)		7～8%	小児期
☐	2個以上の虹彩小結節(Lisch nodule)		80%	小児期
☐	特徴的な骨病変の存在（脊柱・胸郭の変形、四肢骨の変形、頭蓋骨・顔面骨の骨欠損）	脊椎の変形※2	10%	学童期
		四肢骨の変形	～3%※3	乳児期
		頭蓋骨・顔面骨の骨欠損	5%	出生時
☐	家系内(第一度近親者)に同症		～50%※4	—

7項目中2項目以上があてはまる ➡ NF1と診断する

神経線維腫症1型診療ガイドライン改定委員会(編). 日皮会誌 128(1): 17-34, 2018より作表

※1　出生時:～1か月、乳児期:1か月～1歳未満、幼児期:1～6歳、学童期:6～12歳、思春期:12～18歳、小児期:0～18歳
※2　診断は脊柱・胸郭の変形、合併頻度は脊椎の変形であることに注意
※3　四肢骨の変形・骨折あわせて3%
※4　患者の半数以上は孤発性

診断基準の症状以外でも、診断の参考となる所見があります。

- 大型の褐色斑
- 有毛性褐青色斑
- 若年性黄色肉芽腫
- 貧血母斑
- 脳脊髄腫瘍
- Unidentified bright object（UBO）
- 消化管間質腫瘍（Gastrointestinal stromal tumor, GIST）
- 褐色細胞腫
- 悪性末梢神経鞘腫瘍
- 限局性学習症（学習障害）・注意欠如多動症・自閉スペクトラム症

遺伝学的診断

鑑別のために実施されることがあります。ただし、以下の注意点もございます。

> *NF1*遺伝子の病因となる変異が同定されれば、神経線維腫症1型と診断する。ただし、その判定（特にミスセンス変異）においては専門科の意見を参考にする。
> 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型を否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。

2024年6月より、以下に該当する場合は、保険適用となりました[2)]。

> 「臨床症状や他の検査等では診断がつかない場合に、別に厚生労働大臣が定める施設基準に適合しているものとして地方厚生（支）局長に届け出た保険医療機関において検査が行われる場合に算定できる」（保険点数：3,880点、検体：血液[2) 3)]）

1) 神経線維腫症1型診療ガイドライン改定委員会(編). 日皮会誌 128(1): 17-34, 2018
2) 厚生労働省ホームページ：診療報酬関連情報, https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryou/iryouhoken/newpage_21053.html, 2024/08/01確認
3) かずさ遺伝子検査室：遺伝学的検査リスト, https://www.kazusa.or.jp/genetest/test_insured.html, 2024/08/01確認

表　NF1との鑑別が必要な疾患

疾患名（原因遺伝子）	症状	備考
Legius症候群（*SPRED1*）	• **カフェ・オ・レ斑** • **雀卵斑様色素斑** • 巨頭症 • 特徴的な顔貌（Noonan症候群に類似） 等	• 神経線維腫をはじめとした腫瘍性病変の合併はみられない。 • **NF1の診断基準を満たした患者の1～2%程度はLegius症候群と考えられている。**
Noonan症候群（*PTPN11*、*SOS1*等［ただし、約40%の患者で病因遺伝子は未同定］）	• 特徴的な顔貌（眼間開離・眼瞼裂斜下・眼瞼下垂等） • 先天性心疾患 • 心筋症 • 低身長 • 胸郭異常 • 停留精巣 • 知的障害 等	
Noonan syndrome with multiple lentigines（LEOPARD症候群）（*PTPN11*等）	• 多発性黒子 • 心電図異常 • 眼間開離 • 肺動脈弁狭窄 • 生殖器の異常 • 発育不全 • 聴覚障害 等	
Cardio-Facio-Cutaneous症候群（*KRAS*、*BRAF*等［ただし、約50%の患者で病因遺伝子は未同定］）	• 成長・発達障害 • 精神発達遅滞 • 特徴的な顔貌（薄い眉毛・側頭部狭小等） • 脆弱でカールした毛髪 • 皮膚症状（湿疹・角化異常・魚鱗癬等） • 先天性心疾患 • 肥大型心筋症 等	• ときに、白血病等の悪性腫瘍を合併する。
Costello症候群（*HRAS*）	• 成長・発達障害 • 知的障害 • 特徴的な顔貌 • 緩い皮膚 • 巻き毛 • 乳頭腫 • 肥大型心筋症 等	• 約10%に膀胱がん、横紋筋肉腫、神経芽細胞腫等の悪性腫瘍を合併する。
NF2（*NF2*）	• 両側の聴神経鞘腫 • そのほかの神経鞘腫 • 髄膜腫、上衣腫 等	• **カフェ・オ・レ斑に類似した色素斑がみられる（数個以下が一般的）。** • 神経線維腫の合併はなし。
McCune-Albright症候群（*GNAS1*）	• **カフェ・オ・レ斑** • 線維性骨異形成症 • 思春期早発症 等	
Proteus症候群（*AKT1*）	• あらゆる組織の過成長（非対称） • 血管奇形 等	

以下より作表

- 神経線維腫症1型診療ガイドライン改定委員会(編). 日皮会誌 128(1): 17-34, 2018
- Rauen KA.: Annu Rev Genomics Hum Genet 14: 355-369, 2013
- 難病情報センター: ヌーナン症候群(指定難病195), https://www.nanbyou.or.jp/entry/4866, 2024/08/01確認
- 難病情報センター: CFC(Cardio-facio-cutaneous)症候群, https://www.nanbyou.or.jp/entry/671, 2024/08/01確認
- 難病情報センター: コステロ症候群(指定難病104), https://www.nanbyou.or.jp/entry/4086, 2024/08/01確認
- 難病情報センター: 神経線維腫症 II 型(指定難病34), https://www.nanbyou.or.jp/entry/275, 2024/08/01確認
- Gryngarten M. et al.: Arch Argent Pediatr 119(5): e420-e427, 2021
- Mirmomen SM. et al.: Sci Rep 11(1): 6577. 2021

重症度診断（DNB分類）

重症度はStage 1～Stage 5に分類します。本邦ではStage 3以上と診断されれば、医療費公費補助・給付の対象となります。ただし、高額な医療を継続することが必要な場合には、Stage3未満でも助成の対象となる可能性があります（軽症高額該当）（医療費助成制度についてはこちら）。
皮膚病変（D）、神経症状（N）、骨病変（B）をもとに重症度を診断します。皮膚病変はD1～D4、神経症状はN0～N2、骨病変はB0～B2に分類します。各分類の定義は以下の通りです。

表　DNB分類

皮膚病変

分類	症状
D1	色素斑と少数の神経線維腫が存在する
D2	色素斑と比較的多数の神経線維腫が存在する
D3	顔面を含めて極めて多数の神経線維腫が存在する（1cm程度以上のものが概ね1,000個以上、体の一部から全体数を推定して評価してもよい）
D4	びまん性神経線維腫等による機能障害や著しい身体的苦痛または悪性末梢神経鞘腫瘍の併発あり

神経症状

分類	症状
N0	神経症状なし
N1	麻痺、痛み等の神経症状や神経系に異常所見がある
N2	高度あるいは進行性の神経症状や異常所見あり

骨病変

分類	症状
B0	骨病変なし
B1	軽度ないし中等度の骨病変（手術治療を必要としない脊柱または四肢骨変形）
B2	高度の骨病変あり: dystrophic type※ないし手術治療を要する難治性の脊柱変形（側彎あるいは後彎）、四肢骨の高度の変形・偽関節・ 病的骨折、頭蓋骨欠損または顔面骨欠損

神経線維腫症1型診療ガイドライン改定委員会(編). 日皮会誌 128(1): 17-34, 2018より作表
※ 椎体の扁状骨浸食像（scalloping）、頂椎の椎間板高減少（wedging）、横突起や肋骨が先細り状になる（pencilling）等の特徴を有し、急速に側彎が進む脊柱側彎症[4)]。
4) 岡山大学病院 整形外科 脊椎・脊髄グループ： 神経線維腫症（Recklinghausen病）WEBサイトより, 2024/08/01確認

以上のD、N、BによってStage（重症度）を決定します。

表　重症度診断（DNB分類）一覧表

神経線維腫症1型診療ガイドライン改定委員会(編). 日皮会誌 128(1): 17-34, 2018より作表

各Stageの患者さんが自覚する重症度感は以下の通りです。

表　重症度分類

DNB分類	生活機能と社会的活動度
Stage 1	日常・社会生活活動にほとんど問題ない
Stage 2	日常・社会生活活動に問題あるが軽度
Stage 3	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
Stage 4	日常生活に中等度の問題があり、社会生活上の問題が大きい
Stage 5	身体的異常が高度で、日常生活の支障が大きい

難病情報センター: 神経線維腫症 I 型(指定難病34),
https://www.nanbyou.or.jp/entry/3992 より作表, 2024/08/01確認
難病情報センターホームページ(2024年8月現在)からの転載

ALEXION
AstraZeneca Rare Disease

お問い合わせ　リーガル　alexionpharma.jp

This site is intended for Japan audiences only. © 2022 Alexion Pharmaceuticals, Inc. All Rights Reserved.