

図 8

考 察

門野ら¹⁾は、NF1神経線維腫由来培養細胞がTGF- β 1やPDGF-BBに対する増殖反応が亢進していることを報告している。また、TGF- β 1やPDGF-BBは、線維芽細胞でのneurofibrominのmRNAの発現を増強するとの報告もある²⁾。さらに、PDGFレセプターは、Ras→Raf→MEK1→MAPKinaseのシグナル伝達系を通ることより、neurofibrominなどのGAPタンパクの影響を強く受けると思われる。今回、ロキシスロマイシンがNF1患者の神経線維腫の増大を抑える作用を持つか否か検討する目的で、NF1神経線維腫由来培養細胞へのロキシスロマイシンの作用を調べた。

NF1神経線維腫由来培養細胞を、10%NBCS含有DMEM中で培養すると、4日間の培養ではロキシスロマイシン5 μ g/mlでは、acid phosphatase活性は約3%しか低下せず有意差もなかった。ロキシスロマイシン50 μ g/mlでは、約10%の有意な低下が見られた。一般に、ロキシスロマイシンの血中および組織内濃度は最高10 μ g/ml程度と考えられる。NF1神経線維腫由来培養細胞8日間の培養では、5%のNBCS下では、ロキシスロマイシン10 μ g/mlでも、6%から9%の有意な活性低下がみられた。

NF1神経線維腫由来培養細胞のacid phosphatase活性(細胞数)は、無血清培地にTGF- β 1やPDGF-BBを加えることで増加する。ロキシスロマイシンは、TGF- β 1による増殖亢進を約60%抑制したが、PDGF-BBによる増殖亢進は抑制できなかった。また、PDGF-BBによるMAP Kinaseのリン酸化の割合も、ロキシスロマイシンでは抑制できなかった。これらの結果より、ロキシスロマイシンは、PDGFレセプターからMAP Kinaseの経路の途中には、作用しないものと考えた。

文 献

- 1) Kadono T, Soma Y, Takehara K, Nakagawa H, Ishibashi Y, Kikuchi K. (1994) Biochem. Biophys. Res. Commun. 198, 827-834.
- 2) Y-Outinen H, Aaltonen V, Bjorkstrand A-S, Hirvonen O, Lakkakorpi J, V-Kreula M, Laato M, Peltonen J. (1998) J. Invest. Dermatol. 110, 232-237.

神経線維腫における各種サイトカインの発現について

研究協力者 島田眞路, 斎藤 敦, 北村玲子
(山梨医科大学皮膚科)

研究要旨

レックリングハウゼン病における神経線維腫より腫瘍細胞をin vitroにおいて培養し、RNA抽出後RT-PCRを施行し、各種サイトカインの発現の違いを正常線維芽細胞と比較検討した。その結果、培養腫瘍細胞においては、腫瘍増殖を促進させ得るサイトカインであるTGF- β 1やbFGFの上昇を認め、さらに肥満細胞の遊走に関するサイトカインであるc-kitやSCFの上昇を認めた。しかし、炎症性サイトカイン (TNF- α やIL-1 α) の上昇はほとんど認めなかった。

研究目的

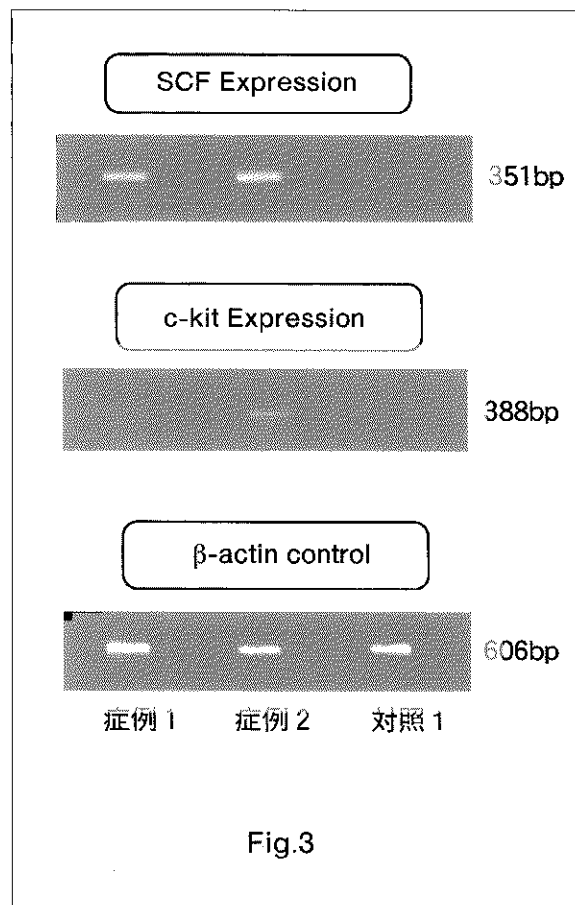
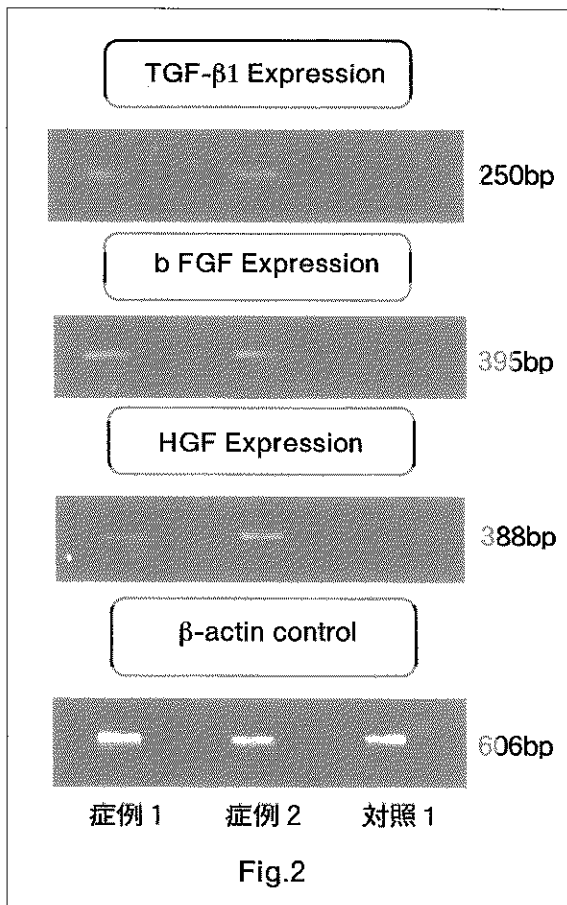
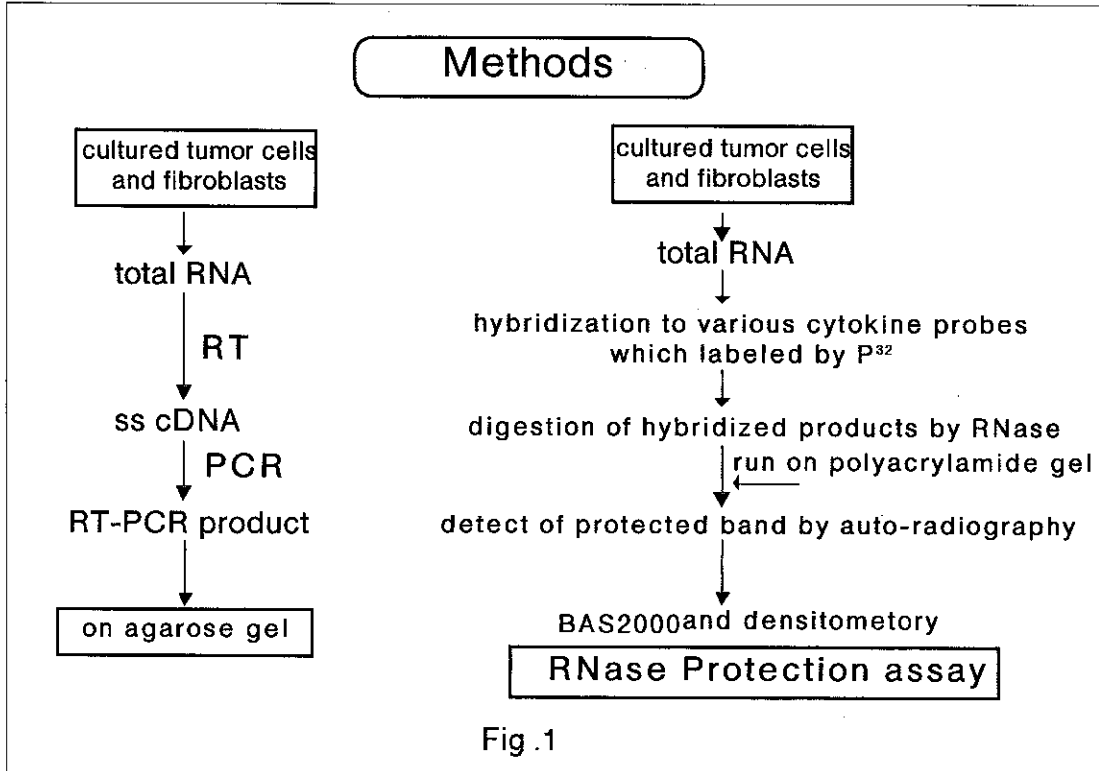
レックリングハウゼン病における神経線維腫のサイトカインの発現異常を解析し、その成因を解析するとともに、将来的には、これら異常発現サイトカイン遺伝子を抑制するような、遺伝子治療も考えていきたい。

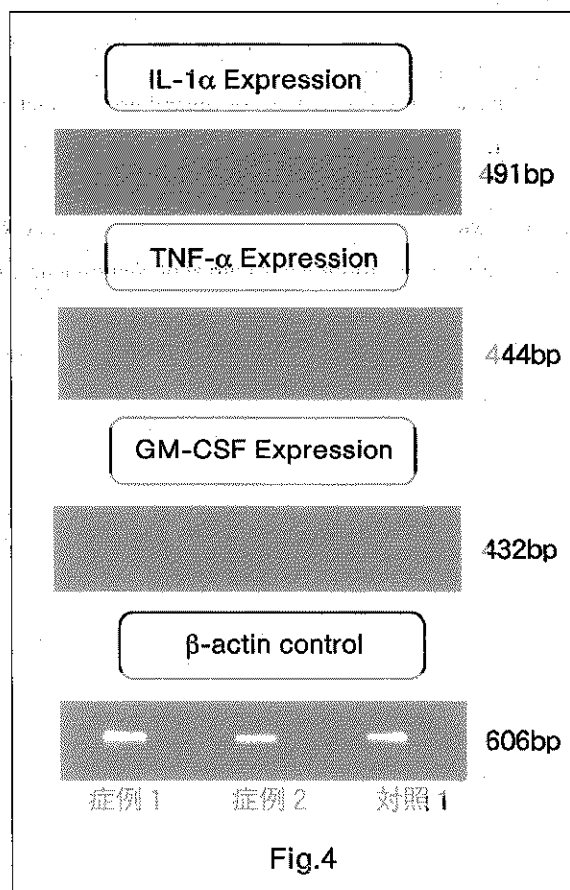
研究方法

レックリングハウゼン病患者より神経線維腫を切除し培養系にて腫瘍細胞を培養する。T75フラスコにおいてconfluentに発育した状態でRNAzolBを用いて、トータルRNAを抽出する。また、正常皮膚の真皮より線維芽細胞をExpandし同様にトータルRNAを抽出する。各種サイトカインのPCR用プライマー (TGF- β 1, bFGF, c-kit, SCF, TNF- α 及びIL-1 α) を用いRT-PCRを施行し、その発現の強弱を正常線維芽細胞由来のRNAを使用したRT-PCRのデータと比較検討する。さらに、RNase Protection Assay (RPA) 法¹⁾を用い確実にRNAレベルでの発現を確認するとともに、その発現の違いを定量的にデンストメーター使用して比較検討する。RPA法は、ノーザンブロット法と比較して鋭敏であり、炎症性さらにその発現を定量的に比較できるという利点がある (Fig.1)。

結 果

我々が用意したプライマーは、TGF- β 1, bFGF, HGF (Fig.2), c-kit, SCF (Fig.3), TNF- α 及びIL-1 α (Fig.4) である。腫瘍増殖に関与すると考えられるサイトカインであるTGF- β 1, bFGF 及びHGFは正常コントロールと比較して明らかに増加が認められた。さらに、肥満細胞の増加に関与すると思われるサイトカインとしてc-kitやSCFなどの発現を解析したところやはりその発現の増加が認められ、これらサイトカインの腫瘍形成への関与が考えられた。





考察及び結論

我々のように同一症例について各種のサイトカインを同時に検索した報告はほとんどない。我々の結果は、既存の各種の報告^{2) 3) 4)}と比較して矛盾しないものであり、神経線維腫の成因を理解するうえで重要と考えられる。既存の報告では⁵⁾、SCFは神経線維腫を構成する腫瘍細胞に発現しており、また、c-kitは浸潤肥満細胞に発現しておりこれらSCF-c-kitの作用により腫瘍中の肥満細胞の増加が認められる考えられている。我々のデータでは、腫瘍細胞においてもc-kitの明らかな発現を認めており、その発現の意味については、今後の検討がさらに必要と考えられる。さらに今後、RT-PCRのデータのみでなくRPAのテクニックを駆使して解析を進め、各種サイトカインの発現を定量的に分析していきたいと考えている。

また、分子生物学のテクニックを用い、上述のサイトカインを抑制する事（ウイルスベクターを用いアンチセンス遺伝子を腫瘍細胞に導入するなど）により腫瘍の増殖を抑えられるかどうか検討し、とくに治療に難渋する巨大神経線維腫などを含めた治療に応用したいと考えている。

文 献

- 1) Saitoh A, Hansen LA, Vogel JC and Udey MC (1998) : Characterization of Wnt gene expression in Murine skin : Possible involvement of Epidermal-derived Wnt-4 in cutaneous Epithelial-Mesenchymal interactions. *Experimental Cell Research*. 243, 150-160.
- 2) Kadono T, Soma Y, Takehara K, Nakagawa H, Ishibashi and Kikuchi K (1994) : The growth regulation of neurofibroma cells in neurofibromatosis type-1 ; increased response to PDGF-BB and TGF-beta1. *Biochemical & Biophysical Research*

Communications. 198, 827-834.

- 3) Kitano Y, Okamoto E, Saito K and Okano Y (1992) : Effects of several growth factors on cultured neurofibroma cells. *Journal of Dermatological Science*. 3, 137-144.
- 4) Krasnoselsky A, Massay MJ, DeFrance MC, Mivhalopoulos G, Zarnegar R and Ratner N (1994) : Hepatocyte growth factor is a mitogen for schwann cells and is present in neurofibromas. *Journal of Neuroscience*. 14, 7284-7290.
- 5) Hirota S, Nomura S, Asada H, Ito A, Morii E and Kitamura Y (1993) : Possible involvement of c-kit receptor and its ligand in increase of mast cells in neurofibroma tissues. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 117, 996-999.

整形外科領域における神経線維腫症の治療上の問題点

研究協力者 会田育男, 落合直之 (筑波大学臨床医学系整形外科)

【研究要旨】

当院で経験した神経線維腫症患者をまとめ、治療上の問題点を検討した。対象は13例で、男性9例、女性4例であった。年齢は4歳から51歳であった。治療対象となった疾患の内訳は、環軸椎亜脱臼2例、頸椎高度変形による脊髄症1例、神経原性腫瘍5例（脊柱管内4例）、側弯症1例、胸椎部髄膜瘤1例、横紋筋肉腫1例、先天性下腿偽関節1例、左前腕尺側列形成不全1例であった。神経原性腫瘍の1例は頭蓋内、脊柱に多発し、当初予定していた腰椎部は手術せず頭部と頸椎を手術する事になった。神経線維腫症では、神経原性腫瘍の多発性を考慮して診断、治療を進める必要がある。髄膜瘤の症例では、骨形成不全があり、硬膜の縫縮のみでは再発していた。硬膜拡張部分を被うような骨の形成術を追加して行う必要があると思われた。また、横紋筋肉腫の1例は、急激に悪化し不幸な転帰となった。四肢の腫瘍を良性の神経原性腫瘍と安易に判断せず、急激に大きくなる場合は悪性化や横紋筋肉腫も考慮に入れるべきである。先天性下腿偽関節の1例は、3度の手術を施行したが骨癒合は得られなかった。

神経線維腫症の治療にあたっては、多彩な脊柱病変、多発性神経原性腫瘍、悪性腫瘍の合併に留意する必要がある。

【研究目的】

当院で経験した神経線維腫症患者をまとめ、治療上の問題点を検討した。

【対 象】

対象は13例で、男性9例、女性4例であった。年齢は4歳から51歳であった。

合併疾患の内訳は、環軸椎亜脱臼2例、頸椎高度変形1例、神経原性腫瘍5例（脊柱管内4例）、側弯症1例、胸椎髄膜瘤1例、横紋筋肉腫1例、先天性下腿偽関節1例、左前腕尺側列形成不全1例であった。神経原性腫瘍の1例が neurofibromatosis 2 で、他の症例はすべて neurofibromatosis 1 であった。

【症例提示】

症例 1、26歳女性。頸部痛と両前腕より末梢のしびれを主訴に来院した。2年前より頸部痛が出現し、2カ月前より前腕以下のしびれが出現してきた。他院で心身症の治療中であった。全身に皮膚神経線維腫が認められた。頸部可動域は制限無く、伸展で頸部痛を認めた。神経学的に異常所見は認めなかった。X線C5-6癒合椎、環軸椎亜脱臼を認めた（図1）。MRIでは、中下位頸椎で脊柱管狭窄はなかった。環軸椎亜脱臼が前腕より末梢のしびれの原因と考えられた。

症例 2 (neurofibromatosis 2)、症例は46歳、男性。主訴は歩行障害。25年前より右肩に軟部腫瘍が出現、10年前より四肢に多発性に腫瘍が出現した。1993年2月、近医で右下腹部の腫瘍摘出術と右肩腫瘍の生検が施行され、神経線維腫と診断された。1993年10月頃より腰痛と下肢の痺れが出現し、更に筋力が低下してきた。脊髄腫瘍が疑われ、治療目的で当科に入院した。家族歴はなかった。四肢の表在神経に添って多発性に神経線維腫が存在し、腰椎のMRIで多発性の腫瘍が認められた（図2）。上肢に症状はなかったが、念のため他部位のMRIも施行してみると、頸椎には大きな腫瘍が認められ（図3）、頭部では両側小脳橋角部腫瘍及び水頭症が認められた。入院後徐々に上肢の麻痺が出現

しはじめたため、1998年9月8日にVPシャント術、9月25日に脊髄腫瘍摘出術を施行した。レックリングハウゼン病では、神経原性腫瘍の多発性を考慮して診断、治療を進める必要があることを思い知らされた症例である。

症例3、9歳、男児。出生時より淡褐色色素斑が多発し、皮膚に神経線維腫はなかったがcafé au lait spotが6個所以上ありneurofibromatosis 1と診断されていた。家族歴は無かった。胸椎にCobb角45度の側弯を認め、現在装具療法中である。

症例4、40歳、男性。1982年11月左肺異常陰影の精査治療目的にて入院した。その2年前から深吸気時に「肺が緊張する感じ」があった。Café au lait spotを背部と体幹に、神経線維腫と思われる皮下軟部腫瘍を背部、右前腕、腹部に認めた。CTM (図4) で第5胸椎の形成不全、髄膜瘤と診断し、1982年11月30日に髄膜腫縮術を施行した。1997年3月6日、MRIで再発が認められた。椎体の左から肺野に向かって硬膜が膨隆していた。時に下肢を動かし難い感じがあり、アキレス腱反射の亢進と右腓腹筋力の4の低下を認めるが、痺れや知覚障害はなく、外来で経過観察中である。

症例5、40歳、女性。1988年6月に腰痛と大腿部痛が出現し、ヘルニアと診断された。けん引等施行されたが軽快せず、左大腿部に腫瘍が出現してきた。

9月28日近医で腫瘍切除術施行されるが、腹腔におよんでいたため部分切除に留まった。11月15日精査治療目的に、本院に入院した。妹2人がレックリングハウゼン病であった。腫瘍は骨盤内に大きく発育し(図5)、向肺に多発性転移巣が認められた。手術適応はないと判断し、化学療法を施行した。肺転移巣の増大は抑えられたが、鼠径部の腫瘍は徐々に増大していった。腫瘍よりの持続的な滲出による低アルブミン血症で胸水が貯留し、さらに肺転移巣によって気管支が圧迫され、呼吸不全で死亡した。

症例6、4歳、女児。3歳4ヶ月時、近医で先天性下腿偽関節にたいし、腸骨、腓骨骨移植術と、電気刺激を3ヶ月間施行されたが、癒合は得られなかった。1988年11月4日に右脛骨偽関節部切除、右脛骨骨移植髓内釘施行した。しかし、癒合不良で電気刺激療法も効果なく、下腿下1/3で内反変形が出現してきたため、1992年9月4日に内固定器具除去、右下腿偽関節部搔把術、右脛骨骨移植術を施行した。しかし、骨癒合は得られなかった。

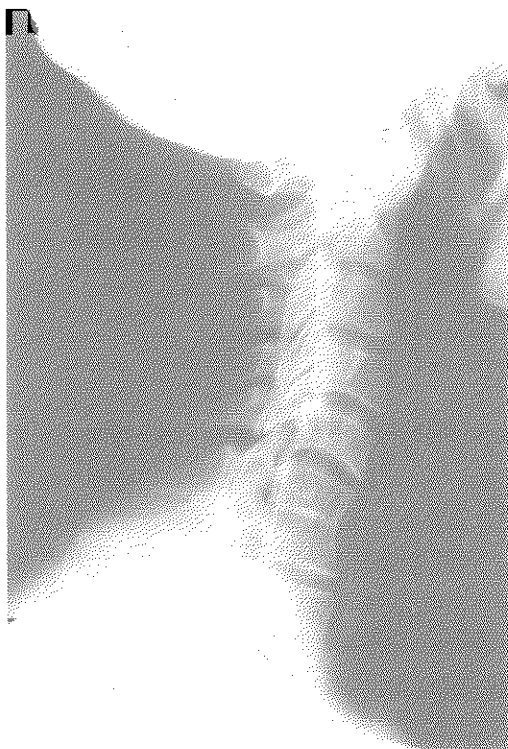


図1：単純X線側面像。C6-7の癒合椎と環椎椎亜脱臼（環椎歯突起間距離は6mm）を認める。

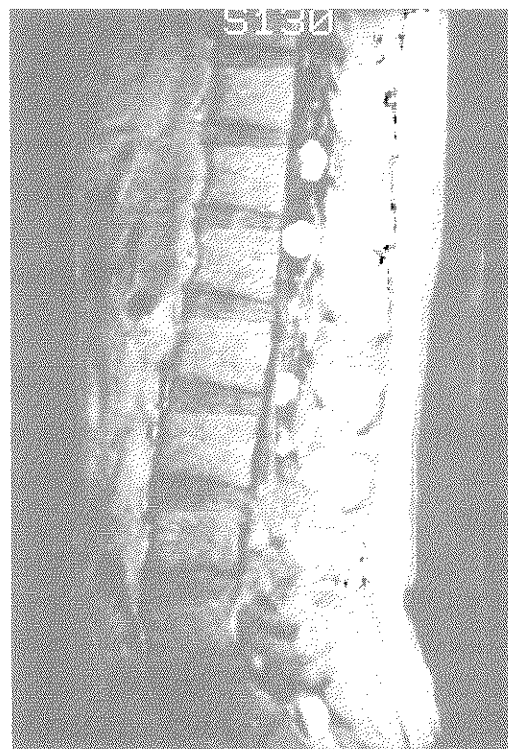


図2：腰椎MRI (T1強調画像、Gd enhancement) では、多発性の馬尾腫瘍を認めた。

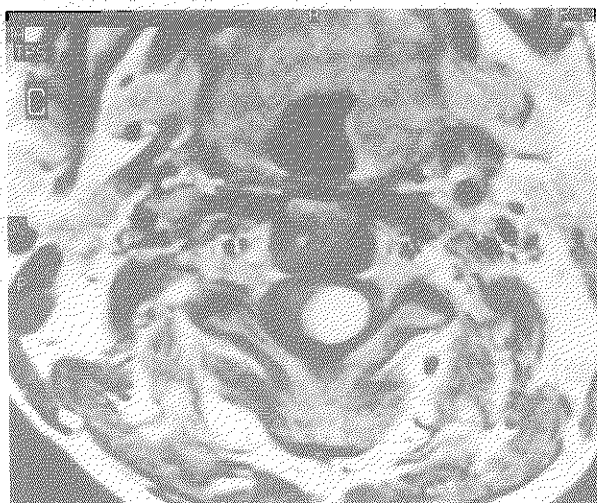


図3：第2頸椎レベルのMRI（T1強調画像、Gd enhancement）で、大きな硬膜内髄外腫瘍が認められた。



図4：脊椎造影後CTでは、肺野に向かって硬膜が拡張しているのが確認された。



図5：骨盤CT。左側に大きな腫瘍が存在していた。

【考 察】

レックリングハウゼン病では、環軸椎亜脱臼合併の報告は少ない。原因として、環椎と歯突起の間の腫瘍性病変があげられているが、菊地らはレックリングハウゼン病による中胚葉性組織の形成不全による靭帯の脆弱性を指摘している。

硬膜拡張も中胚葉系の異常として考えられ、原因としては、椎体の異形成^{2,3}や硬膜の形成異常⁴があげられている。自験例（症例4）の胸椎髄膜瘤では、硬膜の縫縮のみでは再発していた。硬膜拡張部分を被うような骨の形成術を追加して行う必要があると思われた。

神経原性腫瘍では、多発性が問題となる。症例2では、初めは下肢症状のみで、腰椎部の腫瘍摘出術を予定して入院したが、入院後上肢の症状も出現し、小脳橋角部、頸椎にも腫瘍が確認された。当初予定であった腰椎部は手術せず、頭部と頸椎を手術する事になった。神経線維腫症では、神経原性腫瘍の多発性を考慮し、検査を進める必要がある。

また、レックリングハウゼン病では、神経原性腫瘍以外の腫瘍の合併も問題となる。Rhabdomyosarcoma, pheochromocytoma, Wilms tumorの合併が報告されている^{5,6}。症例5の横紋肉腫の症例は、不幸な転帰となった。四肢の腫瘍を良性の神経原性腫瘍と安易に判断せず、急激に大きくなる場合は、その悪性化や横紋筋肉腫も考慮に入れるべきである。

先天性下腿偽関節の症例は、今までに3回の手術を受けているがまだ癒合は得られていない。難治性であり、今後確実な治療法の確立が必要である。なお、現在のところ、尺側列形成不全とレックリングハウゼン病との関係は不明である。

【結 論】

神経線維腫症の治療にあたっては、

- 1、多彩な脊柱病変
 - 2、多発性神経原性腫瘍
 - 3、悪性腫瘍の合併
- に留意する必要がある。

文 献

- 1、菊地淑人、里美和彦、猪飼俊隆、他：硬膜拡張と環軸椎亜脱臼を伴ったレックリングハウゼン病の1治験例。関東整災誌、23：55-59, 1992.
- 2、Heard, G., Payne, E. E.: Scalloping of the vertebral bodies in von Recklinghausen's disease of the nerve system (neurofibromatosis). J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., 25 : 345-351, 1962.
- 3、Leeds, N. E., Jacobson, H. G. : Spinal neurofibromatosis. Am. J. Roentgenol., 126 : 617-623, 1976.
- 4、Mitchel, G. E. , Lourie, H., Berne, A. S. : The various causes of scalloped vertebrae with notes on their pathogenesis. Radiology, 89 : 67-74, 1967.
- 5、Neurofibromatosis. Conference statement. National Institutes of Health Consensus Development Conference. Arch. Neurol., 45 : 575-578, 1988.
- 6、Bader, J. L. : Neurofibromatosis and cancer. Ann. New York Acad. Sci., 486 : 57-65, 1986.

NF-1における手術治療法の留意点の検討

研究協力者 緒方克己
西田隆昭, 中山文子, 宮国 均, 立山 直, 井上勝平
(宮崎医科大学皮膚科)

要 旨

当教室で21年間に経験したNeurofibromatosis-1 (以下NF-1: von Recklinghausen's disease) の140例を顧み、本症のQOL改善を目的に手術治療法の留意点を検討した。大量出血を来し易いびまん型神経線維腫 (以下、DNF: diffuse neurofibroma) で長径10cm以上の8例 (12回手術) ならびに予後不良な悪性末梢神経線維鞘腫瘍 (以下、MPNST: malignant peripheral nerve sheath tumor) 3例の手術経験の反省から、以下の留意点を指摘した。

1) 各症例の病態に応じた綿密な術前検討を行い、画一的ではなく、病態を考慮した治療を実施すること、2) 腫瘍が著明に増大する前の早期手術が有用である。3) 患者と医療者の信頼関係にもとづく、一貫した長期の経過観察と適切な対応を行うこと。

目 的

思春期以降に多発、追発また増大する神経線維腫は整容的および機能障害改善を目的として手術治療の対象となる。本症、とくに広範囲のDNFの手術では易出血性で止血に難渋する。その対策として種々の工夫が行われているが、確立した方式はまだないので当教室の手術術式を具体的に述べ、さらに本症に合併するMPNSTの予後改善への一指針を提言する。

対象と方法

1977年11月から1998年12月までの約21年間に宮崎医科大学皮膚科で140名 (男性54名、女性86名) のNF-1患者を診察した。その中で長径10cm以上の広範囲NF8症例に対し実施した12回の手術治療について年齢、病変の部位・大きさ、手術術式、腫瘍切除量、出血量や輸血量などについて、さらに自験3例のMPNSTについて臨床像、治療および転帰などに注目し、その対応策や留意点について比較検討した。

結果と考察

1. びまん型神経線維腫の手術方式

手術を実施した広範囲DNFの8症例を表1に一括した。手術年齢は11歳から57歳 (平均32歳) であった。病変部位は腰背殿部が6例、頭部顔面が2例で、長径25cm以上の広範囲は3例であった。術式は症例1の1回目手術が切除・遊離植皮術であった以外はすべて一次縫合が可能な範囲で腫瘍を切除し縫縮術を行った。1回の切除腫瘍重量の多くは1kg未満であったが最大重量例は10.5kgであった (図1)。1回の出血量は最小量200gから最大量7250gで、例外的であった症例7を除くと平均約920gであった。それに対する輸血は1980年以降はほぼ全例400~2000mlの自己血で対応している。術中の出血予防、止血操作として種々の方法^{1), 2)} が試みられているので追試してみたが、電気凝固と組織に絹糸をかけた結紮止血が、時間はかかるが最も確実であった。低血圧麻酔法、皮膚切開部周辺を結紮して切開する方法、レーザーメス、CUSA (Cavitron Ultrasonic Surgical Aspirator: 超音波外科用吸引器) の利用などは操作の煩雑さもあって必ずしも有用ではなかった。

2. NF-1の悪性化と MPNSTの治療

140例のNF-1中、5例に悪性化がみられた。MPNSTが3例(2.1%)で諸家の報告³⁾と同様である。消化管平滑筋肉腫と脳神経膠芽腫が各1例で、1症例を除き4例は死亡した。MPNST 3例(表2)の臨床的特徴は若年者で、疼痛を伴い急速に発症していることである(図2)。腫瘍発生部位が深部であった症例1は診断が遅れたと自省している。診断が遅れ腫瘍の増大は予後不良の要因の1つである。谷口らは³⁾腫瘍の最大径が5cmを超える群と5cm以下の群とを比較検討し、前者の5年生存率は11.2%であるのに対して後者は75%と予後が有意に良いことを指摘している。

表1 びまん型神経線維腫(長径10cm以上)の手術治療自験例

No.	初診年・年齢/性	部位	大きさ	手術					その他
				年・年齢	術式	切除量	出血(g)	輸血(ml)	
1	1979・32/F	腰、背殿部 大腿後面	広範囲	1985 38	切除・植皮	ND	450	(-)	
				1987 40	切除・縫縮	ND	3,000	保存 3,000	
				1988 41	切除・縫縮	732 g	300	保存 300	
				1990 43	切除・縫縮	760 g	2,360	自己 1,600	
2	1930・2/M	右顔、頭	15×15	1989 11	切除・縫縮	ND	330	(-)	
				1996 18	切除・縫縮	ND	340	自己 500	
3	1982・16/M	腰部	12×12	1994 28	切除・縫縮	ND	770	自己 400	
4	1989・26/F	左殿部	15×24	1989 26	切除・縫縮	584	550	自己 400	
5	1992・26/F	腰部	5×11	1992 26	切除・縫縮	ND	200	(-)	
6	1995・16/F	後頭、右肩	広範囲	1995 16	切除・縫縮	280	1,350	自己 1,200	2年後死亡 MPNST
7	1995・56/F	背、腰部	広範囲	1996 57	切除・縫縮	10,500	7,250	自己 2,000 保存 2,000	
8	1996・40/M	腰、腹部	15×20	1996 40	切除・縫縮	ND	450	自己 500	

広範囲：長径25cm以上, ND：未測定

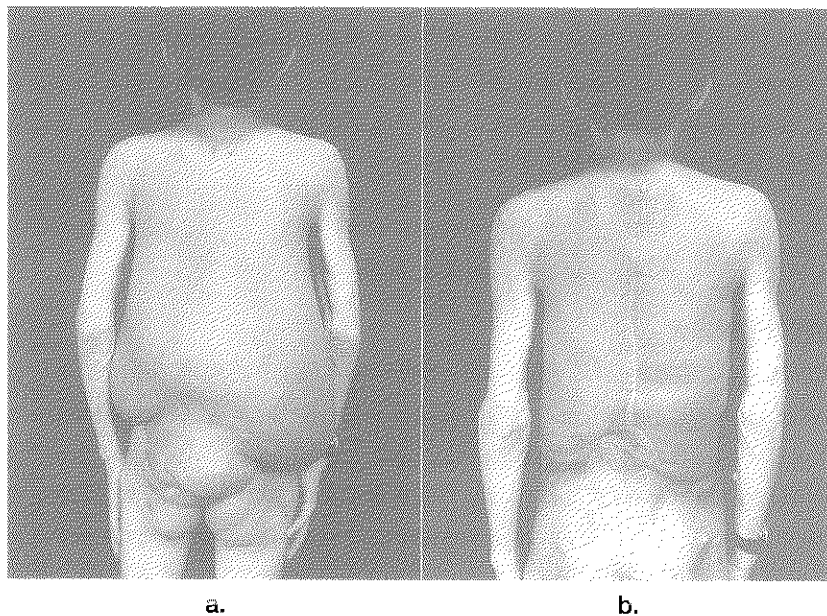


図1 DNF, 症例7, 56歳男性。
a. 術前, b. 術後。切除腫瘍の重量は10.5kg。術後経過良好。

表2 von Recklinghausen病に生じたmalignant peripheral nerve sheath tumorの3例

症例	年齢/性	症 状	部 位	発 生 母 地	症状出現から 手術治療まで	転 帰
1	20/M	右上腕痛	右胸腔内 頸椎側	plexiform neurofibroma	1年6カ月	術後5カ月 腫瘍再発死亡
2	16/F	有痛性腫瘍増大	右後頭部	diffuse neurofibroma	1カ月半	術後2年2カ月 肺転移死亡
3	25/F	有痛性皮下腫瘍増大	右腋窩	nodular neurofibroma	2カ月	術後10カ月 再発なし

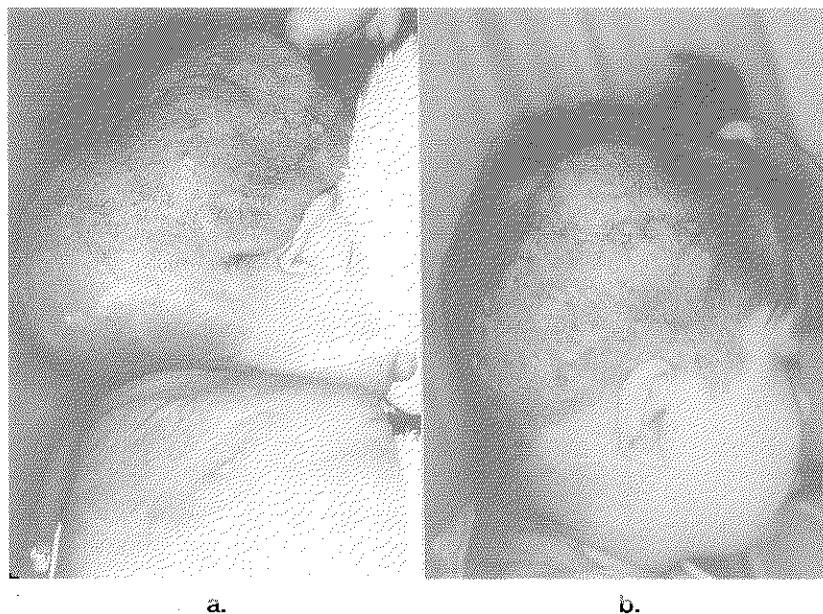


図2 MPNST, 症例2, 16歳女性。
a. 術前, b. 術後。局所再発はなかつたが2年2カ月後肺転移死亡。

結 論

DNFの手術治療に伴う大量出血への対策として、次の2点を指摘したい。1) 予想される出血量の自己血をできるだけ準備する。2) 術中は丁寧に止血を行い、少しずつ切開を進める。この際、脆弱な組織を一塊として結紮止血するのは有用である。

MPNSTの治療では以下の諸点に留意する。1) 早期診断と速やかで適切な手術治療が必須である。早期診断には表在性病変では既存の腫瘍の大きさ、色調、硬さの急速な変化や病変の新生に留意し、深在性病変では抗療性の疼痛や知覚障害、筋力低下などの発現や進行があれば悪性を疑う。2) 病変の状態に応じて関連領域の他科医の協力を積極的に求めることが肝要である。

いずれにしても患者QOLを考慮した治療では画一的なものではなく、各々症例の病態に応じた詳細な術前検討と対

応を行い、腫瘍が増大する前に早めの手術治療を実施すべきである。また患者と医療者のより良い信頼関係にもとずく、長期に亙る一貫した経過観察と適切な対応が肝心なことは言うまでもない。

参考文献

- 1) 久木田 淳ほか：レックリングハウゼン氏病に対する外科的治療経験、厚生省特定疾患神経皮膚症候群調査研究班（班長久木田淳）昭和57年度研究報告書、p241-248, 1983.
- 2) 坂東正士：神経線維腫症の手術、皮膚科Mook No.9, 金原出版, 東京, 1987, pp.126-134
- 3) 谷口 章ほか：レックリングハウゼン病に発生した悪性神経鞘腫：白験2例と本邦報告例の統計的観察. *Skin Cancer*, 7 : 78- 83, 1992.

Phenotypeに大きな隔たりの認められたneurofibromatosis 1の母子例

研究協力者 土田哲也, 倉持 朗, 池田重雄
(埼玉医科大学皮膚科)

【はじめに】

Neurofibromatosis 1 (NF1) において、同一家系内でphenotypeが異なることがあることは、以前からよく知られた事実であるが、多くは色素斑についてである。今回、neurofibromaに関して大きな隔たりの認められた母・子のNF1症例を経験したので報告する。

【症 例】

(1) 母：48歳, NF1患者

主 訴：左大腿の固いしこり

家族歴：父と兄にNF1、次男がNF1

現病歴：15年程前に左大腿に固いしこりを触れたが放置。ゆっくりと増大した。1年前より増大のスピードが増し、痛みを感じるようになった。他院整形外科を受診し、“坐骨神経の枝から生じた腫瘍”という説明を受けている。

現 症：多数のcafé au lait斑、小Recklinghausen斑、axillary flecklingを認める。

左大腿に弾性硬の19×11.5cm大のラグビーボール型腫瘍を触知。圧痛を伴う。一部生検を施行した。この患者には、体幹・四肢に、柔軟な、淡紅色～褐色の隆起、乳頭状・半球状腫瘍が多発しており、cutaneous neurofibromaと診断した(図1,2)。また、右上眼瞼内側に懸垂する1個のpachydermatoceleが存在、これは淡紅色で、臨床的にこれもpigmented neurofibromaではなく、cutaneous neurofibromaと診断した(図1)。Nodular plexiform neurofibromaは認めなかった。

治 療：左大腿部腫瘍は、生検によりmalignant peripheral nerve sheath tumorと分り、高位切断をすすめたが患者が拒否、可及的、治癒的切除縁での切除を施行した。隣接する神経に、nodular plexiform neurofibromaを認めなかった。cutaneous neurofibromaについては、患者の希望部位を切除した。

病理組織学的所見：左大腿部腫瘍は、被膜に包まれた充実性のmassで、組織学的に細胞成分が密な部分と粗で基質が粘液腫状の部分と混在、密な部分は紡錘型の細胞が緻密に細胞束を形成、異型性が高度でmitosisが多数認められた。粗な部分でも極めて大型の異型細胞やmonstrousな核を持った巨細胞、核分裂像が多数認められた。ところどころに出血、変性、壊死像の高度な領域を認めた。Malignant peripheral nerve sheath tumorと診断した。Cutaneous neurofibromaは、組織学的に被膜を欠き、弱好酸性で紡錘型の細長い核を持つ細胞が、互いに波状、渦状に走行し、脂肪織にまで及んでいた。Cutaneous neurofibromaと診断した。

(2) 子：17歳, NF1患者

現病歴：12歳頃より、体幹・四肢に固い念珠状のしこり(皮下腫瘍)を触知、以後、増加、増大した。しこりのいくつかには圧痛がある。

現 症：多数のcafé au lait斑、小Recklinghausen斑、axillary flecklingを認める。色素斑は母親と、そのありかたの上で相違をみない。また母親に多数みられたcutaneous neurofibromaは認められなかった。略全身に、小豆大から鳩卵大までの、皮下腫瘍が、念珠状に、ところどころは索状物となって、全身を覆い尽くすように存在していた(図3,4)。Nodular plexiform neurofibromaと診断した。MRIを施行したところ、やはりnodular plexiform neurofibromaが(target

appearanceを示す) 胸・腹部、後腹膜腔、後頭部に極めて多数、部分的には埋めつくすように数千個存在していた(図5)。

治療: 患者の希望するnodular plexiform neurofibromaを切除した。

病理組織学的所見: いずれも同様で、被膜を有する類円型の大小のmassが存在、浮腫性で粘液腫状基質が豊富ななかに、長円形の核を有し、細長い細胞突起を持つ細胞が泳ぐように、又、腫大した神経の断面が多数認められた。nodular plexiform neurofibromaの典型像と診断した。

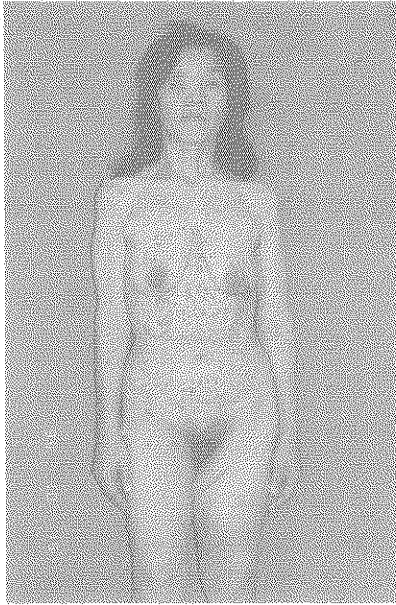


図 1

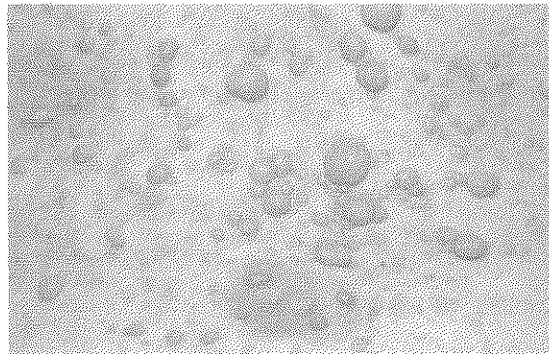


図 2

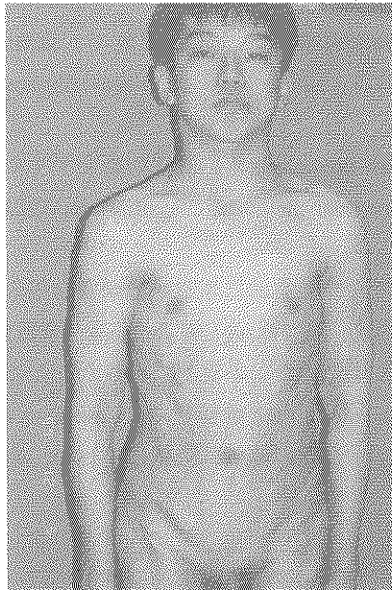


図 3

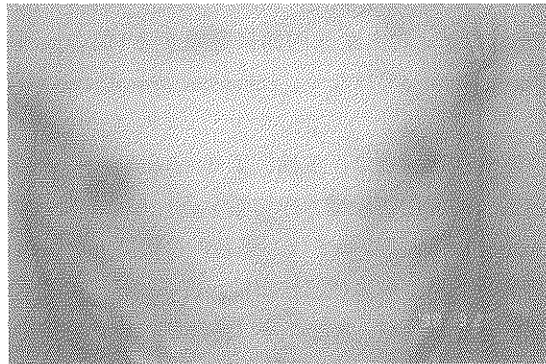


図 4

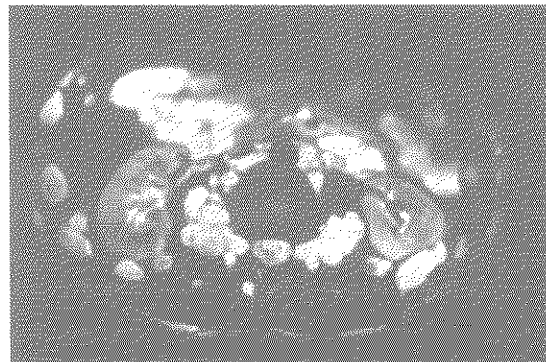


図 5

【考 察】

NF1で、家系内で時にphenotypeが著しく異なることは、かつてからよく知られた事実である^{1),2)}。ただし、この母子例は、色素斑についてはそのありかたに差が認められなかったものの、neurofibromaについて、phenotypeに大きな隔たりが認められた点が、極めて特異と考えられた。

母には、de novoに坐骨神経の分枝より生じたと考えられる1個の大きなmalignant peripheral nerve sheath tumorと、小型の1個の赤味を帯びたpachydermatocele（臨床的にはこれもcutaneous neurofibroma）があるものの、主体はcutaneous neurofibromaであって、nodular plexiform neurofibromaは臨床的に認められなかった。子には、cutaneous neurofibromaが無く、数干に及ぶnodular plexiform neurofibromaが認められた。母親には皮膚の、子には末梢神経の神経上膜内のneurofibromaが各々生じたということになるが、このような事がなぜ生じるのかは、不明である。通常色素斑でいわれるmosaicがneurofibromaに関するものか、同一遺伝子変異のpleiotropismによるのか、NF1ではgeneでなく環境因子による遺伝子発現に対する修飾があるのか^{3),4)}、症状発現の多様性には、NF1 geneと別個に存在するmodifying geneがあるのか^{5),6)}、など種々の仮説がなりたつが、確証はない。また子に見られたtypeのNF1は極めて稀な症例と思われ、白験300例のNF1症例では初めての症例であった。

文 献

- (1) 新村真人：神経線維腫症、皮膚科Mook、母斑、母斑症、101-114、金原出版（東京）、1987.
- (2) 澤田俊一、新村真人：神経線維腫症1、molecular medicine；225-229、1998.
- (3) Riccardi VM, Kleiner BK, Lubs ML：Neurofibromatosis：variable expression is not intrinsic to the mutant gene. Birth Defects, 15：283-289、1979.
- (4) Miller M, Hall JG：Possible maternal effects on severity of neurofibromatosis, Lancet, 2：1071-1073、1978.
- (5) Easton DF, Ponder MA, Huson SM, Ponder BA：An analysis of variation in expression of neurofibromatosis (NF) type 1：evidence for modifying genes. Am J Hum Genet, 53：305-315、1993.
- (6) 大野耕策：神経皮膚症候群研究の進歩、脳と発達、30：109-114、1998.

ダウン症候群と神経線維腫症1を合併した女兒に生じた壊疽性膿皮症

研究協力者 土田哲也, 倉持 朗, 池田重雄
(埼玉医科大学皮膚科)

【はじめに】

壊疽性膿皮症pyoderma gangrenosumは、非感染性の膿疱に始まり、辺縁の隆起した特徴的な潰瘍を多発する原因不明の疾患である。今回我々は、Down症候群（トリソミー型）を合併したneurofibromatosis 1 (NF1) 女兒に、壊疽性膿皮症を合併した極めて稀な症例を経験したので報告する。このような合併例の報告は、初めてのものである。

【症 例】

症 例：4歳女兒（母親38歳時に出生）

主 訴：体幹・四肢の多発性の皮膚潰瘍

家族歴：母にNF1、母方の祖父にHodgkin病、父方の祖母に白血病

既往歴：出生後まもなくNF1、Down症候群と臨床的に診断される。2歳11ヵ月時、心内膜床欠損症に対し根治術。

現病歴：1987年12月、全身に小豆大までの紅暈を伴う水疱が生じ、小児科でvaricellaと診断されたという。ここで
の経緯は明らかではないが、皮疹が痂皮化、ほぼ治癒の状態となったのち、体幹・四肢に膿疱・小結節が生じ漸次拡大、不規則な形のびらん・潰瘍性局面を形成した。膿痂疹、ついで膿皮症との診断で（潰瘍・びらん面及び咽頭粘膜・血液での頻回の細菌培養を施行するもすべて陰性）、種々の抗生剤投与と、抗生剤含有軟膏にて治療するも改善せず更に拡大したとのことで、皮膚科を紹介された。

現 症：児は多数のcafé au lait spotを有するneurofibromatosis 1であり、又、Down症候群として典型的な両眼隔離、眼裂斜上、内眼角贅皮、内反症、鞍鼻、短頭、短頸の他、第5指内攣症、軸三又高位、第5指単一屈曲線、また、筋緊張低下・精神発達遅延が認められた。体幹・四肢に、紅色から紅褐色の浸潤を触れる局面が、びらん・潰瘍を伴って多発してみられた。中心治癒傾向を示すやや暗い汚褐色の局面で色素沈着を伴っており、一部では融合、連環状を呈し、辺縁部の潮紅・隆起を認めた。図1に急性期をすぎた皮疹の臨床像を示す（図1）。Pyoderma gangrenosumと診断し、局面の辺縁部より生検を施行した。

病理組織学的所見：HE弱拡大像では、acanthosisがみられ、表皮直下から真皮深層に至るまで、びまん性に、深部では密に炎症性細胞浸潤が認められた。肥厚した表皮にはspongiosis、好中球を主体としたexocytosisが認められ、表皮直下から真皮深層に及ぶ浸潤細胞は、好中球を主体とし、リンパ球、組織球を混在していた。血管壁へのわずかな小円形細胞浸潤があるものの、壁の硝子化やフィブリノイド変性を伴う明らかな血管炎は認めなかった。より深部では、より稠密に、好中球を主体としリンパ球・組織球を混在する所見を認めた。組織学的にpyoderma gangrenosumと診断した。

検査所見：血算・生化学・免疫（CD4、CD8、CD4/CD8、IgG・A・M・D・E）に明らかな異常なし。創部細菌培養は当初は陰性であったが、治癒傾向にある途中でstaphylococcus epidermidis 1（+）。染色体G-Banding：47,XX,+21（standard 21 trisomy：図2）

治療及びその後15歳に至るまでの経過：持続性サルファ剤であるサラゾスルファピリジン（サラゾピリン®）坐薬250mg 1日2回を10日間、外用療法としては、消毒ののち、当初のゲンタシン軟膏®・クロマイ軟膏®から、リンデロンVG軟膏®次いでstrongest steroid外用剤であるデルモベート軟膏®外用を行った。前述の如く治癒過程で

Staphylococcus epidermidisが検出され、常在菌であったが、第1代セフェム系であるケフラルール顆粒®の内服療法を併用した。

サラゾピリン投与6日目より皮疹の急速な改善がみられ、約2週間で湿潤な局面は乾燥、びらん面は網目状の炎症性色素沈着を伴い上皮化、また浅い潰瘍面は瘢痕性局面となり、表面がちりめん状になって治癒した。次第に赤み・色素沈着ともほぼ消退、局面上に微細な皺壁、縷物状の模様を残している。Pyoderma gangrenosumに関しては再燃はなく、潰瘍性大腸炎や大動脈炎症候群の発症はみえていない。NF1に関連した所見としては、5歳頃より小Recklinghausen斑とaxillary flecklingが生じ、漸次増加しているが、neurofibromaの発生はない。Down症候群については、本症で多く認められる円形脱毛症が10歳時、15歳時に生じ、また11歳時には尋常性白斑が生じた。最近（15歳）の臨床像を図3に示す（図3）。

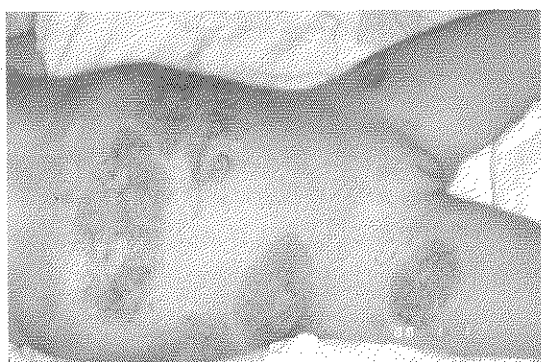


図 1



図 2

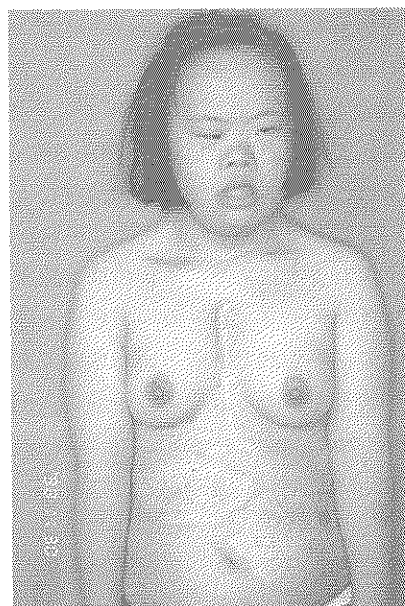


図 3

【考 察】

壊疽性膿皮症pyoderma gangrenosumは、非感染の膿疱と穿掘性に拡大する壊死性皮膚潰瘍を形成する比較的稀な慢性炎症性疾患で、多くは成人の女性に、稀に小児にも生じる。原因は不明で、潰瘍性大腸炎、大動脈炎症候群、関節リウマチ、クローン病などの自己免疫疾患が70%に認められるため（先行することも、続発することもある）、自己免疫説がかつてから言われていたが、血管炎説、感染アレルギー説などもあり、依然病因として確定されているものはない。ただし免疫異常の因子は確実と考えられ、好中球・単球の機能異常の他、TNF α などの組織障害性cytokineの調節異常や細菌由来のsuperantigenによる血管内皮細胞障害の関与を示唆する解析があり、又、本症のbullous typeでは骨髄性白血病の合併が有名である。臨床的に細菌性の膿皮症が疑われるものの、抗生物質は、primaryな病変に対しては無効で、steroidやサルファ剤、DDS、免疫抑制剤が奏効する。皮疹は特徴的な経過をたどり、膿疱、せつ様病変に始まり、次第に多発、融合し、潰瘍を形成する。この潰瘍は脂肪織にまでは及ばず、辺縁は堤防状に隆起、潜蝕性で、疼痛を伴い、そののち高率に二次性の細菌感染症を合併する。以後次第に中心治癒傾向が加わり、乳頭状の肉芽増殖を生じ、最終stageとして癥痕性に治癒するという特徴的な経過をとる。

今回我々は、NF1とDown症候群を合併した女兒に、pyoderma gangrenosumを生じた極めて稀と考えられる症例を報告した。

まずpyoderma gangrenosumが21trisomy或いはNF1に生じた既報告例については、検索した限りでは無かった。次にNF1とtrisomy21の合併に関しては、自験例以外では2症例のみで、van Leeuwenらの報告は²⁾はNF1で高率な若年性黄色肉芽腫を更に伴っているもので、飯沼の症例³⁾は、母親がNF1の男児である。しかしDown症候群は、母親の年齢で発生頻度が異なるものの、ほぼ出生1000人あたり1人の発生であり⁴⁾、これはNF1でも同等の頻度で生じることが考えられるため、実数はより多いものと考えられる。

またpyoderma gangrenosumがDown症候群及びNF1合併例に生じた点であるが、前述の様に好中球・単球の機能異常などの免疫異常がpyoderma gangrenosumの発生に関与すると考えられる観点からは、かつてから指摘されているDown症候群における免疫異常との関連が一応考えられる。Eschenbachら⁵⁾は、Down症候群で好中球の貧食能、NBT還元能の低下を、Barroetaら⁶⁾は単球の走化能の低下を、Wysockiら⁷⁾は好中球の貧食能と殺菌能の低下を報告しており、これらはpyoderma gangrenosumが生じた際、集まった好中球・単球の機能異常や、やがて二次的に必発する細菌感染症を抑えられないことと関係すると思われる。又、Björksténら⁸⁾は、本症で活性酸素除去酵素である好中球のSOD（21番染色体上に遺伝子が存在）が対照より50%高値であること、又、強力な殺菌能をもつmyeloperoxidaseの活性が正常の59%に低下していることが、殺菌能低下の原因である可能性を指摘している。ただし、Down症候群でのこれらのデータを否定するグループも多く、また、21番染色体が3個あることによるgene dosage effectも、通常単一の酵素活性がこの程度の変化を示しても、その代謝基質や産物の定常濃度に大きな変化を来たすわけではないと考えられている⁹⁾。又、21番染色体を一つ多くもつことは、必ずしも生体に不利なばかりでもないというデータもあり、例えばインターフェロンレセプターの遺伝子が21番上にあり、本症の培養線維芽細胞は単純ヘルペスウイルス感染に強い抵抗性を示す事も知られている。 α 、 γ インターフェロンのいずれにも高い感受性があり、抗ウイルス効果に必要なインターフェロン濃度が、コントロールの1/3~1/20であるというものである¹⁰⁾。すなわちpyoderma gangrenosumが発症した理由も、偶然の合併と考えるのが妥当であろう。なお、一般にpyoderma gangrenosumは、ごくわずかな家族性の発生例とpyogenic sterile arthritis、pyoderma gangrenosum及びacneを合併する常染色体性優性遺伝性疾患であるPAPA症候群以外は、孤発性、非遺伝性疾患と考えられている。

稿を終えるにあたり、本症例に関し、貴重な御助言を賜り、御指導頂きました愛児クリニック・飯沼和三先生、国立療養所西多賀病院小児科・中井博史先生に深謝いたします。

文 献

- (1) Powell FC, Su WPD, Petty H O. Pyoderma gangrenosum : Classification and management, J Am Acad Dermatol, 34 : 395

~409, 1996.

- (2) van Leeuwen RL, Berretty PJM, Knots E, Tan-Go I : Triad of juvenile xanthogramuloma, von Recklinghansen's neurofibromatosis and trisomy 21 in a young girl, *Clin Exp Dermatol*, 21 : 248-249, 1996.
- (3) 飯沼和三 : 私信
- (4) 日暮 眞、織田正昭 : Down症候群、小児科診療、56 (Suppl) ; 44, 1993.
- (5) Eschenback C, Büdenbender B:Ingestions und NBT-Reduktions-Kapazität neutrophiler Granulocyten bei Trisomie 21 ; *Klin Wschr*, 54 : 1147~1151, 1976.
- (6) Barroeta O, Nungaray L, Lopez-Osma M, et al : Defective monocyte chemotaxis in children with Down's syndrome, *Pediatr Res*, 17 : 292~295, 1983.
- (7) Wysocki H, Wysocki J, Wysocka W : The influence of thymus extract on the phagocytosis and the bacteriocidal capacity of polymorphonuclear neutrophils from children with Down's syndrome, *Ann N. Y. Acad Sci*, 496 : 740~742, 1987.
- (8) Björkstén B, Marklund S, Häglöf B : Enzymes of lenkocyte oxidative metabolism in Down's syndorme, *Acta Pediatr Scand*, 73 : 97~101, 1984.
- (9) 中井博史 : 私信
- (10) 中井博史 : Down症候群, 小児科学:208~210, 医学書院 (東京), 1997.