

厚生科学研究費補助金
特定疾患対策研究事業

神経皮膚症候群の新しい治療法の開発と
治療指針作製に関する研究班

平成11年度 研究報告書

平成12年3月

主任研究者 大塚 藤 男

目 次

分科会名簿

総括研究報告

神経皮膚症候群の新しい治療法の開発と
治療指針作製に関する研究班

主任研究者 大塚藤男…………… 1

研究報告

NF1 定点モニタリングの重複把握者の特性

縣 俊彦・清水英佑・橋本修二・高木廣文・稲葉 裕・柳 修平・大塚藤男…………… 5

神経線維腫症 1 患者の当手術例の検討

新村真人・澤田俊一・太田真由美・谷戸克己・石地尚興・太田有史…………… 10

NF1 患者の治療における 3 つの問題点

土田哲也・倉持 朗・池田重雄・横山富士男・宮島 剛…………… 13

NF1 患者の炭酸ガスレーザー治療

大塚藤男・谷戸克己・澤田俊一・太田有史…………… 17

神経線維腫に対するエタノール局所注入療法の研究

中山樹一郎・渡邊亜紀・佐藤典子・清水昭彦・久保田由美子…………… 19

NF1 の色素班のみの病期から孤立性皮膚神経線維腫の発現・増殖抑制を期待したケトチフェン長期内服療法の試み

緒方克己・中山文子・田島誠也・立山 直・黒川基樹・井上勝平…………… 22

NF1 の神経線維腫に対する TNP-470 の影響に関する研究

大塚藤男・小辻智恵・市川栄子・今門純久…………… 25

神経線維腫由来培養細胞に対するアクチビン A の影響に関する研究

今門純久・小辻智恵・市川栄子・大塚藤男…………… 27

神経鞘腫初代培養細胞における遺伝子導入の試み

吉田 純・須崎法幸・齋藤 清・大塚吾郎…………… 29

神経線維腫における Fas Ligand の発現について

鳥山真路・斎藤 敦・北村玲子…………… 31

神経線維腫培養細胞における VEGF の発現に関する研究

大塚藤男・小辻智恵・市川栄子・今門純久…………… 33

Neurofibromatosis type 1 の脳 MRI 所見 — 特にいわゆる unidentified bright objects の臨床的意義について —

土田哲也・倉持 朗・西川 亮・松谷雅生…………… 35

右腋窩皮下の Malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST) に腹部腫瘍を追発した NF-1 の 1 例

緒方克己・中山文子・立山 直・井上勝平・田中英子…………… 40

NF1に合併した胸椎髄膜瘤の1症例	
会田育男・野澤大輔・落合直之・能勢忠男・鬼塚正孝	43
高度頰椎変形を来したNF1患者における前縦靭帯の病理所見	
会田育男・野澤大輔・落合直之	45
神経線維腫症における脊椎変形について	
中村耕三・北川知明・岩崎元重・川口 浩・星地重都司・大西五三男・三好光太・熊野 潔	48
神経線維腫症における多発性脊髄腫瘍ーその病態と治療経験ー	
中村耕三・岩崎元重・大西五三男・星地重都司・川口 浩・北川知明	52
多発性脊髄腫瘍ーその病態と治療における文献的考察ー	
中村耕三・岩崎元重・大西五三男・星地重都司・川口 浩・北川知明	56
イリザロフ法を用いた先天性脛骨偽関節症の治療	
中村耕三・大西五三男・小崎慶介・佐藤和強・岡崎裕司	59
神経線維腫症NF1・NF2原因遺伝子の細胞内機能と病態との関連	
佐谷秀行・徳王 宏・湯之上俊二・荒木令江	63
NF2に伴う聴神経鞘腫の再発に関する検討	
吉田 純・齋藤 清・大塚吾郎	67
結節性硬化症の診断と臨床症状、疫学特性との関連	
縣 俊彦・清水英佑・橋本修二・高木廣文・稲葉 裕・柳 修平・大塚藤男	69
結節性硬化症における腎血管筋脂肪腫の治療方針について	
土田哲也・倉持 朗・中野間 隆・出口修宏	75
結節性硬化症の脳病変の病態生理に関する研究	
水口 雅	79
結節性硬化症皮膚病変部細胞の特徴と増殖阻害剤の開発に関する研究	
大野耕策・檜垣克美・牧 広利・二宮治明	81
結節性硬化症の治療の為の基礎的検討ーp40の関与ー	
吉川邦彦・金田真理・金田安史	83
結節性硬化症モデルラットの腎腫瘍に特異的に発現してくる新規遺伝子の単離・同定	
樋野興夫・眞嶋州一	89
刊行物一覧表	91
第1回総会プログラム	94
第2回総会プログラム	96

神経皮膚症候群の新しい治療法の開発と治療指針作製に関する研究班

区 分	氏 名	所 属	職 名
主任研究者	大塚 藤 男	筑波大学臨床医学系皮膚科	教 授
分担研究者	大野 耕 策	鳥取大学医学部神経生物学	教 授
	佐谷 秀 行	熊本大学医学部腫瘍医学	教 授
	中村 耕 三	東京大学医学部整形外科学	教 授
	中山 樹一郎	福岡大学医学部皮膚科	教 授
	新村 眞 人	東京慈恵会医科大学皮膚科	教 授
	樋野 興 夫	癌研究所実験病理	部 長
	吉川 邦 彦	大阪大学医学部皮膚科	教 授
研究協力者	會田 育 男	筑波大学臨床医学系整形外科	講 師
	縣 俊 彦	東京慈恵会医科大学環境保健医学	助 教 授
	今門 純 久	筑波大学臨床医学系皮膚科	助 教 授
	大原 國 章	虎の門病院皮膚科	部 長
	緒方 克 己	宮崎医科大学皮膚科	講 師
	島田 眞 路	山梨医科大学皮膚科	教 授
	土田 哲 也	埼玉医科大学皮膚科	教 授
	水口 雅	自治医科大学小児科	助 教 授
	吉田 純	名古屋大学医学部脳神経外科	教 授
(事務局) 経理事務連絡 担当責任者	今門 純 久	筑波大学臨床医学系皮膚科 〒305-8575 茨城県つくば市天王台1-1-1 TEL (0298) 53-3128 FAX (0298) 53-3217	助 教 授

總括研究報告

神経皮膚症候群の新しい治療法の開発と 治療指針作製に関する研究班

主任研究者 大塚 藤 男
筑波大学臨床医学系皮膚科教授

研究目的

“神経皮膚症候群の新しい治療法の開発と現治療法の統合化”を研究課題として研究を推進している。近年、神経線維腫症のNF1とNF2、および結節性硬化症(TS)の責任遺伝子(NF1遺伝子、NF2遺伝子、TSC1遺伝子、TSC2遺伝子)とその蛋白産物(neurofibromin, merlin, hamartin, tuberin)が同定され、遺伝子変異や遺伝子産物の細胞内機能が分子レベルで解明されつつある。しかし、その治療は対症療法のみであり、患者QOLは満足すべき状態からほど遠い。分子レベルや細胞レベルで得られた多くの病態生理学的知見を基に治療に結びつく可能性のあるものを探索的に研究し、新しい治療法の開発を目指す。遺伝子変異や蛋白産物の機能解析なども治療法の開発の観点を重視して推進する。一方、対症療法とは言え、レーザー治療法の普及、各種外科的治療法の改善、改良など、神経線維腫症や結節性硬化症の治療法は近年種々工夫されているので、これを統合して治療指針を作製することを目標としている。

研究結果

1. 疫学、臨床統計

1998年に引き続き本年度もNF1の定点モニタリング調査がおこなわれた。99年の回収率は67%で、その中で重複把握患者は134名(35%)、性比は0.92(64/70)であった。重複例は痙攣、知能低下、脳波やCT検査で異常を示す例が多いことが判明した(縣)。

昭和62年施行全国調査に登録された67例のNF2を追跡調査した(5~311月、平均157月)。26例(39%)の死亡が確認され、5年、10年、20年生存率は男性で91, 65, 35%、女性で98, 87, 62%、若年発症例で生存率の低い傾向があった。NF2患者の長期予後はよくないことが確認された(吉田)。

TSの診断と臨床症状の関連を解析すると診断確実群は発症、初診年齢が低い傾向にあること、多くの症状が重篤であること、脳室壁の石灰沈着が診断根拠として重要であることなどが明らかとなった(縣)。

2. 病因、病態生理と治療法開発

[NF1について]

NF1の皮膚神経線維腫由来培養細胞の産生するVEGF(vascular endothelial growth factor)をIGF-I, TGF- β 1, PDGF-BB添加後に測定するといずれでも数倍程度の上昇をみた。血管増殖抑制効果のあるTNP-470を同培養細胞と対照健常線維芽細胞に加えると神経線維腫由来細胞で強い増殖抑制がみられた。神経線維腫を移植したSCIDマウスにTNP-470を投与すると対照薬投与群に比して線維腫内血管数が減少していた。これらの所見は皮膚神経線維腫増殖におけるVEGFの役割の重要性とその抑制薬の臨床応用の可能性を示唆するものと考えた(大塚)。

NF1の皮膚神経線維腫由来細胞にTGF様作用を有するアクチビンAを添加して培養、健常部由来細胞と比較するとアクチビンAの増殖刺激作用は後者が前者より強かった。アクチビンAやその内因性抑制物質であるフォリストアチンなどを神経線維腫の治療に応用できる可能性は低いと考えた(今門)。

NF1の皮膚神経線維腫由来細胞をレチノイン酸と培養してFas Ligand発現をみた。メッセージレベルでは発現増強はなかったが、細胞表面の蛋白レベルではわずかな増強をみた。神経線維腫の成因に免疫寛容が関与するか否かを明らかにして、治療法開発の手がかりになる研究を開始したところである（島田）。

NF1蛋白質はC末端側で細胞内NO制御因子DDAHと特異的に結合し、PKAによるリン酸化を上昇させてNF1-Ras-GAP活性を制御すること、NF1^{+/-}マウス細胞内NF1蛋白質は特殊な刺激や増殖因子のもとで細胞にNF1のhaploid-insufficiencyを生じさせて細胞生存に関与することを見出した。NF1の病態発症予防、治療のための基礎的情報を得た（佐谷）。

[NF2について]

NF2蛋白質はその高変異部位のN末端部を介してDNA修復酵素であるPARP, Ku85, Ku70などと結合して、NF2蛋白質の細胞質→核→細胞質→細胞膜の細胞内シャトル機構、PARPの酵素活性、自身の修飾による構造/機能変化を制御してDNA損傷修復、細胞周期、細胞死のシグナル制御に関与することを明らかにした。NF2の病態発症予防、治療のための基礎的情報を得た（佐谷）。

NF2の遺伝子治療の予備的基礎実験として神経鞘腫由来培養細胞（S100蛋白陽性のシュワン細胞）にアデノウイルスベクターを用いてB-galactosidase遺伝子導入を試みた。MOI=1で50%以上、MOI=10でほぼ100%の細胞にx-gal陽性のB-galactosidase遺伝子発現をみた。高い導入効率が得られた（吉田）。

[TSについて]

Eker ratはTsc2遺伝子変異を有するラットで、ヒト結節性硬化症（TS）のモデル動物である。Eker ratの脳病変を検索してヒトTSと比較した。Eker ratの脳病変にはヒトTSの皮質結節、皮質下白質病変、上衣下結節などに相当するものがすべて存在し、GFAPの発現なども同様であった。脳神経分子病理学的研究におけるEker ratの有用性が示された（水口）。

TSにおいて特異的に減少する蛋白p40は核膜とクロマチンDNAに結合し、細胞増殖能と相関することをすでに見いだしている。治療応用の可能性を考えて、p40遺伝子導入によりTsc1細胞、Tsc2細胞の異常、増殖能が回復するか否かを検討した。P40の細胞内局在が変化するものの、細胞増殖能は回復せず、TS細胞の機能回復には別の要因があると推測された（吉川）。

遺伝性腎癌ラット（Eker rat）の腎癌細胞に特異的に発現する未知の遺伝子を単離した。機能は不明であるが、coding領域の構造決定を終了し、ペプチド抗体作製を進めている。本遺伝子はヒト腎癌でも特異的に発現しており、Tsc遺伝子異常によって初期に誘導される遺伝子を単離している可能性もあり、TSの複雑な発症機序の解明と分子標的の探索に役立つと考えた（樋野）。

TS皮膚血管線維腫由来の細胞は細胞質分裂、細胞周期の進行に異常がある。この表現型に関与するシグナル伝達異常を明らかにしようとして、TS細胞と皮膚線維芽細胞でツペリン蛋白の分布と量、細胞周期との関係、およびラット細胞へのTsc2アンチセンスDNA導入によるツペリン発現、細胞周期や神経突起形成能などをみた。TS細胞ではツペリン量が低下し、S期進行に異常を呈した。アンチセンスDNA導入によってツペリン量は低下し、細胞周期の異常が出現した。また神経突起形成も障害された。Tsc2のTS発症に果す重要性が示された（大野）。

3. 治療

[NF1について]

多発する小さい皮膚神経線維腫の治療に炭酸ガスレーザーの有用性が示された。径1cm以下の腫瘍は炭酸ガスレーザー照射1週間以内に上皮化し、一度に20～30個の治療が可能であり、患者の評価も高かった（大塚）。皮膚神経線維腫に対して新たにエタノール注入療法を試み、その効果を解析した。径2～5mmの小さい腫瘍に0.3ml,1-2週に1回程度、計2-3回局注した。神経線維腫は漸次縮小後、脱落した。エタノール注入療法の臨床的有用性が確認できた（中山）。NF1患者の自殺例を経験し、NF1の精神的側面のケアの重要性を指摘した。またNF1に発生する悪性末梢神経鞘腫瘍は散発例より悪性度が高いので根治的広範囲切除術、時に根治的患肢切断術を行うべきと症例を提示しつつ強調した（土田）。

過去11年間のNF1皮膚病変の手術例を統計解析した。皮膚神経線維腫、びまん性神経線維腫、結節性神経線維腫、悪性末梢神経鞘腫瘍、色素斑の順で手術頻度が高く、全麻手術が半数近くにのぼった。複数回の手術施行例も1/3以上あった。全麻下に皮膚神経線維腫を多数切除する例もしばしばであった（新村）。

脊椎変形の治療例を提示し、進歩の著しいinstrumentationの治療成績や各種手術後の長期成績の評価と治療法選択基準の策定、至適手術時期の決定因子特定の必要性が認識され、検討予定の課題とした（中村）。NF1に合併した胸椎髄膜瘤の手術例を提示し、縫縮術に加え、人工靭帯による補強や骨形成術の必要性が示された（会田）。

先天性脛骨偽関節症の治療に Ilizarov法を用いて良好な成績が得られた。本法は偽関節部を広範に切除し、生じた骨欠損や骨短縮を假骨延長法によって完全に補填する方法で、治療中も創外固定器によって固定されているので、患者は歩行や関節運動が可能であるなどの利点も大きい（中村）。

[NF2について]

NF2に発症する多発性脊髄腫瘍文献例58例を解析し、腰仙髄部に多いこと、神経鞘腫、神経線維腫、髄膜腫が多いこと、孤発例より予後がよくないが、全切除できれば予後良好であること、予後不良因子はNF、腫瘍の悪性化、初期以外の聴神経腫瘍、思春期、妊娠、カフェオレ斑、腫瘍の部分切除であることを明らかにした（中村）。23年間にNFの多発性脊髄腫瘍9例を経験したが、多椎間、多数回の手術を要して、組織学的良性腫瘍にしては難治性で予後がよくなかった（中村）。

[TSについて]

血管脂肪腫は出血や破裂、腎不全などの原因となる。同腫瘍を有するTS 2例に選択的動脈塞栓術を試行した。出血予防、腫瘍縮小効果があると思われ、動脈塞栓術の血管脂肪腫への積極的施行が強調された（土田）。

研究成果のまとめと結論

疫学、病態、治療の研究を推進しているが、特に病態と関連した新しい治療法の開発を目指して探索的研究を行っている。直ちに臨床応用できるような成果は得られていないが、病態の解明と相まって着実な結果が得られつつある。また、各種病変の治療法を解析して外科的治療を改善、工夫したり、レーザー治療法やエタノール局注療法などの新しい治療の試みがなされ、将来の発展が期待されている。また、治療指針作製に向けて準備を開始したところである。

分担研究報告

NF1定点モニタリングの重複把握者の特性

研究協力者	縣 俊彦, 清水英佑	東京慈恵会医科大学環境保健医学講座
	橋本修二	東京大学医学部健康科学看護学
	高木廣文	新潟大学医学部看護学
	稲葉 裕	順天堂大学医学部衛生学
	柳 修平	川崎医療福祉大学保健看護学
	大塚藤男	筑波大学臨床医学系皮膚科

【目 的】

厚生省神経皮膚症候群調査研究班は平成8年度に大幅な改定が行われ、厚生省皮膚・結合組織疾患調査研究班 神経皮膚症候群分科会となった。疾患対策も従来の4項目（1. 調査研究の推進、2. 医療設備の整備、3. 医療費の自己負担の解消、4. 地域における保健医療福祉の充実・連携）に加え、5番目として、『QOLの向上を目指した福祉施策の推進』が追加された。また、神経皮膚症候群分科会が担当する神経線維腫症も治療対象研究疾患となり、その患者実態の詳細把握は急務となった。そして、全国疫学調査に加え、モニタリング調査も疫学研究班と共同で実施されることとなった。

その主な目的は

1. NF1の定点モニタリング¹⁾が全国疫学調査²⁻¹²⁾の代替となるかを検討する。
2. 継続的情報収集体制の整備をする。
3. 患者数、疫学情報、臨床情報等の経年推移を把握する。

今回は特に3の目的に関して、94年調査とモニタリング調査で把握された患者についてその特性について検討したので報告する

【方 法】

1994年の全国疫学調査の2次調査での把握患者（1600名）とモニタリング調査での把握患者（400名）の把握状況（モニタリングで初回把握、2回の調査で把握された94年との重複把握）を取り上げ、その結果と、性、年齢、家族歴、臨床症状との関連を検討した。統計的検定は、頻度の検定には χ^2 検定、Fisherの直接確率法を、連続量の2群の比較にはt検定を用い、プログラムパッケージはSAS6.12を用いた。

【結 果】

モニタリング調査の回収率：67%（48/72）、94年調査の58%に比べれば回収率は高いが、対象施設が少ないので、さらに回収率を高め調査精度を安定させる必要がある。

把握患者：モニタリング（1997年）：385名で、リンケージ済み患者（1994年と97年で把握された94年との重複把握患者）は134名（35%）であり、性比は0.92（4/70）であった。

把握状況と各種年齢については、調査時年齢は、初回把握群の平均±標準偏差は24.1歳±18.5歳（n=241）で、94年と重複把握群では21.3歳±15.7歳（n=133）であった。同様に発症年齢は7.4±12.0（141）と5.1±8.6（93）、初診年齢は24.1±18.5（225）と15.8±15.3（123）、診断年齢は24.8±18.8（188）と15.6±15.7（109）、虹彩小結節確認年齢は23.4±17.4（28）と15.9±16.0（28）と初診年齢、診断年齢いずれも、94年と重複把握群で、低い年齢を示した。他の項目では、例数が少ないこともあり、2群の差は傾向が見られるという状況にとどまった。（表1）。

表1. 把握状況と各種年齢

	初回把握	94年と重複把握	P
調査時年齢	24.1±18.5(241)	21.3±15.7(133)	.0941
発症年齢	7.4±12.0(141)	5.1± 8.6(93)	.1068
初診年齢	24.1±18.5(225)	15.8±15.3(123)	.0001
診断年齢	24.8±18.8(188)	15.6±15.7(109)	.0001
虹彩小結節確認年齢	23.4±17.4(28)	15.9±16.0(28)	.0952

94年と重複把握群は初回把握群に比べ、性差がなく（94年と重複把握群：男47.8%、初回把握群：男43.7%）、家族歴はありが少なく（94年と重複把握群：あり40.9%、初回把握群：あり53.4%）、結婚歴では特に差がなく（94年と重複把握群：未婚86.8%、既婚11.4%、初回把握群：未婚78.3%、既婚20.1%）、子供ありの割合が低い（94年と重複把握群：あり8.1%、初回把握群：あり18.3%）（ $p<0.05$ ）。また、初診医療機関にも差は見られなかった（94年と重複把握群：貴施設46.2%、初回把握群：貴施設51.9%）（ $p<0.001$ ）（表2）。

表2. 把握状況と性、家族歴、結婚歴、子供有無、初診医療機関

	初回把握	94年と重複把握	P
性：男	43.7% (107/245)	47.8% (64/134)	.256
家族歴：あり	53.4% (95/178)	40.9% (47/115)	.037
結婚歴：未婚	78.3% (148/189)	86.8% (99/114)	.190
既婚	20.1 (38)	11.4 (13)	
離別・他	1.6 (3)	1.8 (2)	
子供：あり	18.3% (34/186)	8.1% (9/111)	.017
初診機関：貴施設	51.9% (96/185)	46.2% (48/104)	.422

94年と重複把握群は、診断は確実が多く（94年と重複把握群：確実86.6%、初回把握群：確実78.5%）、治療費公費負担ではありが多く（94年と重複把握群：あり21.1%、初回把握群：あり11.7%）、受療状況では、主に通院が多かった（94年と重複把握群：主に通院84.9%、初回把握群：主に通院64.6%）（ $p<0.05$ ）。また、社会生活（94年と重複把握群：困難 2.5%、初回把握群：困難 3.4%）、経過（94年と重複把握群：不変78.8%、初回把握群：不変73.6%）に関しては差が見られなかった（表3）。

表3. 把握状況と診断、治療費公費負担、受療状況、社会生活、経過

	初回把握	94年と重複把握	P
診断：確実	78.5% (182/232)	86.6% (110/127)	.029
：小児色素斑	10.3 (24)	10.2 (13)	
：疑い	11.2 (26)	3.2 (4)	
治療費公費負担：あり	11.7% (18/154)	21.1% (20/ 95)	.046
受療状況：主に入院	2.7% (6/226)	1.5% (2/132)	.001
：主に通院	64.6 (146)	84.9 (112)	
：入院と通院	20.4 (46)	10.6 (14)	
：転院	2.7 (6)	2.3 (3)	
：死亡	0.9 (2)	0.8 (1)	
：その他	8.9 (20)	0 (0)	
社会生活：困難	3.4% (6/175)	2.5% (3/122)	.632
経過：軽快	5.9% (9/152)	3.4% (4/118)	.717
：不変	73.6 (112)	78.8 (93)	
：徐々に悪化	18.4 (28)	17.0 (20)	
：急速に悪化	0.7 (1)	0 (0)	
：死亡	1.3 (2)	0.9 (1)	

皮膚症状については94年と重複把握群は、カフェ・オ・レ斑（94年と重複把握群：11個以上63.8%、初回把握群：11個以上57.5%）、皮膚の神経線維腫（全身（94年と重複把握群：なし35.5%、初回把握群：なし30.6%）、顔面（94年と重複把握群：なし55.5%、初回把握群：なし58.4%）とも特に差は見られなかった。しかし、皮膚の神経線維腫が整容上問題か（94年と重複把握群：大きい27.6%、初回把握群：大きい17.9%）ではやや差の見られる傾向があり、大きいやや多い（ $p<0.1$ ）。また、瀰漫性神経線維腫（94年と重複把握群：あり38.6%、初回把握群：あり25.2%）、瀰漫性神経線維腫による機能障害（94年と重複把握群：あり58.8%、初回把握群：あり35.6%）はいずれもありが多かった（ $p<0.05$ ）。しかし、悪性神経鞘腫（94年と重複把握群：あり3.1%、初回把握群：あり2.5%）に関しては差が見られなかった（表4）。

表4. 把握状況と皮膚症状

	初回把握	94年と重複把握	P
カフェ・オ・レ斑：なし	3.5% (6/174)	10.2% (10/ 98)	.505
：5個以下	13.2 (23)	12.4 (13)	
：10個以下	25.9 (45)	22.9 (24)	
：11個以上	57.5 (100)	63.8 (67)	
皮膚の神経線維種（全身）：なし	30.6% (55/180)	35.5% (39/110)	.209
：少数	21.7 (39)	27.3 (30)	
：多数-無数	47.8 (86)	37.3 (41)	
皮膚の神経線維種（顔面）：なし	58.4% (107/183)	55.5% (61/110)	.504
：少数	26.8 (49)	24.6 (27)	
：多数-無数	14.8 (27)	20.0 (22)	
皮膚の神経線維種が整容上問題か：なし	17.0% (18/106)	24.6% (16/ 65)	.091
：小さい	34.0 (36)	18.5 (12)	
：中等度	31.3 (33)	29.2 (19)	
：大きい	17.9 (19)	27.6 (18)	
瀰漫性神経線維種：あり	25.2% (39/155)	38.6% (39/101)	.022
瀰漫性神経線維種による機能障害：あり	35.6% (16/ 45)	58.8% (20/ 34)	.040
悪性神経鞘腫：あり	2.5% (4/160)	3.1% (3/ 97)	.777

中枢神経症状については94年と重複把握群は、痙攣（94年と重複把握群：あり9.8%、初回把握群：あり2.9%）は多く、知能低下（94年と重複把握群：なし83.1%、初回把握群：なし94.4%）ではなしが少なく、脳波（94年と重複把握群：異常11.7%、初回把握群：異常3.3%）、およびCTまたはMRI検査（94年と重複把握群：異常あり42.6%、初回把握群：異常あり26.2%）では異常ありが、多かった（ $p<0.01$ ）。しかし、脳または脊髄腫瘍（94年と重複把握群：あり15.5%、初回把握群：あり18.6%）では特に差が見られなかった（表5）。

表5. 把握状況と中枢神経症状

	初回把握	94年と重複把握	P
痙攣：あり	2.9% (5/171)	9.8% (11/112)	.014
知能低下：なし	94.4% (153/162)	83.1% (98/118)	.014
：軽度	4.9 (8)	14.4 (17)	
：中等度	0.6 (6)	0.9 (1)	
：高度	0 (0)	1.7 (2)	
脳波：正常型	19.5% (30/154)	21.4% (22/103)	.022
：異常	3.3 (5)	11.7 (12)	
：検査せず	77.3 (119)	67.0 (69)	
CTまたはMRI検査：異常なし	32.2% (59/183)	31.3% (36/115)	.005
：異常あり	26.2 (48)	42.6 (49)	
：検査せず	41.5 (76)	26.1 (30)	
脳または脊髄腫瘍：あり	18.6% (24/128)	15.5% (15/ 97)	.519

整形外科的症候については94年と重複把握群は、長管骨変形（94年と重複把握群：なし0%、初回把握群：なし4.6%）はなしが多く（ $p<0.05$ ）、下腿偽関節合併（94年と重複把握群：あり75.0%、初回把握群：あり12.5%）はありの多い傾向が見られた（ $p<0.1$ ）。脊柱変形（94年と重複把握群：あり28.2%、初回把握群：あり20.7%）、脊髄腫瘍（94年と重複把握群：あり5.7%、初回把握群：あり10.2%）、神経症状（94年と重複把握群：あり5.2%、初回把握群：あり10.4%）とも特に差は見られなかった。（表6）。

表6. 把握状況と整形外科的症候

	初回把握	94年と重複把握	P
長管骨変形：あり	4.6% (6/131)	0% (0/ 95)	.041
下腿偽関節合併：あり	12.5% (1/ 8)	75.0% (3/ 4)	.067
脊柱変形：あり	20.7% (30/145)	28.2% (29/103)	.178
脊髄腫瘍：あり	10.2% (11/108)	21.1% (5/ 90)	.299
神経症状：あり	10.4% (14/135)	21.1% (5/ 96)	.225

【考 察】

NF1に関する研究は今まで、数多く行われてきている^{6)・11)}が、初回把握と重複把握に関する研究はほとんどみられていない。初診年齢・診断年齢とも94年と重複把握群に低くなっているが、発症年齢の差（2歳）に比べ、初診年齢・診断年齢の差（8-9歳）が大きくなっており、思春期以降は症状が目立つようになる^{13)・14)}が、外見、整容上の問題をより気にかけ、治療を始める事が多いが、94年と重複把握群の方がその傾向が強いことを示しているであろう。

94年と重複把握群では、家族歴ありが少なく、子供ありも少ないが、家族に同様の者が少ないため、知識も少なく、結婚出産などに踏み込めない様子が見られる。また、診断の確実が多く、多くの臨床症状も重症傾向を示していたが、重症故、よく通院し、重複把握になってくるのであろう。

【結 論】

97年定点モニタリング調査の回収率：67%（48/72）で、把握患者は385名で、リンケージ済み患者（94年との重複把握患者）は134名（35%）であり、性比は0.92（64/70）であった。把握状況と各種年齢については、調査時年齢は、初回把握群の平均±標準偏差は24.1歳±18.5歳（n=241）で、94年と重複把握群では21.3歳±15.7歳（n=133）であった。同様に診断年齢は24.8±18.8（188）と15.6±15.7（109）で、いずれも、94年と重複把握群で、低い年齢を示した。

94年と重複把握群は初回把握群に比べ、性別では性差がなく、家族歴はありが少なく、結婚歴では特に差がなく、子供ありの割合が低い。診断は確実が、治療費公費負担ではありが多かった。皮膚症状については94年と重複把握群は、瀰漫性神経線維腫、瀰漫性神経線維腫による機能障害はいずれもありが多かった。中枢神経症状については痙攣はありが、知能低下では軽度以上の異常ありが、脳波、およびCTまたはMRI検査では異常ありが、多かった。

文 献

- 1) 橋本修二、川村孝、大野良之、縣俊彦、大塚藤男、神経線維腫症1の定点モニタリング研究計画一、厚生省特定疾患難病の疫学研究班平成8年度研究業績41~3,1997
- 2) Fuller LC, Cox B., Gardner RJ. Prevalence of von Recklinghausen neurofibromatosis in Dunedin, New Zealand Neurofibromatosis:2(5-6): 278-283,1989
- 3) Samuelson B., Samuelsson S. Neurofibromatosis in Gothenburg, Sweden. I. Background, study design and epidemiology. Neurofibromatosis:2(1):6-22,1989
- 4) 新村真人、Recklinghausen 病、日本臨床:50:増刊:168-175,1992

- 5) 縣俊彦、西村理明、高木廣文、稲葉裕. レックリングハウゼン病と結節性硬化症の疫学研究の現状. 厚生省特定疾患神経皮膚症候群調査研究班平成5年度研究業績 5~12,1994
- 6) 縣 俊彦、西村理明、門倉真人、新村真人、本田まり子、舟崎裕記、大塚藤男、中内洋一、吉田純、玉腰暁子、川村 孝、大野良之、高木廣文、稲葉裕. 神経皮膚症候群全国疫学調査・第1次調査—中間報告—. 厚生省特定疾患神経皮膚症候群調査研究班平成6年度研究業績 5~9,1995
- 7) 縣 俊彦、西村理明、門倉真人、新村真人、本田まり子、舟崎裕記、大塚藤男、中内洋一、吉田純、玉腰暁子、川村 孝、大野良之、高木廣文、稲葉 裕. 神経皮膚症候群の家系内発症に関する研究. 厚生省特定疾患神経皮膚症候群調査研究班平成7年度研究業績 5~10,1996
- 8) 縣 俊彦、西村理明、浅尾啓子、清水英佑、新村真人、大塚藤男、玉腰暁子、川村 孝、大野良之、高木廣文、稲葉 裕. 非回答集団を考慮したNF1の有病率推計. 厚生省特定疾患神経皮膚症候群調査研究班平成8年度研究業績 5~9, 1997
- 9) 縣 俊彦、西村理明、浅尾啓子、清水英佑、新村真人、大塚藤男、玉腰暁子、川村 孝、大野良之、高木廣文、稲葉 裕. NF1患者のQOLと臨床症状に関する基礎的研究. 厚生省特定疾患神経皮膚症候群調査研究班平成8年度研究業績 10~14,1997
- 10) 縣 俊彦、西村理明、浅尾啓子、新村真人、大塚藤男、高木廣文、稲葉 裕、玉腰暁子、川村 孝、大野良之、柳 修平. linear logistic regression modelにおけるsmoothing効果の検討. 第16回SASユーザー会研究論文集 129-136、1997.
- 11) 縣 俊彦. 神経線維腫症1 (NF1) の遺伝形式・家族歴に関する研究. 医学と生物学. 135:1:17-21, 1997
- 12) 縣 俊彦. NF1 (神経線維腫症1、レックリングハウゼン病) 患者の疫学特性とQOLに関する研究. 医学と生物学.135:3:93-97,1997
- 13) 新村真人:Recklinghausen病、日本臨床:50:増刊:168-175, 1992
- 14) 新村真人:神経皮膚症候群、からだの科学:190:210-211, 1996

神経線維腫症 1 患者の当科手術例の検討

分担研究者 新村真人, 澤田俊一, 太田真由美,
谷戸克巳, 石地尚興, 太田有史
東京慈恵会医科大学皮膚科学講座

慈恵医大皮膚科において神経線維腫症 1 患者に対して施行した手術について報告する。図表 1 は、1988年～1999年までの11年間に行った手術件数を年度毎に示す。入院、全身麻酔下で行った手術は175件であった。中検手術室において施行した局所麻酔による手術は213件であった。この局所麻酔による手術のうち、入院中のものは58件で、外来通院によるものは155件であった。過去11年の間に、延べ388回の手術を中検手術室において施行している。さらに中検手術室を利用せず、皮膚科外来において施行する小手術を年平均で25例について行っている。年度により差が多いが、手術件数について近年増加傾向がみられる。

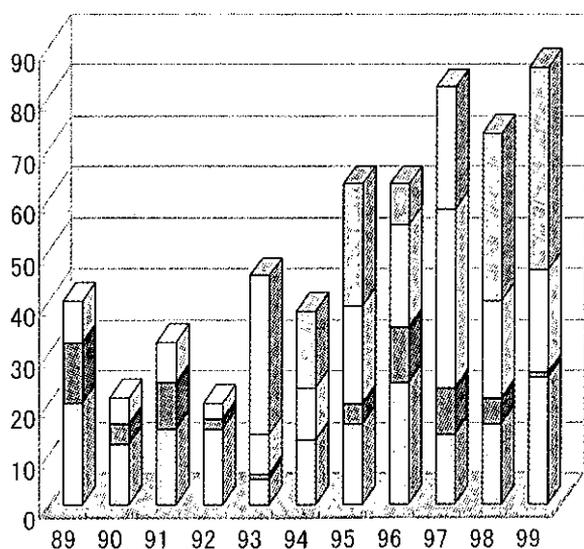
手術時の患者年齢を男女別に示す(図表 2)。4歳の全麻症例から、70歳局麻症例まで広く分布しているが、20歳～55歳のNF1患者が多く手術を受けている。男性患者の方にわずかに手術時年齢が高齢にある傾向がみられた。

図表 3 には11年間に 1 症例が受けた手術の回数を男女別で示す。女性133症例、男性112症例の合計245症例について、延べ388件の手術が施行された。半数例以上(159例)は 1 回のみで被手術症例であるが、多数回の手術を受けた患者は、2回手術が53例、3回が17例、4回が11例、5回が4例で、9回もの手術を受けていた患者が1例あった。我々は1989年より、手術症例の管理をコンピュータで行っており、以上は入力されたデータからの解析結果である。

主な手術目的とされたNF1関連腫瘍について、術式別に図表 4 に示した。このデータについては、コンピュータ入力されておらず、個々のカルテからの検索によるものであるため、1996年～99年までの5年間の統計である。全身麻酔による手術91件中、40例は主にcutaneous neurofibromaの多数切除を目的としたものであった。いわゆるpachydermatoceleの切除を目的とした全麻手術が41例あり、このうち10症例が腫脹内への出血による血腫形成を起し、一定期間の圧迫安静後に切除したものであった。さらに全身麻酔による手術として、主にnodular plexiform neurofibromaを切除したものが3例、MPNST切除例が3例、巨大なcafé-au-lait様色素斑を切除したものが2例あった。その他は多発性の爪甲下グロムス腫瘍を2回にわたり切除した症例である。局所麻酔による手術は、入院中と外来通院のものがある。全身麻酔による手術では、呼吸管理のための挿管チューブや、上肢の点滴ルートのため、患者の希望する露出部の神経線維腫の切除が困難になる場合もあり、そのため、全麻手術の翌週にこうした部位の腫瘍切除を目的とした入院局麻手術をしばしば行っている。外来患者の局麻手術はcutaneous neurofibromaの切除を目的としたものが64症例と多かった。巨大なものは不可能であるが、鶏卵大までの瀰漫性神経線維腫を切除した症例が8例にみられた。皮膚神経線維腫の切除個数については、症例間でばらつきはあるが、全身麻酔による切除では多いものは百個以上を切除している。局所麻酔による手術では20～30個程度までが多いが、小型のneurofibromaをパンチで切除する術式では50個を局麻下に切除した症例もある。

以上、当科における神経線維腫症 1 患者の手術症例の統計的観察を行い報告した。

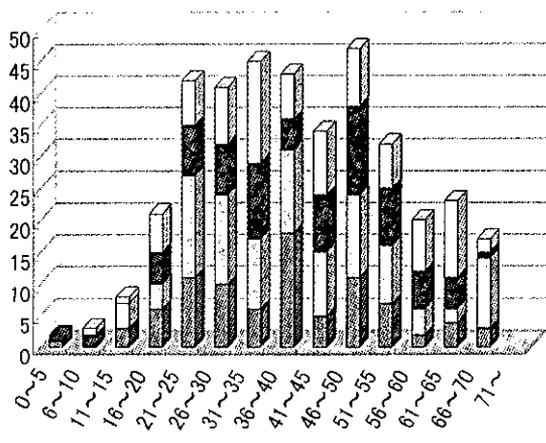
**図表1 当科における
神経線維症1患者の
手術件数の年次推移**



	入院全身麻酔	入院局所麻酔	手術室局所麻酔	皮膚科外来局所麻酔	合計
89	20	12	8		40
90	12	4	5		21
91	15	9	8		32
92	15	2	3		20
93	5	1	8	31	45
94	13	0	10	15	38
95	16	4	19	24	63
96	24	11	20	8	63
97	14	9	35	24	82
98	16	5	19	33	73
99	25	1	20	40	86
合計	175	58	155	175	563

- 皮膚科外来局所麻酔
- 手術室局所麻酔 (155件)
- ▨ 入院局所麻酔 (58件)
- 入院全身麻酔 (175件)

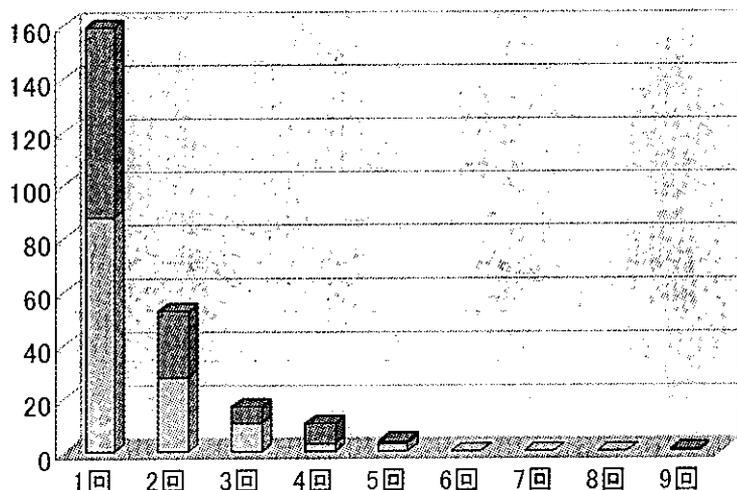
**図表2
神経線維症1患者の
手術時年齢**



- 男性局麻
- ▨ 男性全麻
- 女性局麻
- ▨ 女性全麻

	女性全麻	女性局麻	男性全麻	男性局麻	合計
0~5	1	0	1	0	2
6~10	0	0	2	1	3
11~15	3	4	0	1	8
16~20	6	4	5	6	21
21~25	11	16	8	7	42
26~30	10	14	8	9	41
31~35	6	11	12	16	45
36~40	18	13	5	7	43
41~45	5	10	9	10	34
46~50	11	13	14	9	47
51~55	7	9	9	7	32
56~60	2	4	6	8	20
61~65	4	2	5	12	23
66~70	3	11	1	2	17
71~	0	0	0	0	0
不明	2	5	1	2	10
合計	89	116	86	97	388

図表3 1症例あたりの手術回数

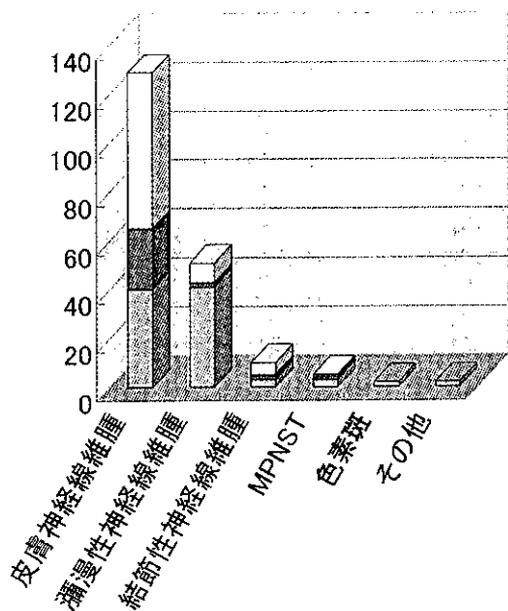


	女性	男性	合計
1回	88	71	159
2回	28	25	53
3回	11	6	17
4回	3	8	11
5回	3	1	4
9回	0	1	1
合計	133	112	245

■ 男性 (112件)

□ 女性 (133件)

図表4 主な摘出腫瘍



	入院全身麻酔	入院局所麻酔	外来局所麻酔	合計
皮膚神経線維腫	40	25	64	129
瀰漫性神経線維腫	41	2	8	51
結節性神経線維腫	3	2	5	10
MPNST	3	1	1	5
色素斑	2			2
不明	4		47	51
合計	95	30	125	250

□ 外来局所麻酔 (78件)

■ 入院局所麻酔 (30件)

□ 入院全身麻酔 (91件)

(不明を除く)

NF1患者の治療における3つの問題点

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
 横山富士男
 埼玉医科大学神経精神科
 宮島 剛
 埼玉医科大学整形外科

【研究要旨】

最近経験したNF1症例中、治療の難しさを再認識させられた3例を報告した。

(1)患者の自殺：左上肢pachydermatoceleと頸椎変形に基づくradiculopathyを生じた52歳男性例に対し、各々切除術と頸椎カラー・内服療法を行い改善をみたものの縊死。NF1では、外表奇形に起因するうつを含む精神的側面への対応も重要であると考えられた。(2)大腿部の巨大な malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST) : curative amputation が、患者・患者の家族の拒否のため施行できず、肺転移で死亡した大腿部の大きな高悪性度MPNST症例（48歳女性例）につき報告した。根治的に広範囲切除を行った場合患肢温存が難しいときには、切・離断術が第1選択となる。NF1ではNF1非合併例より悪性度が高いことをかんがみて、NF1で四肢にこのようなMPNSTがみられた際は、curative marginでのcurative amputationを行なうべきと考えた。(3)極めて多数の nodular plexiform neurofibroma (nodular PNF): nodular PNFが体幹・四肢・小骨盤腔をほぼ埋め尽くし、とどまることなく増えつづけている17歳症例につき報告した。MPNST 発生の危険性、神経症状・臓器への圧迫症状の発症の危険性を含め、治療法を考えあぐねている。

【はじめに】

NF1の患者の生命予後を左右し、社会的活動を制限しQOLを低下させるもののうち、中枢神経症状・骨症状の他、皮膚症状も主たる治療対策となる。皮膚症状としては、cutaneous neurofibroma (cutaneous NF)、nodular plexiform neurofibroma (nodular PNF)、pachydermatocele、malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST) が挙げられる。ここでは最近経験した症例中、治療がうまくいかなかった症例、NF1重症例の治療の難しさを再認識させられた症例を呈示し、今後同様の症例に遭遇した際、どのような治療指針をたてるべきかを考えたい。

[1] 患者の自殺

症例：52歳 男、NF1患者 (sporadic)

主訴：左上肢の腫瘍、右肩の痛み・両上肢のしびれ

家族歴：特記すべきことなし

現病歴：出生時より全身にcafé au lait斑、左上肢に大きな色素斑あり。13～14歳ごろから左上肢の大色素斑部が隆起し始め、遅れてドーム状、圧縮性の淡褐色皮膚腫瘍 (cutaneous NF) が体幹に生じ増加・増大。18歳時・22歳時、左上肢腫瘍の部分切除を受けたが以後放置、腫瘍は増大した。40歳すぎから右肩の痛み、両上肢のしびれを自覚、最近痛み・しびれが増強した。

現症：多数のcafé au lait斑、小 Recklinghansen 斑、axillary fleckling を認める。左上肢は、特に肘の上・下で隆起し (pachydermatocele)、濃褐色調で固く、表面には淡紅褐色調の丘疹の集簇が認められた (図1a・b)。

治療：拡張血管を伴わないタイプの pachydermatocele と診断、血管造影でも sinusoidal vasodilatation のないことを確認し、大きく肘の上下で切除した。

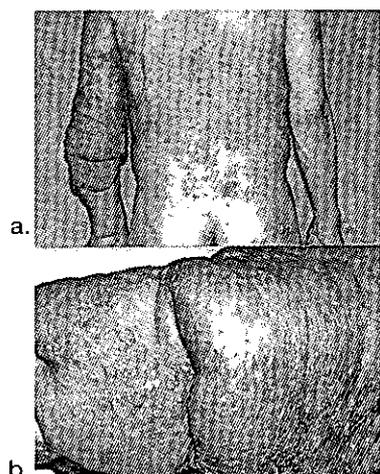


図 1. pachydermatocele

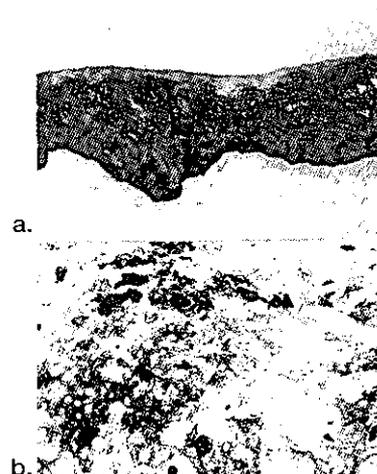


図 2. a. 切除標本断面
b. HE像

病理組織学的所見：切除標本の断面は黒色であった（図2a）。組織学的に表皮直下より存在する密な増生をした neurofibroma で、細胞質内に melanin を有する紡錘形及び樹枝状細胞や類円形細胞が極めて多数認められた（図 2 b）。これらは Masson-Fontana 染色で陽性で、pigmented diffuse plexiform neurofibroma と診断した。

整形外科的所見と治療：右肩の痛みと両腕のしびれに関しては、MRI上 C3・4・5・6・7 の vertebral body の変性、cervical alignment の不整、C3/4、C4/5 での vertebral edge 及び disc の後方への突出が認められ、vertebral bone による neural foramen の圧排が生じ、右優位の radiculopathy が生じたものと診断した。手術適応はなく、頸椎カラー（ポリネック）着用とメチコバル（[®]）、ユベラ NS（[®]）・テグレートール（[®]）及び鎮痛剤にて治療を開始（後にテグレートール（[®]）は薬疹のため中止）、痛み・しびれは軽減した。

精神科的所見と対応：患者のもう一つの悩みは、病気のことを考えると気分がふさぐことで、他人が自分の腕を好奇の目でみること、肩が痛むことで就業（クレーンの運転）ができなくなっていることであった。抑うつ状態の診断でコンスタン（[®]）・アナフラニール（[®]）・テトラミド（[®]）・サイレース（[®]）の内服と精神療法を始め、社会福祉事務所からは一定の援助を得ることができた。しかし7ヵ月後、倉持あてに感謝の気持ちをつづった遺書を送って下さったのち山林で縊死された。

【考 察】

患者が生前述べていた事から自殺の原因を類推すると、①上肢の pachydermatocele を他人に好奇の目でみられる。②肩の痛み・しびれが完全に消退しない。③原疾患（NF1）が治る見込みがなく、症状を抑える内服薬がない。④弟の宗教への関心（及び患者にも宗教を押しつけてくることへの不満）、が挙げられたが、真の理由は不明であった。患者と患者を支える人物全体を視野に入れたコンサルテーション・リエゾン医学を更に綿密にすべきだったか等、考慮すべき点は多い。NF1患者のアンケート⁽¹¹⁾で明らかだったように、上記の③は多くの患者が考えているものの、一般にNF1の精神医学的側面や自殺に関する報告はきわめて少ない。新村⁽¹²⁾はNF1での精神疾患は少ないとしながらも、1例のうつ病を報告した。Samuelssonら⁽¹³⁾は、NF1においてうつ・不安状態が多いことを指摘し、かつ mental illness が mental retardation と相関し、NF1の physical severity とは相関しないとした。また mental illness のあるものでは有意に中枢神経に所見のあるものが多いとしている。Johnson⁽¹⁴⁾は、NF1とNF1非合併の兄弟姉妹との比較で、NF1児の方が社会適応性と活動性がより低いとし、またNF1児の方が、両親と自殺についての話をしていると報告した。Harris⁽¹⁵⁾は、NF1患者155例中3人の自殺の報告を挙げ、統計的に有意といえないものの外表奇形に依るうつが2人にみられたことを重視し、それが自殺の risk を高めるとしている。しかしNF1と精神的側面との関連は、まだ未知である。

[2] 大腿の巨大なMPNST；切断術拒否症例

症例：48歳 女、NF1患者

主訴：大腿の固いしこりと疼痛

家族歴：父・兄にNF1、次男がNF1

現病歴：出生時より全身にcafé au lait斑あり。17-18歳頃から略全身に正常皮膚色から淡紅色の柔軟な腫瘍(cutaneous NF)が生じ、漸次増加。33歳ごろ、左大腿に固いしこりを触れたが放置、腫瘍はゆっくり増大した。1年前より増大のスピードが増し、疼痛を感じるようになった。他院整形外科にて検査をし、‘坐骨神経の枝から生じた腫瘍’という説明をうけた。

現症：多数のcafé au lait斑、小Recklinghansen斑、axillary fleckling、cutaneous NFを認める。左大腿に19×11.5cm大のラグビーボール型腫瘍を触知(図3)、圧痛を伴う。

治療：MRI上、T1、T2、STIR、Gd静注後T1全てで内部不均一は鮮明で、悪性の所見であり、生検でMPNSTと分かったため、高位切断をすすめたが患者・患者家族とも拒否。可及的wide excisionをめざした切除術に留まった。隣接する神経にnodular PNFは認めなかった。術後化学療法も拒否され、施行できなかった。

病理組織学的所見：大腿部腫瘍は被膜に包まれたmassで、断面に壊死・出血を認めた(図4a)。組織学的に腫瘍は粗・密構造を持ち、密な部分では紡錘型の細胞が緻密に細胞束を形成し、異型性が高度でmitosisが多数認められ(図4b)、粗な部分では極めて大型の異型細胞やmonstrousな核を持つ巨細胞、多数のmitosisが認められた。

その後の臨床経過：以後1ヵ月に一度胸部レ線、また半年に一度Gaシンチを撮りフォローしていたが、1年7ヵ月後転倒、脛骨・腓骨骨折で他院に入院の後、受診しなくなった。2年4ヵ月後、食思不振・呼吸困難にて他院内科を受診、両側肺転移、ついで膵頭部・副腎転移が認められた。(局所再発は認めなかった。)転院ののち、2ヵ月後、永眠された。



図3. MPNST

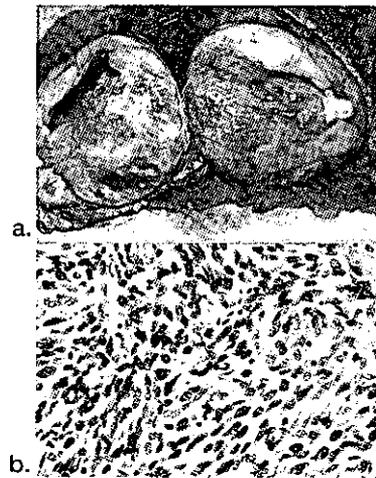


図4. a. 切除標本断面
b. HE像

【考 察】

我々が以前から報告して来たように⁽⁶⁾⁽⁷⁾⁽⁸⁾NF1に生じるMPNSTは①NF1の約4%に発生、②NF1非合併例に比し若年で発生し、③男性が多く(80%、非合併例では性差がない)、④NF1非合併例に比し予後が悪く、⑤異時性・多中心性の発生も多い、という特徴がある。取扱い規約による外科療法が第1選択であるが⁽⁸⁾⁽⁹⁾、根治的に広範囲切除術を行った際、患肢温存が難しいときには、患肢温存にこだわり、根治性を欠いた術式を選択すべきではない。患者の強い拒否のため、今回施行できなかったのであるが、NF1のMPNSTはNF1非合併例より悪性度が高いことをかんがみて、NF1でこのようなMPNSTがみられた際は、やはりcurative marginでのcurative amputationを行うべきであることを痛感した。

[3] 極めて多数のnodular PNF

症例：17歳 男、NF1患者(前症例の次男)

現病歴：出生時より全身にcafé au lait斑あり。12歳ごろより体幹・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Recklinghansen斑、axillary flecklingを認める。cutaneous NFは一個も認められない。