

多発性脊髄腫瘍 —その病態と治療における文献的考察—

分担研究者 中村 耕三, 岩崎 元重, 大西五三男
星地亜都司, 川口 浩, 北川 知明
東京大学整形外科

【目 的】

神経線維腫症（以下NF）では脊柱管内に腫瘍が多発することがあり、治療に難渋することが少なくない。治療指針は未だ見解の一致が得られたものはなく、各医療施設で独自の方針により治療が行われているのが現状である。本研究の目的は、多発性脊髄腫瘍の病態と治療の現状について国内外の文献を調査し考察することである。

【対 象】

多発性脊髄腫瘍について、国内外の文献を Medline 及び医学中央雑誌にて検索、収集し、これを対象とした。その際明確に NF と診断できない症例でも多発性脊髄腫瘍であれば含めることとした。

【方 法】

文献上記載されている症例の性別、初回手術時年齢、腫瘍発生高位、病理組織型、腫瘍形態、NIH 分類¹⁾、腫瘍の個数、腫瘍切除形態、予後を調査し、多発性脊髄腫瘍の病態と治療法につき検討を行った。

【結 果】

全症例数58例中、男性32例、女性26例であり性差はみられなかった。初回手術時年齢は3歳から72歳、平均39歳であった。これは孤発例の脊髄腫瘍の好発年齢が40～50代なのに比して、若年発症が示唆された。腫瘍発生高位は頸椎部9例、胸椎部5例、腰仙椎部14例、頸胸椎部4例、頸腰仙椎部4例、胸腰仙椎部13例、全脊椎部9例であった。病理組織型は、神経鞘腫41例、神経線維腫15例、髄膜腫3例、類皮腫1例、星細胞腫1例、神経線維肉腫1例となっており、神経鞘腫が圧倒的に多数みられた。また57例（98%）で腫瘍は組織学的良性であった。腫瘍形態について記載のあったものは34例で、硬膜内髄外腫瘍21例、馬尾腫瘍20例、硬膜外腫瘍7例、髄内腫瘍3例となっており、硬膜内髄外腫瘍と馬尾腫瘍が多数を占めた。NIH分類の記載、もしくは分類可能な症例は49例みられ、NF 1；8例、NF 2；12例、variant form 29例であった。腫瘍の個数の記載のある症例は34例で、2個から無数にわたっており、無数の3例を除いた平均は5個であった。腫瘍切除形態は記載のある症例46例中、全切除31例、部分切除15例であった。術後神経症状について記載のあったものは52例であり、改善45例、不変2例、悪化5例であった。

【考 察】

Elsberg²⁾によると多発性脊髄腫瘍の発生頻度は全脊髄腫瘍中1.2-9.5%であり、森川ら³⁾も本邦脊髄腫瘍2293例中69例3.0%に多発例をみたとしている。一方 Lombardi⁴⁾らによれば、脊髄腫瘍312例中12例（4%）に多発例がみら

発例は8例(7%)で、そのうち7例(88%)がNFであったとしている。すなわち、脊髄腫瘍症例の中で多発例の頻度は低い、一旦みられた場合、NFである可能性は高いといえる。今回対象とした症例のうちNIH分類におけるNF1、NF2に分類できる症例が少なかったのは、頭蓋内病変についての記載が不十分な文献が多いためと考えられた。次に初回手術時年齢に関して小林ら⁶⁾、加藤ら⁷⁾は約30例の多発性脊髄腫瘍患者を調査し、45歳前後としているが、今回の調査では39歳と幾分若年となった。また性差に関して男性は女性の2倍以上であるとしているが、今回の調査では性差はなかった。これは、いずれも調査症例数の少なさからくる誤差と思われ、症例数の累積による再調査が必要と考える。しかし、腫瘍発生高位に関しては両者とも腰仙椎部に好発していると述べており、今回の調査と一致している。孤発性の脊髄腫瘍が胸椎高位に好発するのに比して特徴的といえる。病理組織型に関して森川ら³⁾は69例の多発性脊髄腫瘍を調査し、神経線維腫29例(42%)、神経鞘腫25例(36%)、髄膜腫4例(0.05%)、相異なつた腫瘍6例(0.09%)としており、一方我々の調査では神経鞘腫が71%を占めた。若野ら⁵⁾はNFにおける脊髄腫瘍の病理像は採取部位により神経鞘腫と神経線維腫の両者が見られることも多いとしており、このような結果になったものと思われる。腫瘍形態に関して今回の調査では硬膜内髄外腫瘍・馬尾腫瘍が多数を占めたが、これは諸家による調査と同一であった。飛驒ら⁸⁾は一般に髄内の神経鞘腫は全脊髄腫瘍のうち1.3%だが、多発性脊髄神経鞘腫では9例中4例(44%)と高率にみられたと述べ、髄内神経鞘腫の症例は多発性の可能性を常に考えるべきとしている。腫瘍の個数は今回平均5個であったが、諸家の報告では3~4個が最も多かった。したがって2個以上の脊髄腫瘍が見られる症例では他にも脊髄腫瘍が隠されている可能性があるため、全脊椎高位の検索が必要と考えられる。治療法としては、症状出現後の外科的腫瘍切除が大勢を占めていた。腫瘍の切除形態について、倉都ら⁹⁾は積極的に腫瘍切除すべきとし、鈴木ら¹⁰⁾も早期の完全摘出が最も重要としている。一方、渡辺ら¹¹⁾、藤本ら¹²⁾をはじめ大多数は術後の神経障害を懸念し、症状に最も関連する腫瘍のみの切除が妥当としている。これはMarutzuら¹³⁾が提唱する『有症状の腫瘍のみ、その都度摘出すればよい』という理念を踏襲している。術後成績に関して、森川ら³⁾は44例の多発性脊髄腫瘍中、術後症状不変・悪化・死亡合わせて10例(23%)に及んだとし、孤発性のそれが6~10%なのと比して予後が悪いとしている。また永瀬ら¹⁴⁾はR病における多発性脊髄腫瘍は予後が悪いとし、度重なる手術侵襲の直接的影響のみとは考えられず、くも膜の肥厚と癒着、萎縮を伴う脊髄表面の部分的浮腫状不整と褐色変化は独特な所見とも推定されると述べている。一方糸川ら¹⁵⁾は多発性脊髄腫瘍でもR病でなければ予後良好と述べており、藤本ら¹²⁾は複数回手術でも腫瘍が全摘できれば比較的良好な成績が得られるとしている。今回の調査で術後症状不変・悪化合わせ、7例(13%)と予後がさほど悪くなかったのは、全摘出率が67%と高率であったことによると考えられた。予後悪化の因子としては、橋林ら¹⁶⁾は腫瘍の悪性転化を挙げ、頻度は2~16%、文献考察では8%にみられるとしているが、我々の調査では1例(2%)にすぎなかった。藤本ら¹²⁾はNF2における聴神経腫瘍術後の聾や顔面神経麻痺を挙げており、聴神経腫瘍の早期発見・早期手術が重要としている。青山ら⁷⁾は思春期前後に脊髄腫瘍が急激に増加・増大し、死に至ったR病患者を報告しており、新村¹⁸⁾は妊娠を契機に頸部髄内腫瘍の増大により死亡したR病患者を報告している。思春期前後や妊娠中のこの疾患の経過には特に注意が必要であることが示唆される。またHerrmannら¹⁹⁾、青山らはカフェオレ斑の生検や整容目的の腫瘍切除などは、残存腫瘍を刺激して悪性転化や増加・増大させる恐れがあるとし、無用な手術を戒めている。

【結 語】

多発性脊髄腫瘍は腰仙椎部に好発し、硬膜内髄外もしくは馬尾腫瘍の形態が多かった。腫瘍の病理組織は神経鞘腫・神経線維腫が大勢を占め、次いで髄膜腫が多かった。術後成績は孤発性の脊髄腫瘍と比して悪いが、腫瘍の全切除ができれば良好であった。全切除不可の症例には有症状の腫瘍のみその都度摘出すればよいという考えが一般的であった。多発性脊髄腫瘍の予後不良因子はR病、腫瘍の悪性化、初期以外の聴神経腫瘍、思春期、妊娠、カフェオレ斑や腫瘍の部分切除であった。

参考文献

- 1) National Institutes of Health Consensus Development Conference : Neurofibromatosis conference statement. Arch Neurol 45:575-578, 1988.
- 2) Elsberg CA: Tumors of the Spinal Cord, London, H.K. Lewis, Ann Surg 81 : 1057-1073, 1925.
- 3) 森川公一ほか: 多発性脊髄腫瘍の4例. 整形外科, 37 : 339-344, 1986.
- 4) Lombardi, G., et al: Multiple lesions of the spinal cord. Am. J. Roentogenol. 92 : 1298-1300, 1964.
- 5) 若野紘一ほか: 脊髄腫瘍としての Neurofibromatosis. 日整会誌 50 : 749-750, 1976.
- 6) 小林仁ほか: 多発性脊髄腫瘍の1例. 関東整災誌, 20 : 236-240, 1989.
- 7) 加藤大介ほか: 多発性脊髄神経鞘腫の1例. 関東整災誌, 20 : 111-114, 1989.
- 8) 飛騨一利ほか: 脊髄多発性神経鞘腫の1例. 脳神経外科, 16 : 1489-1493, 1988.
- 9) 倉都滋之ほか: Neurofibromatosis に合併した多発性脊髄腫瘍の1例. 臨整外, 25 : 883-887, 1990.
- 10) 鈴木裕彦ほか: 馬尾神経に発生した多発性神経鞘腫の1例. 臨整外, 29 : 1139-1142, 1994.
- 11) 渡辺宣之ほか: 仙椎に高度な破壊をきたした多発性神経鞘腫の1例. 整形外科, 45 : 1775-1778, 1994.
- 12) 藤本吉範ほか: 多発性脊髄神経鞘腫の検討. 臨整外, 27 : 117-121, 1992.
- 13) Marutza RL, et al: Neurofibromatosis 2 : Bilateral acoustic neurofibromatosis. New Engl J Med 318: 684-688, 1988.
- 14) 永瀬譲史ほか: レックリングハウゼン病に合併した多発性脊髄腫瘍の2例. 臨整外, 12 : 191-196, 1977.
- 15) 糸川秀人ほか: 多発性脊髄神経鞘腫の2例. 整形外科, 38 : 1449-1452, 1987.
- 16) 橋本好隆ほか: von Recklinghausen 病悪性化の1例. 臨整外, 8 : 267-270, 1973.
- 17) 青山朋樹ほか: 多発性脊髄腫瘍を合併した Recklinghausen 病に多数回手術を行い治療に難渋した1例. 整形外科, 49 : 1342-1345, 1998.
- 18) 新村真人: 妊娠と Recklinghausen 病. 皮膚診療, 5: 1031-1034, 1983.
- 19) Herrmann, J.: Sarcomatous transformation in multiple neurofibromatosis (von Recklinghausen's disease). Ann. Surg, 131 : 206-217, 1950.

イリザロフ法を用いた先天性脛骨偽関節症の治療

分担研究者 中村 耕三, 大西五三男, 小崎 慶介
佐藤 和強, 岡崎 裕司
東京大学整形外科

【目 的】

神経皮膚症候群において先天性脛骨偽関節症が続発することはよく知られた事実である。神経皮膚症候群にともなう本症の本邦における合併率は不詳である。また病態についてはよく知られておらず、自然経過についても未知の点が多い。病型もさまざまであり、本症は整形外科疾患の中でも最も治療が困難な疾患のひとつである。本症の概念は1、分娩前あるいは分娩中に骨折し、自然経過で治癒しないもの、2、生下時に変形を伴い、骨折や矯正骨切り後に偽関節となるもの、3、生下時は正常に経過し、小児期早期に骨折を契機として偽関節を形成するものに分類される(Watson-Jones)。また本症の分類は1、生下時にすでに偽関節があるもの、2、先天性骨嚢腫が脛骨下端部にあり、この部分に骨折を生じたもの、3、先天性脛骨彎曲症があり、骨折をともなったものに分類する分類法もある(東野修治、Campbell)。

神経線維腫症と先天性脛骨彎曲および偽関節との関連の関連については関連を最初に報告したのはDucroquet, Cottard, 1937であった。その後数々の報告があり、Massermanは38% (C.O.R.R.1974) Sofieldは39.6% (C.O.R.R.1971) Hardingeは55% (A.R.C.S.E.1972) Andersonは80% (Acta. Orthop. Scand. 1976)と報告している。日本における合併率は明らかでない、平成3年までにおこなわれた疫学調査では四肢骨の変形と骨折および偽関節を合わせて12.2%と報告書にある。ただし調査対象診療科の違いがあるので明らかな合併率はあくまで不明である。形態的な分類としてはAndersonのX線写真による分類法およびBoydの分類が良く用いられる。AndersonのX線写真による分類は1、Dysplastic type 形成不全型、2、Cystic type シストを形成する型 3、Club foot type 内反足型 4、Sclerotic type 骨硬化型に分類している。Boydの分類は前彎と骨欠損を伴うもの、2、前彎と砂時計状の骨幅の狭小化があり、骨折端に先細りがあるもの、3、骨嚢腫を伴うもの、4、骨硬化と骨髓腔の閉鎖があるもの、5、腓骨の形成不全を伴うもの、6、骨内の神経線維腫があるものに分類している。

骨移植と固定が主体の従来の治療法では、骨癒合率が極めて低く、切断を余儀なくされる症例が多かった。単純な cancellous onlay graft や sliding graft ではほぼ確実に骨癒合が得られない。治療に際しては、単に偽関節の他に、重度の骨変形や短縮、広範な偽関節部の骨硬化や骨幅の狭小化、また多数回にわたる手術歴、廃用性の骨萎縮などが同時に問題となる。報告された過去の治療法についてその成績を検討すると、onlay graft は骨癒合率が12.5%、bypass graft は7% (McFarland, 1939)、intramedullary nailing with bone grafting の場合には54-76% (Beneux, 1979)、cross leg tibial pedicle graft は53% (Farmcr, 1952)であった。これらの治療法ではその成績が示すように、満足の出来る結果ではない。これに対して近年では血管柄付き骨移植 (free vascularized bone graft) では骨癒合率が95% (Weiland, 1989)、87% Gonzalez, 1991 (8例)、85% Zumioti, 1994 (24例)、Gilbert, 1995 (29例中75%がNF1) 94%という報告がなされている。ただし血管柄付き骨移植では再骨折、再発、採骨部の変形、3歳以下では骨癒合が遅い、骨の強度が弱く長期の外固定を要する、大きい骨短縮に対応しにくいなどの問題がある。

一方、Ilizarov法では91% (Gracheva, 1981)、Paley, 1992 (16例) 100%、Boero, 1997 (NF1のみ21例)、80.9%、Guidera, 1997 (11例中NF1は9例) 81.0%、Ghanem, 1997 (14例NF1は11例)、71%と良好な成績を取めるようになった。当科は、本邦でも早くから Ilizarov 法を導入し、本症に対し良好な成績を取めるようになった。これは偽関節部を広範に切除し、生じた骨欠損や骨短縮を仮骨延長法によってほぼ完全に補填することができるようになったためである。しかも治療中患肢の骨は創外固定器によって強固に固定され、患者は歩行や関節運動が可能であり、運動機能が十分に保たれる。Ilizarov法とはステンレスリングと1.5mmのキルシュナーワイヤーを用いて骨を固定する特殊な創外固定器を使用する。この装置は治療期間中にわたって骨を固定するとともに、骨を延長することができる。先天

性脛骨偽関節症の偽関節部分は骨の viability が乏しく、骨形成や骨癒合を期待しにくい。したがって偽関節部は通常数センチにわたって切除されることが多い。この場合には偽関節部の骨欠損が生ずるがこの他に既に存在する骨短縮にも対応できなければならない。この大きな骨の欠損を補うためには、仮骨延長法が用いられる。すなわち、骨の viability が保たれている脛骨近位部で骨切りを行う。骨切りを行った後、約一週間の待機期間の後に骨を一日につき0.5mmから1.0mmの割合で延長する。延長によって形成される骨の間隙部分で幼若な仮骨が形成される。延長を継続するとしだいに長い仮骨が形成される。必要な長さの仮骨が得られたところで延長を中止する。その後次第に仮骨は成熟し硬化する。骨が十分な強度を持った時点で創外固定器を除去する。この方法が仮骨延長法である。この方法によって初めて健常な骨の部分で骨接合ができるようになった。また偽関節部の骨切除が十分に行えるようになった。この方法は骨癒合率が極めて高く、また骨短縮による脚長差にたいしても十分に対応できる点で優れた方法である。Ilizarov 法を用いた治療例を供覧する。

【症 例】

(症例1) 本例はNF1の11歳の女児である。生後7ヶ月より Cafe au lait が出現した。2歳時に転倒し右脛骨を骨折した。他院にてギプス固定されたが偽関節となった。Anderson のX線分類では displastic type、Boyd の分類では2型であった。4歳時に水島式手術すなわち患側の右の偽関節部を搔爬し、左の健側を部分切除し右の偽関節部に移植、搔爬した右の骨片は健側の左の骨欠損部に移植した。2年後6歳時においても骨癒合せず偽関節の状態が続き、また髓内釘が脱転し、8歳時にプレート固定されたが癒合せず、さらに10歳時にも再度プレート固定されたが骨癒合せず経過した。この治療経過のように単なる骨移植と固定術では骨癒合が望めない。また10歳時には6.5cmの脛骨の短縮、遠位脛骨の15度の外反および前方凸が残存した。イリザロフ法を用いて骨接合術および脛骨延長術を行った。現在延長術の途中であるが経過良好である。

(症例2) 症例は9歳のNF1の女児で、父親にNF1がある。2歳児で母親に抱かれたまま骨折した。以後は偽関節となった。2才の時に、骨折部の搔爬および onlay graft を受けた。その後骨吸収により、再度搔爬および onlay graft を受けた。やはり骨癒合不全となり、3歳時に母親の腸骨移植、4歳児に三度目の onlay graft を受け、骨癒合しなかった。最終的に両親は切断術を好まなかった。Anderson のX線分類では displastic type、Boyd の分類では2型であった。免荷装具を装着し5年経過した。入院時、脛骨は17cmの短縮、脛骨偽関節部は47度外反、37度前方凸があり、脛骨遠位は著しい低形成があり、骨幅の狭小化、骨硬化があった(図1)。イリザロフ創外固定器を装着し、偽関節部の搔爬および骨端線直下で皮質骨切りを行った。仮骨延長を行い、骨延長した(図2)。1年11ヶ月後偽関節部は骨癒合し、脛骨も等長化した(図3)。

(症例3) 本例は6歳のNF1の女児で、分娩時に右脛骨の彎曲があった。Anderson のX線分類では sclerotic type、Boyd の分類では4型であった。4歳時に転倒し右脛骨を骨折、以後癒合せずに経過した。偽関節部の搔爬とイリザロフ法による骨延長術を行った。偽関節部の搔爬は6cmに及んだ。欠損部を一期的に短縮して骨接合し、骨延長術を行った。骨接合部は癒合し、また脛骨を健側よりも2cm余分に延長することができ、手術から11ヶ月後に固定器を抜去した。

Ilizarov 法では偽関節部を十分に搔爬することができ、脛骨の健常な部分で骨接合できる利点がある。また大きな骨短縮があっても、仮骨延長法を用いて骨延長をおこなうことができる。創外固定によって治療中の骨は固定され、完全荷重をして歩行することができる。また本法によって形成された骨は十分な強度をもっており、移植骨のような強度の低下を懸念する必要がない。McCarthy らは先天性脛骨偽関節症の治療において1、3回以上の手術によっても骨癒合が得られないもの、2、5cm以上の骨短縮、3、偽関節より遠位部分の重度の変形、4、治療の遷延化および長期入院による運動機能の障害などがある場合には切断術を考慮する必要があると提唱した(McCarthy, 1982)。しかし Ilizarov 法を用いることによって偽関節、短縮、重度の変形などは今日において治療が可能となっている。したがってこの切断術の適応は現在では書き換えられる必要があると考えられる。本邦においては本症の多数例の治療成績についての報告が無く、治療の現状を把握することが困難である。多施設調査を行い、治療の現状を把握するとともに問題点を明らかにし、今後の治療研究の課題を検討する必要がある。

参考文献

- Anderson DJ, Schonecker PL, Sheridan TJ, Rich MM. Use of an intramedullary rod for the treatment of congenital pseudarthrosis of the tibia. *J Bone Joint Surg [Am]* 1992;74:161-8.
- Baker JK, Cain TE, Tullos HS. Intramedullary fixation for congenital pseudarthrosis of the tibia. *J Bone Joint Surg [Am]* 1992;74:169-78.
- Boyd HB. Congenital pseudarthrosis : treatment by dual bone grafts. *J Bone Joint Surg [Am]* 1941;23:497-cls.
- Chauncey J. Congenital pseudarthrosis of the tibia treated by the intramedullary nail. *J Bone Joint Surg [Am]* 1956;38:233-90.
- Crossett LS, Beaty JH, Betz RR, Warner W, Chancy M, Steel HH. Congenital pseudarthrosis of the tibia: long term follow-up study. *Clin Orthop* 1989;245:16-8.
- Dagher F, Roukoz S. Compound tibial fractures with bone loss treated by the Ilizarov technique. *J Bone Joint Surg [Br]* 1991;73:316-21.
- Dormant JP, Krajcich JI, Zuker R, Demuyck M. Congenital pseudarthrosis of the tibia: treatment with free vascularized fibular grafts. *J Pediatr Orthop* 1990;10:623-8.
- Fabry G, Lamming I, Van Melkebeek J, Stuyck J. Treatment of congenital pseudarthrosis with the Ilizarov technique. *J Pediatr Orthop* 1988;8:67-70.
- Farmer AW. The use of a composite pedicle graft for pseudarthrosis of the tibia. *J Bone Joint Surg [Am]* 1952;34:591-600.
- Gracheva VI, Mahushin VD, Shertzav VI, Kufirev M, Degteared VE, Raskachkin VA. Transosseous osteosynthesis after Ilizarov in therapy of congenital pseudarthrosis of the leg. *Ortop Travmatol Protez* 1981;734-9.
- Grill F, Franks J. The Ilizarov distractor for the correction of relapsed or neglected clubfoot. *J Bone Joint Surg [Br]* 1987;69:593-7.
- Ilizarov GA, Deviatov AA. Operative elongation of the leg with simultaneous correction of the deformities. *Ortop Travmatol Protez* 1969;3032-7.
- Ilizarov GA, Gracheva VI. Bloodless treatment of congenital pseudarthrosis of the crus with simultaneous elimination of shortening using dosed distraction. *Ortop Tr,lvmatol Protez* 1971;32:42-6.
- Jacobsen ST, Crawford AH, Miller EA, Steel HH. The Syme amputation in patients with congenital pseudarthrosis of the tibia. *J Bone Joint Surg [Am]* 1983;65:533-7.
- Macfarland B. Pseudarthrosis of the tibia in childhood. *J Bone Joint Surg [Br]* 1951;33:36-46.
- McCarthy RE. Amputation for congenital pseudarthrosis of the tibia: Indications and techniques. *Clin Orthop* 1982;166:58-61.
- McElhannon FM Jr. Congenital pseudarthrosis of the tibia. *South Med J* 1975;68:824-7.
- Morrissy RT. Congenital pseudarthrosis of the tibia: factors that affect results. *Clin Orthop* 1982;166:21-7.
- Morrissy RT, Rishborough EJ, Hall JE. Congenital pseudarthrosis of the tibia. *J Bone Joint Surg [Br]* 1981;63:67-75.
- Paley D. Current techniques of limb lengthening. *J Pediatr Orthop* 1988;8:73-92.
- Pacey D, Catagni M, Argani F, Prevot J, Bell D, Armstrong P. Treatment of congenital pseudarthrosis of the tibia using the Ilizarov technique. *Clin Orthop* 1992;280: S1-93.
- Pacey D, Catagni MA, Argani F, Villa A, Benedetti GB, Cattaneo R. The Ilizarov treatment of tibial nonunions with bone loss. *Clin Orthop* 1989;241:146-65.
- Paterson DC. Congenital pseudarthrosis of the tibia: an overview. *Clin Orthop* 1989;247:44-54.
- Simonis RB, Shirali HR, Mayor B. Free vascularized fibular grafts for congenital pseudarthrosis of the tibia. *J Bone Joint Surg [Br]* 1991;73:211-5.
- Soffield HA, Miller EA. Fragmentation, realignment, and intramedullary rod fixation of deformities of the long bones in children: a ten-year appraisal. *J Bone Joint Surg [Am]* 1959;41:1371-9t.
- Uchida Y, Kojima T, Sugioka Y. Vascularized fibular graft for congenital pseudarthrosis of the tibia: long-term results. *J Bone Joint Surg [Br]* 1991;73:846-50.
- Umber JS, Moss SW, Coleman SS. Surgical treatment of congenital pseudarthrosis of the tibia. *Clin Orthop* 1982;166:28-33.



图 1

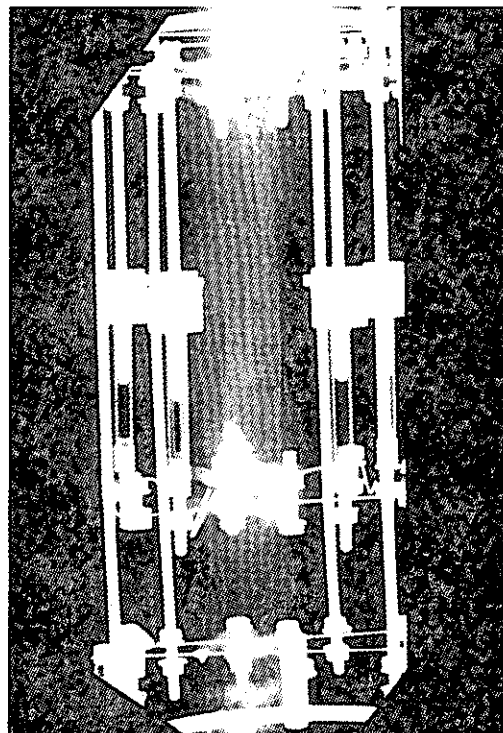


图 2

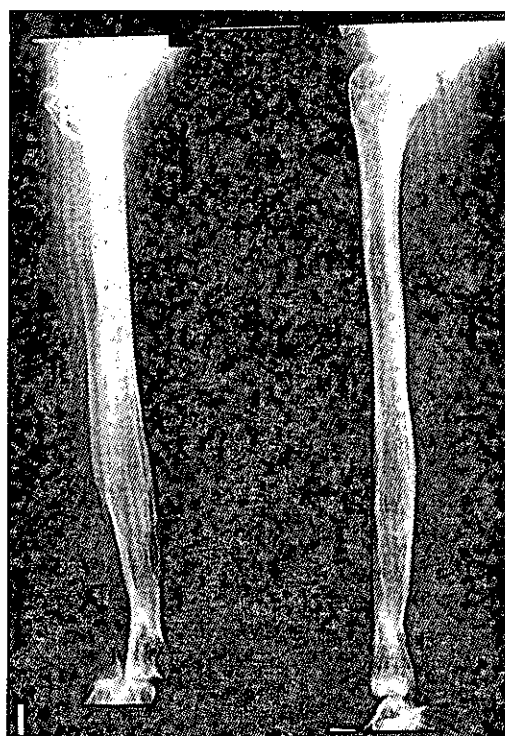


图 3

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

分担研究者 佐谷 秀行, 徳王 宏, 湯之上俊二, 荒木 令江
熊本大学医学部腫瘍医学講座

【研究目的】

神経線維腫症 (neurofibromatosis: NF) は、全身の皮膚に多発性結節と色素斑を伴う遺伝性疾患として最初に報告された1型 (NF1)、及び1型と類似した皮膚症状に加え中枢神経系腫瘍を高頻度に伴うことで特徴づけられる2型 (NF2) の2つのタイプに分けられる。近年、これらの神経線維腫症の原因遺伝子がそれぞれ異なった染色体上に同定され、NF1、NF2が独立した疾患であることが判明した。即ちNF1が17番染色体長腕の異常に連鎖し、皮下の多発性神経線維腫、皮膚色素斑などに加え線維肉腫、グリオーマなどの悪性腫瘍を伴う頻度が高いのに対して、NF2は22番染色体長腕の異常に連鎖し、両側聴神経鞘腫、多発性髄膜腫などの頭蓋内良性腫瘍をほぼ必発することを特徴とする。これらの原因遺伝子の異常によってもたらされる如何なる細胞機能の変化が、NF1及びNF2に特徴的な病態を惹起するのにかんする詳細な情報は極めて乏しい。NF1及びNF2の病態発症予防・治療のための基礎的情報を得ることを目的として、それぞれの原因遺伝子産物；NF1蛋白質及びNF2蛋白質の細胞内機能を詳細に解析した。

1) NF1蛋白質 (ニューロフィブロミン) に関して、特異的にNF1蛋白質と会合する細胞内蛋白質を単離・同定し、これらの相互作用が細胞内NF1蛋白質の Ras-GAP 活性と、cAMP 依存性リン酸化酵素 (PKA) によるリン酸化能に与える影響を解析した。又、NF1遺伝子 knock-out マウス組織細胞における NF1蛋白質の Ras-GAP 活性の変化、及び各種の刺激因子を導入することによる細胞周期・形態変化を細胞生物学的に検討した。

2) NF2蛋白質 (マーリン) に関して、以前より、マーリンと会合する細胞内蛋白質の解析を行い、5種類 (P70, P85, P125, P140, P165) の蛋白質がNF2の細胞内シグナルに関与していることを明らかにしており、特にその中でP70, P85, 及びP125は、それぞれが DNA-PK subunit である。Ku-antigen p70 (Ku70), Ku-antigen p85 (Ku85), 及びPoly (ADP) ribose polymerase (PARP) であることを証明した。今回、PARPとマーリンの相互作用に注目し、これを介したマーリンの細胞内局在と機能変化を、PARP 遺伝子欠損マウス線維芽細胞 (PARP^{-/-}/+MEF) を用いて解析した。

【研究方法】

各種 GST-NF1フラグメント固相化カラムを用い、牛脳抽出液よりNF1結合蛋白質を単離同定した。これらの結合蛋白質と各種 NF1フラグメントに対する抗体を作製し、SH-SY5Y細胞, VA13細胞, Hela細胞可溶性蛋白質を用いた免疫沈降実験によって細胞内結合性を確認した。NF1のPKAリン酸化能、RasGAP活性の測定法を細胞画分からの精製NF1蛋白質を用いて確立した。NF1遺伝子欠損マウスは、NF1遺伝子 Exon 31にNeo cassette遺伝子を導入したC57BL/6-Nf1tm1FCRマウスを用いた。ホモ接合体 (NF1^{-/-}) は致死で有るため、ヘテロ接合体 (NF1^{+/-}) マウスを掛けあわせることによってNF1^{-/-}, NF1^{+/-}, 及びワイルド (NF1^{+/+}) 胎児を作成し、胎生10-11日目のこれら個々より初期培養線維芽細胞 (MEF) を得た。NF1^{-/-}, NF1^{+/-}, NF1^{+/+}のタイピングはPCR及びWesternによった。又、NF1^{+/-}マウスの各組織(脳、心、腎、肝、肺、脾、胸腺、精巣)におけるNF1のRas-GAP活性をNF1^{+/+}マウスのそれと比較測定した。更に、NF1^{+/-}脾臓よりリンパ細胞を初期培養し、MEFと同様、FACSによる細胞周期の解析を行った。一方、NF2に関して各種変異NF2cDNAの哺乳類発現ベクターへの組み込み、VA13およびCos細胞への発現、マーリンと結合蛋白質の各抗体による相互作用、結合部位の同定、相互作用する蛋白質の活性解析を、各種抗体を用いたWestern Blotting、及び共焦点レーザー顕微鏡によって行った。又、NF2結合蛋白質であるPARPの遺伝子欠損マウス線維芽細胞 (PARP^{-/-}) と PARP^{+/+}細胞とを用いてGFP-NF2cDNAを導入し、過剰発現NF2蛋白質の細胞内局在をBleomycin

及び LeptomycinB 存在下で観察した。又、NF2 蛋白質の細胞内 poly ADP ribosylation を抗 poly ADP ribose 抗体を用いて測定した。

【研究結果】

1) NF1 に関して

- ①NF1 の高変異部位である C 末端側に、40kd の蛋白 N-G, N-G-dimethylarginine dimethylamino-hydrolase (DDAH) が特異的に結合することが判明した。DDAH は細胞内 NO 制御因子である。
- ②細胞内 NF1 蛋白質は定常的に cAMP 依存性リン酸化酵素 (PKA) によるリン酸化を受けており、その Ras-GAP 活性はリコンビナント NF1-GRD に比較して低レベルであった。細胞内 NF1 蛋白質の PKA によるリン酸化能は細胞の cAMP 活性化剤 (forskolin) 処理によってのみならず、DDAH によっても濃度依存的に増加し、NF1 蛋白質と DDAH との結合およびリン酸化によって NF1-Ras-GAP 活性が制御されることが判明した。
- ③マウス脳、脾臓、胸腺、精巣各組織に顕著な NF1 Ras-GAP 活性を認めたが、NF1-/-・NF1+/+ マウス組織間に大きな活性差は認められなかった。
- ④特にリンパ組織に NF1 活性が大きく認められたことから、NF1-/- 及び NF1+/+ マウスの脾臓よりリンパ初期細胞を培養し、細胞周期を解析した。その結果、LPS 存在下・非存在下において NF1-/-・NF1+/+ MEF 細胞の細胞周期に大きな差はなかったが、これらの細胞に LPS 存在下でラバマイシン、及び PI3 キナーゼ阻害剤処理を行ったところ、NF1+/+ 細胞では濃度依存的・経時的な細胞周期停止、及び細胞死への影響が顕著であった。それに対して、NF1-/- 細胞への影響は NF1+/+ 細胞に比較して少なかった。一方、無刺激 MEF 細胞の Ras-GAP 活性、及び細胞周期は NF1-/-・NF1+/+ 間で大きな差は認められなかったが、無血清培地での培養後の NF1-/- MEF 細胞の細胞増殖能は NF1+/+ 細胞に比較して上昇傾向であった。

2) NF2 に関して

- ①マーリンを過剰発現した PARP wild MEF 細胞内において、マーリンはその高変異部位である N 末端側 (19-339) を介して PARP と結合し、PARP の poly (ADP) ribose polymerase 活性を上昇させ、マーリンの N 末端側に poly (ADP) ribosyl 化を誘導した。一方、PARP-/- MEF 細胞ではマーリンの poly (ADP) ribosyl 化は認められなかった。
- ②PARP wild 細胞において過剰発現したマーリンは、核内へ一旦移行した直後、その N 末端側上の核外輸送シグナル配列 (NES) を介して核外へ輸送され、細胞質内及び細胞質辺縁・突起部に局在した。又、NES 依存性核外輸送阻害剤 (Leptomycin B: LMB) 処理によってマーリンが特異的に核に蓄積することを確認した。一方、PARP-/- MEF 細胞で過剰発現したマーリンは細胞質にブロードに局在し、LMB 処理によってもその局在の変化は認められなかった。
- ③wild MEF 細胞内 PARP は、細胞の Bleomycin 処理による DNA 断片化によって活性化し、マーリンに強い poly (ADP) ribosyl 化を誘導した。Bleomycin 処理は同時に細胞内発現マーリンを核近傍へ移行させた。一方、PARP-/- MEF 細胞ではこれらのマーリンの poly (ADP) ribosyl 化、及び特異的細胞内局在変化は全く起こらなかった。

【考 察】

1) NF1 に関して

神経系の細胞において、活性型 Ras のシグナルは特に NF1 蛋白質の GAP-related domain (GRD) を介して制御されることが示唆されている。NF1 遺伝子変異によるこの Ras 制御機構の破綻が細胞の異常増殖・分化をもたらし、NF1 に特徴的な多発性神経線維腫形成の原因となっている可能性がある。特に、NF1 蛋白質はその高変異部位である C 末端を介して DDAH などの細胞内結合因子と会合し、そのリン酸化能を上昇させ、分子構造を変化させることによって Ras-GAP 活性を制御し、細胞増殖や分化に関わっている可能性が示唆される。又、NF1-/- 細胞内 NF1 蛋白質の機能は、正常培養考察条件下では NF1+/+ 細胞のそれと同等であるが、ある特殊な刺激や増殖因子などを添加した環境においては細胞に NF1 haploid-insufficiency を生じさせ、cell survival に関与していることが考えられた。

2) NF2に関して

NF2患者における変異型マーリンの多くは、PARP、Ku85、Ku70その他の細胞内結合蛋白質と結合することが出来ない。今回の *in vitro* 実験によって、マーリンはその高変異部位であるN末端部を介してPARPと細胞内にて実際に結合し、これによってマーリンの細胞質→核→細胞質→細胞膜の細胞内シャトル機構が制御されていること、さらにはマーリンがPARPとの相互作用を介してPARPの酵素活性の制御や、自身の poly ADP ribosylation によって構造を変化させており、これによってDNA損傷修復、さらには細胞周期、細胞死のシグナル制御に関与していることが示唆された。

【結 論】

神経線維腫症に関連した腫瘍の多くは病理学的に良性であるが、臨床医学的には、外科手術が困難であったり再発を繰り返すために極めて重篤な疾患である。その原因因子と考えられるNF1及びNF2蛋白質の腫瘍抑制機能は、これらと細胞内で相互作用する分子を介する細胞内シグナルによる細胞増殖抑制と、脱落すべき細胞の生理的アポトーシスの誘導であると考えられる。我々のこれまでの結果は、例えばNF1に関して、FTIやPI3キナーゼ阻害剤などのRasの活性化阻害剤や、NF1のRAS-GAP活性を上昇させるPKA阻害剤など、又、NF2に関してマーリン結合タンパク質を介した細胞内シグナルを回復させるような薬剤や、NF2の活性を失活させるような翻訳後修飾の阻害剤(カルシウムブロッカーやカルパイン阻害薬剤など)が、細胞増殖の抑制や再発の防止などの治療目的に応用できる可能性を示唆している。又、NF1とNF2は病態が一部重複することから、細胞内において、NF1及びNF2蛋白質は細胞内シグナルを共有している可能性がある。これらの細胞内における蛋白質レベルでの機能解明、即ちこれらを介する細胞内シグナル伝達機構を詳細に明らかにすることが、神経系における腫瘍抑制、及びその異常による腫瘍形成機構の謎をとく鍵となると考えられる。

【研究発表】

1. 論文発表

- 1) 荒木令江、中尾光善、古閑比佐志、徳王宏、木村麗新、佐谷秀行
NF2遺伝子の変異特性とNF2蛋白マーリンの機能解析
日本皮膚科学会雑誌 第109巻 第12号、1938-1941頁、1999
- 2) 荒木令江、佐谷秀行
NF2遺伝子の機能 現代医療 Vol. 31, No.9, 2315-2321, 1999

2. 学会発表

- 1) 90th Annual meeting of American Association for Cancer Research
April 10-14, 1999 philadelphia, PA, USA
April 14, 1999, Molecular Biology, Tumor Suppressor Genes (Poster Session)
Analysis of cellular signaling via neurofibromatosis type 1 tumor suppressor gene product.
Tokuo, H., Kimoto, M., Ogawa, T. Ono, T., Kikuchi, A., Saya, H., and Araki, N.
- 2) 第98回 日本皮膚科学会総会(平成11年4月9日~11日)
東京国際フォーラム(東京)
4月9日 ワークショップI 神経線維腫症の遺伝子研究をめぐって
NF2遺伝子の変異特性とNF2蛋白の機能解析
荒木令江、中尾光善、古閑比佐志、徳王宏、木村麗新、佐谷秀行
- 3) The Proteins Society Thirteenth Symposium
July 24-28, 1999, Boston, MA, USA.
July 27, Cellular Roles and Biological Regulation (Poster session)

196-T ANALYSIS OF STRUCTURE AND FUNCTION OF THE NEUROFIBROMATOSIS TYPE2 TUMOR SUPPRESSOR GENE PRODUCT.

N. Araki, H. Koga, H. Tokuo, K. Uchida, M. Miwa, H. Takeshima, T. Nishi, T. Mimori, T. Araki, M. Nakao, K. Kaibuchi, H. Saya.

4) 第58回日本癌学会総会 (平成11年9月29日～10月1日)

広島国際会議場・厚生年金会館・アステールプラザ・県立総合体育館

9月30日 口演発表5 がんの生物学・遺伝学・家族性腫瘍

神経線維腫症2型(NF2) 遺伝子産物の遺伝子異常による構造変化と腫瘍発生機構の解析

荒木令江、古閑比佐志、竹島秀雄、内田和彦、花井修次、徳王宏、木村麗新、中尾光善、西徹、三輪正直、三森経世、貝淵弘三、佐谷秀行

5) 第58回日本癌学会総会 (平成11年9月29日～10月1日)

広島国際会議場・厚生年金会館・アステールプラザ・県立総合体育館

9月30日 口演発表5 がんの生物学・遺伝学・家族性腫瘍

神経線維腫症1型(NF1) 遺伝子産物の腫瘍抑制機構の解析:

徳王宏、湯之上俊二、菊池章、木本真順美、辻英明、小野友道、佐谷秀行、荒木令江

6) 第72回日本生化学会大会 (1999年10月6日～9日)

パシフィコ横浜 横浜市

9日4P-418細胞骨格

神経線維腫症2型(NF2) 遺伝子産物マーリンの細胞内シグナル伝達機構の解析

荒木令江、古閑比佐志、徳王宏、内田和彦、花井修次、三輪正直、中尾光善、西徹、三森経世、貝淵弘三、佐谷秀行

7) 第72回日本生化学会大会 (1999年10月6日～9日)

パシフィコ横浜 横浜市

9日4P-506低分子量G蛋白質

神経線維腫症1型(NF1) 遺伝子産物の細胞内結合蛋白質を介した機能制御機構

徳王宏、湯之上俊二、服部成介、木本真順美、辻英明、菊池章、小野友道、佐谷秀行、荒木令江

NF2に伴う聴神経鞘腫の再発に関する検討

研究協力者 吉田 純, 齋藤 清, 大塚吾郎
名古屋大学脳神経外科

【研究要旨】

昭和62年にvon Recklinghausen病全国調査に登録された両側聴神経腫瘍患者75例を追跡調査した。追跡可能であったNF2症例は67例で、追跡期間は5~311(平均157)カ月であり、67例中26例(39%)の死亡が確認された。5年・10年・20年生存率はそれぞれ94%・77%・50%で、男性ではそれぞれ91%・65%・35%、女性では97%・87%・62%であった。発症年齢に関しては、若年発症例で生存率が低い傾向であったが有意差はみられなかった。NF2患者の長期予後は良性脳腫瘍の予後としては極めて不良であった。NF2に伴う中枢神経腫瘍の治療は困難であり、治療方針の確立や新しい治療法の開発が望まれる。

【研究目的】

神経線維腫症2型(Neurofibromatosis type 2, NF2)は多発性の中枢神経系腫瘍、特に両側聴神経鞘腫を主徴とする常染色体優性遺伝疾患である。発生する腫瘍は良性であるが、中枢神経系に多発することから予後不良であることが予測される。また、NF2には若年発症で聴神経鞘腫以外にも腫瘍が多発し臨床症状悪化も早いWishart typeと、比較的高齢発症で他の腫瘍が無く臨床経過も良性のGardner typeがあるとされている。昨年報告したように、我々の症例でも若年発症患者で術後の腫瘍再発が有意に多かった。しかし、NF2患者の長期予後についての報告はみられず、Wishart typeとGardner typeで予後に差があるかどうか不明である。そこで我々は、NF2患者の長期の生存率を明らかにするため、過去に登録されたNF2患者を追跡調査し、さらに生存に関わる因子について検討した。

【研究方法】

昭和62年に厚生省神経皮膚症候群調査研究班が中心となって行ったvon Recklinghausen病全国調査に登録された283症例のうち、両側聴神経腫瘍を有しNF2と診断される患者75例を抽出した。これらの症例の性・発症年齢・家族歴の有無・他の中枢神経系腫瘍の有無などの臨床データを調査し、患者の生存につき登録施設に依頼して追跡調査を行った。得られた結果に基づき、患者の長期予後 Kaplan-Meier法で解析した。また、臨床所見により群分けし、生存に影響する因子について統計学的に検討した。

【研究結果】

75例のうち追跡可能であったNF2症例は67例で、追跡期間は5~311(平均157)カ月であった。内訳は、男性32名・女性35名で、発症年齢は0~53(平均18)歳、20名で家族歴があった。他の中枢神経系腫瘍として、聴神経鞘腫以外の頭蓋内神経鞘腫は17例(25%)に、頭蓋内髄膜腫は37例(55%)に、脊髄髄外腫瘍は23例(34%)に、脊髄髄内腫瘍は3例(3%)に合併していた。

追跡調査の結果、67例中26例(39%)の死亡が確認され、5年・10年・20年生存率はそれぞれ94%・77%・50%であった(図1)。生存率に影響する臨床因子を検討したところ、患者の性により生存率に差が認められ、男性の5年・10年・20年生存率はそれぞれ91%・65%・35%で、女性ではそれぞれ97%・87%・62%であった。発症年齢に関して

は、若年発症例で生存率が低い傾向であったが有意差はみられなかった。また、聴神経鞘腫以外の頭蓋内神経鞘腫・頭蓋内髄膜腫・脊髄髄外腫瘍・脊髄髄内腫瘍の有無は生存率に影響しなかった。死因については、腫瘍死10例、肺炎3例、術後出血2例、事故死2例、不明9例であった。

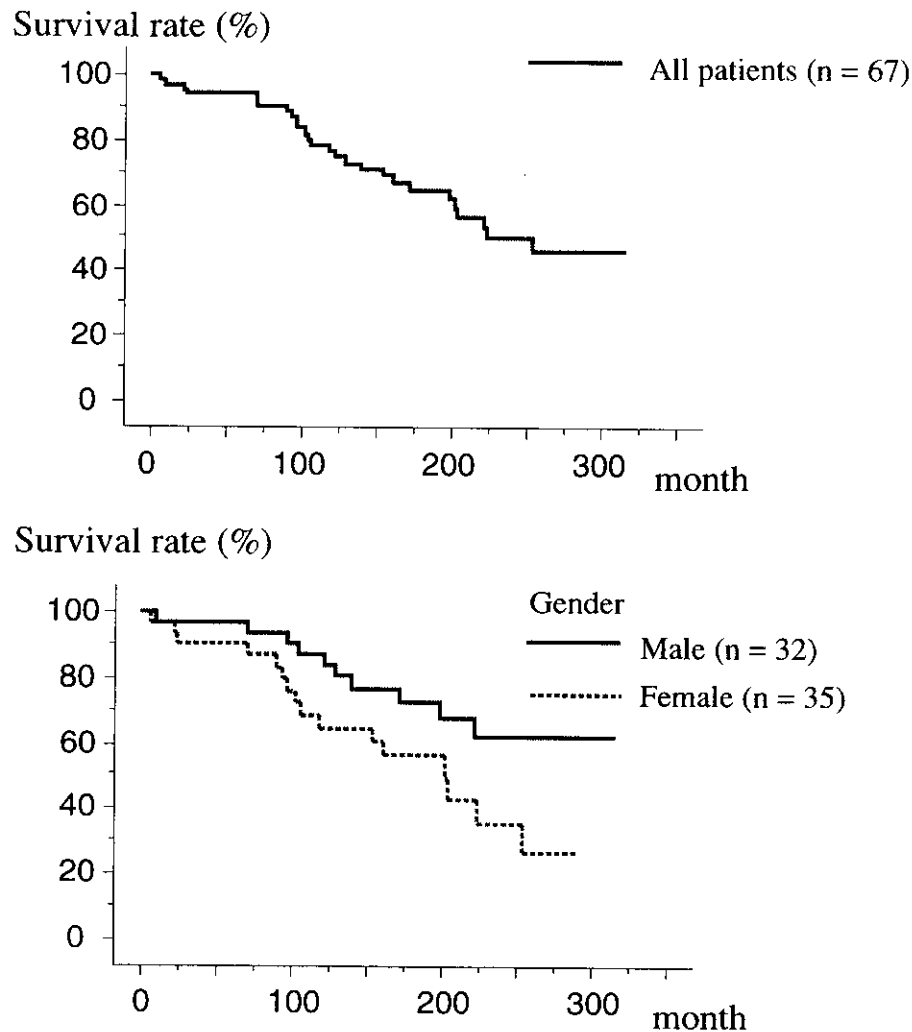


図1 Kaplan-Meier法によるNF2全患者（上段）および性別（下段）の生存曲線。

【考 察】

今回の調査でNF2患者の長期予後が示されたが、10年生存率77%・20年生存率50%という結果は良性脳腫瘍の予後としては極めて不良であった。また、以前からWishart typeとGardner typeで予後に差があると言われているが、この調査では予後に発症年齢による有意差はみられなかった。自験例25例のMRI検査の結果では、聴神経鞘腫以外の頭蓋内神経鞘腫は72%に、頭蓋内髄膜腫は44%に、脊髄髄外腫瘍は95%に合併しており、「聴神経鞘腫以外の腫瘍がない」というGardner typeの定義にあう患者は殆どいないと言える。今回の結果は、Wishart typeとGardner typeの区別の意義を問い直している。

NF2に伴う中枢神経腫瘍は、多発し治療後も再発しやすく、治療は困難である。長期予後も不良であり、治療方針の確立や新しい治療法の開発が望まれる。

結節性硬化症の診断と臨床症状、疫学特性との関連

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】

特定疾患調査研究班は平成8年度に大幅な改定が行われ、疾患対策も従来の4項目（調査研究の推進、医療設備の整備、医療費の自己負担の解消、地域における保健医療福祉の充実・連携）に加え、『QOLの向上を目指した福祉施策の推進』が追加され¹⁾、神経皮膚症候群分科会も研究テーマとして、QOLを取り上げ研究を進めた。そして平成11年度からは治療に重点を置き、神経皮膚症候群の新しい治療法の開発と治療指針作成に関する研究班として研究を進めることとした。

結節性硬化症については、平成10年度の報告書で臨床的重症度分類（学童期以後用、5歳児以下幼児用：6歳時点て再評価）も公表されており、スコアの合計により比較的簡単に重症度を判断できるようになっている。

しかし、診断に着目し、患者の臨床像、疫学像の関連を把握することは、治療方針の決定、予後の予想などで重要な意味を持つと考えられる。そこで、全国調査での把握患者550名を対象とし解析を行い興味ある知見を得たので報告する。

【方 法】

1994-95年の全国疫学調査では、1次調査で1050名の患者が把握され（表1）、2次調査（臨床疫学調査）では550名の患者を把握した。そのうち、診断の記載の完全な患者を分析対象とした（表2）。結節性硬化症診断の手引き（1994年、神経皮膚症候群調査研究班）では、疾患概念としては、顔面のangiofibroma、けいれん、知能低下を主徴とする全身性母斑症で、常染色体性優性遺伝疾患である。症状は、angiofibroma、結合織母斑、Koenen's tumor、色素脱失斑、けいれん、知能低下、脳病変、眼底病変、腎病変、肺病変など多彩である。診断上のポイントとしては、顔面 angiofibroma、けいれん、CTで脳室壁の結節状石灰沈着の3点であるが、年齢などにより必ずしも一様ではない。

Table 1. Responded Divisions and Reported Cases in First Survey in 1993.
(response rate: 58%)

Division	Number of Divisions			Reported Cases
	Total	Surveyed	Responded	
1. Neurology	1249	441	245	20
2. Neuro Surgery	2100	676	422	68
3. Orthopedic Surgery	5484	1052	520	10
4. Ophthalmology	2168	1386	699	89
5. Otorhinolaryngology	2032	782	414	0
6. Pediatrics	4122	1604	1126	613
7. Dermatology	2928	1321	714	93
8. Plastic and Reconstructive Surgery	610	446	259	35
9. Psychiatry	2450	941	647	122
Total	23153	8649	5046	1050

Table 2. Number of Patients in Each Division in Second Survey in 1993

Division	Definite(%)	Suspected(%)	Total (%)	CS, p
1. Neurology	12 (2.4)	0 (0)	12 (2.3)	CS=18.204 p=0.020
2. Neuro Surgery	41 (8.3)	6 (18.2)	47 (8.9)	
3. Orthopedic Surgery	4 (0.8)	2 (6.1)	6 (1.1)	
4. Ophthalmology	40 (8.1)	3 (9.1)	43 (8.1)	
5. Otorhinolaryngology	7 (1.4)	0 (0)	7 (1.3)	
6. Pediatrics	287 (58.0)	11 (33.3)	298 (56.4)	
7. Dermatology	48 (9.7)	6 (18.1)	54 (10.2)	
8. Plastic and Reconstructive Surgery	14 (2.8)	1 (3.0)	15 (2.8)	
9. Psychiatry	42 (8.4)	4 (12.2)	46 (8.7)	
Total	495 (93.7)	33 (6.3)	528(100.0)	

CS:Chi-square, p:probability.

患者の診断（確実、疑いの2群のみ）を取り上げ、その結果と、性、年齢、診断、臨床症状などとの関連を検討した。さらには、関連の深い項目に関しては診断との関連について、多変量解析（多重ロジスティックモデル、ステップワイズ法）を用い、どの要因が診断を規定しているかを検討した。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】

表2に示すごとく分析対象は528名となったが、半数以上の298名が小児科に集中しており、全体では確実群495名、疑い群33名であった。しかし、相対的には脳神経外科、皮膚科などに疑い群の患者が、神経内科、小児科には確実群の患者が集中していた。診断と各種年齢については、調査時年齢は、2群で差が見られなかった。発症年齢は確実群の平均±標準偏差は2.9歳±5.5歳（n=492）で、疑い群では5.7歳±8.9歳（n=33）であった。同様に、初診年齢は8.4±10.9と11.5±13.8、診断年齢は7.2±10.4と12.2±13.7といずれも、疑い群で、高い年齢傾向、または高い年齢を示した（順にp=0.14, p=0.16, P<0.05）。（表3）。

Table 3. Mean and S. D. of Age at Survey, Onset, First Vistit and Diagnosis in 1993.

		Definite	Suspected	Total	t, p
Age at Survey	Mean	16.573	16.656	16.569	t=0.036
	S. D.	12.333	14.946	12.454	p=0.9710
Age at Onset	Mean	2.887	5.708	3.022	t=1.528
	S. D.	5.522	8.946	5.754	p=0.1395
Age at First Visit*	Mean	8.365	11.481	8.574	t=1.419
	S. D.	10.852	13.843	11.087	p=0.1567
Age at Diagnosis	Mean	7.175	12.157	7.430	t=2.005
	S. D.	10.395	13.732	10.597	p=0.0457

* Age at First Visit on Your Division t:t-value

性別、家族歴には2群間で差が見られなかったが、子供の有無については確実群が少ない傾向にあり（p=0.14）、婚姻状況では確実群に独身者が多かった（P<0.01）（表4）。

Table 4. The Frequency of Sex, Family History, Relation, Marital Status and Children.

		Definite(%)	Suspected(%)	Total (%)	CS, p
Sex	Male	248 (50.1)	17 (51.5)	265 (50.2)	F-e-p=1.000
Family History	Have	57 (13.2)	3 (10.7)	60 (13.1)	F-e-p=1.000
Relation of Family History	Father	19 (24.7)	1 (25.0)	20 (24.7)	CS=4.719 p=0.3174
	Mother	29 (37.7)	0 (0)	29 (35.8)	
	Brother	11 (14.3)	1 (25.0)	12 (14.8)	
	Sister	12 (15.6)	2 (50.0)	14 (17.3)	
	Others	6 (7.8)	0 (0)	6 (7.4)	
Marital Status	Single	454 (96.8)	26 (83.9)	480 (96.0)	CS=34.155 p=0.001
	Married	15 (3.2)	3 (9.7)	18 (3.6)	
	Divorced	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (0.2)	
	Others	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (0.2)	
Children	Have	9 (2.0)	2 (6.7)	11 (2.3)	F-e-p=0.142

F-e-p: Fisher's exact test's probability

両群とも、初診時主訴は知能低下（疑い群：59.4%、確実群：59.9%）が多く見られた。診断根拠ではてんかん、脳室壁の石灰沈着が2群とも多く、診断では差がなかった（表5）。

Table 5. The Frequency of Main Symptoms at First Visit and Ground of Diagnosis.

		Definite(%)	Suspected(%)	Total (%)	CS, p
Main symptoms at First Visit	angiofibroma	108 (17.9)	5 (15.6)	113 (17.8)	CS=3.056 p=0.3830
	Epilepsy	361 (59.9)	19 (59.4)	380 (59.8)	
	Intelligence decline	55 (9.1)	1 (3.1)	56 (8.8)	
	Others	79 (13.1)	7 (21.6)	86 (13.5)	
Ground of Diagnosis	Epilepsy	424 (30.5)	19 (33.9)	443 (30.6)	CS=1.3625 p=0.85082
	Calcification of ventricular wall	401 (28.8)	15 (26.8)	416 (28.8)	
	Leukoderma	264 (19.0)	8 (14.3)	272 (18.8)	
	Angiofibroma	208 (15.0)	9 (16.1)	217 (15.0)	
	Others	93 (6.7)	5 (8.9)	98 (6.8)	

また、治療公費負担は確実群に多く（ $p<0.05$ ）、受療状況では疑い群は入院が少なく、その他が多い（ $p<0.01$ ）。経過は2群で差が見られなかった。（表6）。

Table 6. The Frequency of Governmental Subsidy, Treatment Status and Prognosis.

		Definite(%)	Suspected(%)	Total (%)	CS, p
Governmental Subsidy	Receiving	257 (57.5)	10 (33.3)	267 (56.0)	F-e-p=0.013
Treatment Status	Mainly Inpatient	27 (5.5)	1 (3.3)	28 (5.4)	CS=15.723 p=0.0081
	Mainly Outpatient	397 (81.5)	23 (76.7)	420 (81.2)	
	In Outpatient	48 (9.9)	2 (6.7)	50 (9.7)	
	Changed Hospital	9 (1.9)	1 (3.3)	10 (1.9)	
	Died	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	
Prognosis	Others	5 (1.0)	3 (10.6)	8 (1.6)	CS=0.7483 p=0.862
	Improved	59 (13.9)	2 (8.7)	61 (13.7)	
	Unchanged	338 (79.7)	20 (87.0)	358 (80.1)	
	Slowly Worsened	26 (6.1)	1 (4.4)	27 (6.1)	
	Rapidly Worsened	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	

臨床症状（皮膚）については、顔面丘疹（angiofibroma）は疑い群はなしが多く、确实群は、やや目立つ、かなり目立つが多かった（ $P<0.05$ ）。隆起革様皮（シャグラン斑）は确实群に頻度が高く、色素脱失斑は确实群に個数が多かった（ $P<0.05, P<0.01$ ）。爪下線維腫、粘膜の線維腫については2群間で差が見られなかった（表7）。

Table 7. The Frequency of angiofibroma, Shagreens Patch, Fibroma and Depigmentous Spot.

		Definite(%)	Suspected(%)	Total (%)	CS, p
angiofibroma	None	101 (22.1)	13 (48.2)	114 (23.5)	CS=10.734 p=0.013
	Slightly Noticeable	134 (29.3)	3 (11.1)	137 (28.3)	
	Rather Noticeable	198 (43.2)	10 (37.0)	208 (42.9)	
	Unpleasant	25 (5.5)	1 (3.7)	26 (5.4)	
Shagreens Patch	Present	119 (33.0)	2 (9.1)	121 (31.6)	F-e-p=0.018
Koenen's Tumor	Present	39 (10.8)	2 (8.0)	41 (10.7)	F-e-p=1.000
Fibroma on Mucous Membrane	Present	11 (3.4)	0 (0.0)	11 (3.2)	F-e-p=1.000
Depigmentous Spot	None	97 (24.3)	12 (63.2)	109 (26.1)	CS=15.615 p=0.001
	≤ 5	166 (41.6)	6 (31.6)	172 (41.2)	
	≤ 10	92 (23.1)	1 (5.3)	93 (22.3)	
	> 10	44 (11.0)	0 (0.0)	41 (10.5)	

脳神経症状については、确实群は、てんかんは多く（ $p<0.05$ ）、その種類には大きな特徴はなかった（ $P<0.01$ ）。知能低下、脳結節状：石灰化沈着については2群間で差が見られなかった。脳室壁：石灰化沈着は确实群に多く（ $P<0.05$ ）、脳腫瘍の頻度は确实群が低い傾向が見られた（ $P=0.17$ ）。脳波（基礎波）は确实群に異常が多く、脳波（発作波）は确实群に境界域が多かった（ $P<0.01, P<0.01$ ）（表8）。

Table 8. The Frequency of Epilepsy, Intelligence Decline, Calcification, Brain Tumor and Electroencephalogram.

		Definite(%)	Suspected(%)	Total (%)	CS, p
Epilepsy	Present	421 (89.4)	20 (71.4)	441 (88.4)	F-e-p=0.001
Kind of Epilepsy	Major Attack	151 (35.4)	6 (40.0)	157 (35.5)	CS=0.675 p=0.879
	Minor Attack	77 (18.0)	3 (20.0)	80 (18.1)	
	West's Syndrome	95 (22.2)	2 (13.3)	97 (21.9)	
	Others	104 (24.4)	4 (26.7)	108 (24.4)	
Intelligence Decline	None	94 (21.9)	8 (38.1)	102 (22.6)	CS=3.6294 p=0.304
	Slight	116 (27.0)	6 (28.6)	122 (27.1)	
	Medium	100 (23.3)	3 (14.3)	103 (22.8)	
	Serious	120 (27.9)	4 (19.1)	124 (27.5)	
Calcification of Ventricular Wall	Present	390 (93.5)	13 (76.5)	403 (92.9)	F-e-p=0.026
Ventricular Tuberos Calcification	Present	212 (58.2)	7 (43.8)	219 (57.6)	F-e-p=0.304
Brain Tumor	Present	57 (13.4)	5 (25.0)	62 (14.0)	F-e-p=0.172
Basic Wave of Electroencephalogram	Normal	132 (32.0)	9 (31.0)	141 (32.0)	CS=27.504 p=0.001
	Borderline	57 (13.8)	4 (13.8)	61 (13.8)	
	Abnormal	188 (45.6)	5 (17.2)	193 (43.8)	
	Not Examined	35 (8.5)	11 (37.9)	46 (10.4)	
Attack Wave of Electroencephalogram	Normal	81 (19.4)	6 (25.0)	87 (19.7)	CS=23.511 p=0.001
	Borderline	301 (72.1)	9 (37.5)	310 (70.3)	
	Abnormal	35 (8.4)	9 (37.5)	44 (10.0)	

その他の臨床症状については、确实群は、心電図異常の傾向が見られた ($p=0.18$)。确实群は心病変、眼底病変、腎病変はありが多かった ($P<0.05$) が、肺線維化像、その他の病変に関しては2群間で差が見られなかった (表9)。

Table 9. The Frequency of ECG, Heart, Fundus, Kidney disease and Lung Fibroma.

		Definite (%)	Suspected (%)	Total (%)	CS, p, F-e-p
ECG	Abnormal	41 (14.1)	0 (0.0)	41 (13.5)	F-e-p=0.177
Heart Disease	Present	111 (36.2)	1 (7.7)	112 (35.0)	F-e-p=0.038
Fundus Disease	Present	139 (49.8)	2 (13.3)	141 (48.0)	F-e-p=0.006
Kidney Disease	Present	88 (29.8)	0 (0.0)	88 (28.8)	F-e-p=0.038
Lung Fibroma	Present	6 (2.1)	0 (0.0)	6 (2.0)	F-e-p=1.000
Other Disease	Present	47 (17.3)	2 (13.3)	49 (17.1)	F-e-p=1.000

臨床症状、疫学的項目の多くで、2群間 (疑い群、确实群) に差が見られたが、多重ロジスティックモデルによる診断関連因子の検討結果では、脳室壁：石灰沈着 (オッズ比：8.208, 95% C I：1.364-49.386) の1要因のみが診断を确实化する因子として働いている (表10)。

Table 10. The Result of Linear Logistic Regression Model by the Method of Maximum Likelihood.

Variable	DF	Parameter Estimate	Standard Error	Wald Chi-Square	Pr > Chi-Square	Standardized Estimate	Odds Ratio	95% C. I.	
								Lower	Upper
INTERCPT	1	-0.3134	1.6089	0.0379	0.8456				
Calcif of Vent. Wall	1	2.1051	0.9156	5.2858	0.0215	0.2870	8.208	1.364	49.386

【考 察】

結節性硬化症 (TS) に関する研究は今まで、数多く行われてきているが、診断に関して、多変量解析を用いた研究はほとんどみられていない。発症・初診・診断年齢とも疑い群に高い、又はその傾向があるが、発症・初診年齢の差 (3歳) に比べ、診断年齢の差 (5歳) が大きくなっており、疑い例の方が診断がつくのが遅いことを示している。また調査時年齢が同じということは、その後の受診行動は、診断の确实、疑いにあまり関連しないことを示している。

診断上のポイントとしては、顔面angiofibroma、けいれん、CTで脳室壁の結節状石灰沈着の3点であるが、今回の全国調査の結果でもこの3点は診断に正確に反映されており、診断の手引きが确实に利用されていた事が伺える。

确实群では、多くの臨床症状も重症傾向を示していたが、診断がより明確となるため、症状もはっきり現れてくるのであろう。

多くの臨床症状に、2群で差がみられたにもかかわらず、多重ロジスティックモデルの解析結果では、重要な要因は1つであった。脳室壁：石灰沈着の重篤な患者が診断确实となる可能性が高いことを示唆している。

【結 論】

診断確実群は

1. 発症・初診年齢が低い傾向にあり、診断年齢は低かった。子供有りも少なく、婚姻状況では独身者が多かった。受療状況では、主に入院、外来が多かった。
2. 臨床症状については、顔面丘疹（angiofibroma）はやや目立つ、かなり目立つが多く、隆起革様皮（シャグラン斑）は頻度が高く、色素脱失斑は個数が多かった。脳神経症状については、てんかんは多く、脳室壁：石灰化沈着は多く、脳腫瘍の頻度は低い傾向が見られた。脳波（基礎波）は異常が多く、脳波（発作波）は境界域が多かった。心電図異常の傾向が見られ、心病変、眼底病変、腎病変は多くあった。
3. 多重ロジスティックモデルでは、脳室壁：石灰沈着の重篤な患者が診断確実となる可能性が高いことを示唆している。

文 献

- 1) 黒川清 他. からだの科学. 190 : 2-10, 1996
- 2) Samuelson B., Samuelsson S. Neurofibromatosis in Gothenburg, Sweden.
I. Background, study design and epidemiology. Neurofibromatosis : 2(1) : 6-22, 1989
- 3) 縣 俊彦 他：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。
厚生省神経皮膚症候群調査研究班平成5年度研究報告書、8-14, 1994
- 4) 高木廣文 他：レックリングハウゼン病と結節性硬化症の全国受診患者数推定について。
厚生省神経皮膚症候群調査研究班昭和61年度研究業績、15-19, 1987
- 5) 高木廣文 他：レックリングハウゼン病と結節性硬化症二次調査の重複率と全国患者数。
厚生省神経皮膚症候群調査研究班昭和62年度研究業績、11-15, 1988
- 6) T. Agata. Epidemiology of Tuberous Sclerosis in Japan. Cancer Monograph on Cancer Research 46 : 27-36, 1999.
- 7) 大塚藤男 他：結節性硬化症の死因、厚生省特定疾患 皮膚・結合組織疾患調査研究班 神経皮膚症候群分科会 平成10年度研究報告書70-71, 1999.
- 8) 大野耕作 他：山陰地方を中心とした結節性硬化症の遺伝子変異と臨床症状、厚生省特定疾患 皮膚・結合組織疾患調査研究班 神経皮膚症候群分科会 平成10年度研究報告書65-67, 1999.
- 9) 大野耕作 矢倉紀子：結節性硬化症患者の長期予後、厚生省特定疾患 皮膚・結合組織疾患調査研究班 神経皮膚症候群分科会 平成10年度研究報告書60-61, 1999.
- 10) 渡邊亮治 他：結節性硬化症、日本臨床 : 50 : 増刊 : 71-76, 1992

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

研究協力者 土田哲也, 倉持 朗
埼玉医科大学皮膚科
中野間 隆, 出口修宏
埼玉医科大学腎臓病センター泌尿器科

【研究要旨】

結節性硬化症において、腎血管筋脂肪腫は、嚢胞との合併をいれると約8割に見られると言われている。腎血管筋脂肪腫単独では、腎不全への進行はまれであるが、腫瘍の出血、破裂は臨床的に重要な問題である。最近では腎血管筋脂肪腫に対しては、腎保存的治療が選択されてきている。今回、選択的腎動脈塞栓術を腎血管筋脂肪腫2例に施行した。症例1は、両側の腫瘍内出血を繰り返し、動脈塞栓術及び腎摘出術後に腎不全となった症例である。症例2は、約10cmの腫瘍に対し、予防的動脈塞栓術を行った症例である。これらの経験より、症例の半数の腫瘍径が8cmをこえるとされる結節性硬化症の腎血管筋脂肪腫においては、巨大な腫瘍や、増大傾向にある腫瘍に対しては、出血する前に塞栓術などの早急な出血対策が必要であると思われる。

【研究目的】

結節性硬化症における腎病変は中枢神経系病変、皮膚病変とともに、臨床的には非常に重要である。Schillingerの報告では、腎病変は結節性硬化症の60-80%に見られそのうち、腫瘍性病変は90%を越え、腎血管筋脂肪腫は、嚢胞との合併をいれると約8割に見られると言われている。一方、腎血管筋脂肪腫が、腎実質内よりも腎外周囲組織に向かって発育する傾向を有し、腎実質及び腎盂に対する影響が少ないため、腎血管筋脂肪腫単独では、腎不全への進行はまれとされている。しかし、腫瘍の出血、破裂に対し外科的処置が行われた後に腎不全となる可能性もあり、これは臨床的に重大な問題である。腫瘍の出血、破裂に対しては、動脈塞栓術が有効とされており、今回2症例に対し動脈塞栓術を施行したので報告する。

【対象・方法】

今回、腎動脈塞栓術を施行した2例（いずれも女性）について報告する。

【結 果】

症例1：両側の腫瘍内出血を繰り返し、動脈塞栓術及び腎摘出術後に腎不全となった症例である。34歳、女性。精神遅滞を認める。平成7年より両側の腎血管筋脂肪腫に対し経過観察していたが、平成9年11月より腫瘍内出血を認めた。しかし、精神遅滞のため十分な理解がなかったこと、腎機能を考慮しすぎたことより最初は輸血にて保存的に治療した。しかし、腫瘍内出血を繰り返すため、血管造影を施行し動脈塞栓術を行った。左は3回の動脈塞栓術にて止血したが、右は巨大な腫瘍及び血腫による横隔膜の圧迫症状が出現したため、腎摘出術を施行した。以後動脈塞栓術及び腎摘出術により腎不全となり平成10年5月より血液透析を開始している。

症例2：予防的動脈塞栓術を行った症例である。26歳、女性。精神遅滞なし。平成10年より両側の血管筋脂肪腫（右が10cmを超える腫瘍）を経過観察していたが、以後徐々に腫瘍の増大を認め、平成11年には腫瘍による圧迫感を