

厚生労働科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）

分担研究報告書

NF1 カフェオレ斑に対する活性型ビタミン D3 の治療効果の研究

主任研究者 中山 樹 一 郎 福岡大学医学部皮膚科教授

研究要旨

NF1 患者のカフェオレ色素斑に対し活性型ビタミン D3 とレーザーの併用療法を試みた。Q スイッチルビーレーザーの無効例 2 例に対して、レーザー照射後に 1 日 1 回のビタミン D3 軟膏外用を行った。治療開始 2 ヶ月後より色素斑の淡色化が見られ、4 ヶ月後には更に色調が薄くなり患者が満足する結果が得られた。レーザー照射をしていない色素斑でも効果がみられたが、レーザー照射部位の効果が優れていた。カフェオレ色素斑に対する活性型ビタミン D3 の効果の機序は未解明であるが、培養ヒトメラノサイトではビタミン D3 による増殖抑制が認められる。今回は、この増殖抑制機序を解明するために cDNA マイクロアレイを用いて遺伝子発現変化を解析した。遺伝子発現パターンの分析から、ビタミン D3 による β catenin/LEF-1 を介したシグナル伝達系の抑制が cyclin D1 の発現低下をきたし細胞増殖を抑制している可能性が示唆された。

古村南夫 福岡大学皮膚科
 長野文子 福岡大学皮膚科
 田中俊裕 福岡大学第一外科

ビタミン D3 単独治療との効果を比較した。

基礎研究として、培養ヒトメラノサイトに対するビタミン D3 の増殖抑制機序を解明するために、定量化 RT-PCR 法と cDNA マイクロアレイを用いて、ビタミン D3 による培養ヒトメラノサイトの遺伝子発現変化を解析した。

A. 研究目的

我々は NF1 に生ずるカフェオレ斑に対する治療法の研究を行っている。活性型ビタミン D3 の外用がカフェオレ斑の色素減弱を引き起こすこと、培養ヒトメラノサイトに対するビタミン D3 の増殖抑制効果等を報告した。

今回、従来レーザー治療が全く無効であった NF1 患者 2 症例のカフェオレ斑に対して、レーザー照射後に活性型ビタミン D3 外用の塗布の併用を試み、

B. 研究方法

1) カフェオレ斑に対する活性型ビタミン D3 外用と Q スイッチルビーレーザー併用療法：

NF1 患者のカフェオレ斑に対して、Q スイッチルビーレーザー照射後に、活性型ビタミン D3 軟膏の塗布を行い治療結果について評価した。症例は 21

歳男性と 16 歳女性。いずれも神経線維腫症 1 型のカフェオレ斑に Q スイッチルビーレーザー (7.5J/cm²) を 3 ヶ月毎に数回試みたが色素斑の色調に変化は見られなかった。今回、レーザー治療効果の見られなかったカフェオレ斑に対して再度 Q スイッチルビーレーザー (7.5J/cm²) を照射後、ビタミン D3 軟膏 (マキサカルシトール) を 1 日 1 回外用し 2 ヶ月、4 ヶ月後に効果を判定した。

2) 細胞とビタミン D3 処理:

正常ヒトメラノサイト (NHEM) はクラボウより購入した。専用の培養液で培養した後、成長因子や TPA を含まない M154 培地で 8 時間培養後、活性型ビタミン D3 の 10⁻⁷M 22-oxacalcitriol (中外製薬より供与) を添加後 48 時間培養した。

3) 定量化 RT-PCR 法と cDNA マイクロアレイ:

活性型ビタミン D3 添加 48 時間後、培養ヒトメラノサイトと無添加コントロール細胞より全 RNA を抽出し、キアゲン社 Quantitect SYBR Green RT-PCR kit にてリアルタイム定量 RT-PCR を行った。Agilent 社の cDNA マイクロアレイを用いて、約 11000 種類の既知のヒト遺伝子のビタミン D3 による発現の変化を分析した。

C. 研究結果

1) カフェオレ斑に対する活性型ビタミン D3 外用と Q スイッチルビーレーザー併用療法:

ビタミン D3 外用塗布 2 ヶ月後よりレーザー照射部位で未照射部に比べてより明らかな色素斑の淡色化がみられた。4 ヶ月後は更に淡色化し、患者の治療効果に対する満足度も高かったため、Q スイッチルビーレーザーを再度照射してビタミン D3 の軟膏外用を続行している (図 1)。

2) 定量化 RT-PCR と cDNA マイクロアレイ:

リアルタイム定量 RT-PCR では、細胞周期調節遺

伝子、メラノサイトの分化・増殖シグナルを受けるとレセプター型チロシンキナーゼ遺伝子、メラニン生成酵素遺伝子の発現についてスクリーニングした。

ビタミン D3 添加メラノサイトで endothelin B レセプター、ビタミン D3 レセプターの発現亢進が認められた一方、MSH レセプターとメラノソーム関連蛋白の pink-eyed dilution の発現が低下していた。細胞増殖関連遺伝子では p21、p27、TGF β レセプター等の有意な発現上昇は認められず、メラニン産生の関連酵素の発現低下も認められなかった (図 2)。これらの遺伝子産物の蛋白レベルでの変化はウェスタンブロットでも確認された。

cDNA マイクロアレイでは、RT-PCR と同様に endothelin B レセプター、ビタミン D レセプター、pink-eyed dilution 遺伝子の発現変化が同定されたため、インターナルコントロールとして発現変化が正確に検出されていることを示していると考えた。細胞周期調節蛋白では cyclinD1 の発現低下が認められ、加えて cyclinD1 と同様にその発現が β catenin/LEF-1 シグナル伝達系に支配されている c-myc と Fra-1 遺伝子の発現低下も認められた (表 1)。活性型ビタミン D3 によって β catenin/LEF-1 シグナル伝達系が抑制され、cyclinD1 遺伝子発現が低下して細胞増殖抑制が起きる可能性が示唆された。

D. 考察

カフェオレ斑のレーザー治療は一部の症例である程度有効であるが、色素斑の再発、色調の増強などの問題も多い。今回、レーザー治療無効例のカフェオレ斑に Q スイッチルビーレーザー照射後、活性型ビタミン D3 軟膏を外用したところ、色素斑の淡色化が認められ、相乗的な効果が見られた。

レーザー治療は照射後のダウンタイムが長く、一過性の色素沈着増強などの問題も多い。このような問題の少ない色素斑治療装置として IPL (intense pulsed light) 照射装置を新規導入し、ビタミン D3 療法と併用してカフェオレ斑に対する効果を検討中である。

NF1 のカフェオレ斑では、ドーパ陽性のメラノサイト数が周囲の健常皮膚に比較して多く、真皮からのメラノサイト増殖因子などの分泌増加による影響が考えられている。ビタミン D3 によるカフェオレ斑の色素減弱は、表皮基底層のメラノサイト自体への増殖抑制効果と、真皮の構成細胞に作用して、メラノサイト増殖/メラニン産生刺激因子の分泌抑制による 2 次的なもの両方が考えられている。

ビタミン D3 は腫瘍細胞を含む様々な細胞で増殖抑制効果を示す。主な機序として、細胞周期調節蛋白 cyclin/Cdk の抑制蛋白 p21、p27 の遺伝子発現の亢進や TGF β レセプター発現の上昇による Cdk の抑制が主な機序とされている。ところが、今回これらの遺伝子の発現の変化は確認できなかった。

今回の我々の結果の解析からは上記と異なる機構、すなわち、ビタミン D3 の β catenin/LEF-1 系シグナル抑制による cyclinD1 の発現抑制が推察された。活性型ビタミン D3 は核内レセプターに結合し、転写因子複合体として遺伝子発現を引き起こす。最近の知見によると、この転写因子複合体は β catenin に非常に強く結合、あるいは β catenin の核外への移動を引き起こし β catenin/LEF-1 の転写因子複合体としての機能を阻害し、 β catenin/LEF-1 系のシグナルの伝達が抑制されるという。メラノサイトにおいてもビタミン D3 によるこのようなシグナル伝達抑制の可能性が考えられる。加えて、 β catenin の上流で bFGF などの増

殖因子が β catenin/LEF-1 系に促進的に作用することが最近明らかにされ、カフェオレ斑直下の真皮からのメラノサイトに対する増殖シグナルをビタミン D3 がブロックしている可能性についても今後検討する必要がある。

E. 結論

NF1 患者のカフェオレ斑に対して、活性型ビタミン D3 外用を Q スイッチルビーレーザー照射後に試みた。数回のレーザー治療が全く無効であった 2 例の患者においてレーザー治療とビタミン D3 の併用によりビタミン D3 単独より優れた相乗効果が認められた。ビタミン D3 による β catenin/LEF-1 を介したシグナル伝達系の抑制が cyclin D1 の発現を抑制しメラノサイトの細胞増殖を抑制している可能性が示唆された。

F. 研究発表

図1 カフェオレ斑のビタミンD3/レーザー併用療法

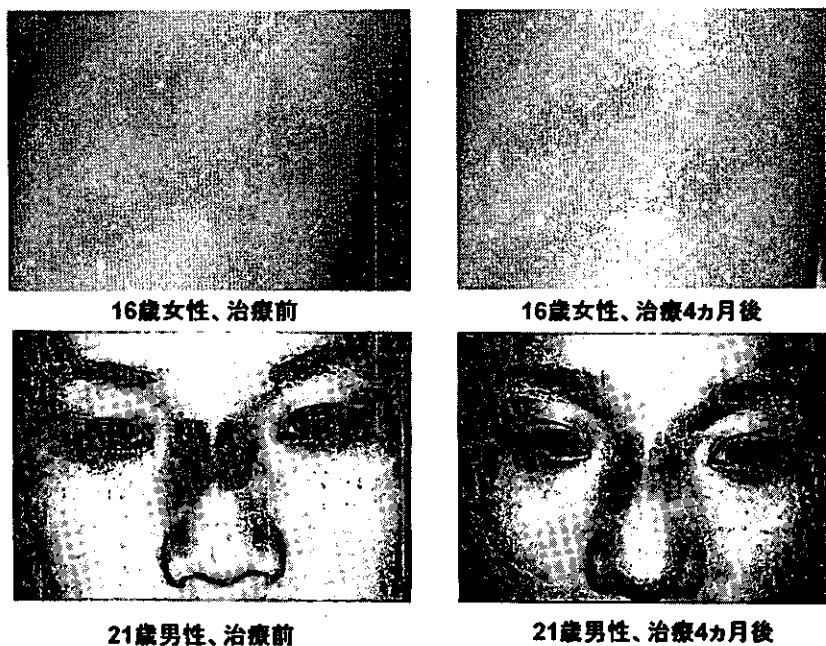


図2. 定量化RT-PCR法解析結果
活性型ビタミンD3添加メラノサイトにおける遺伝子発現の変化

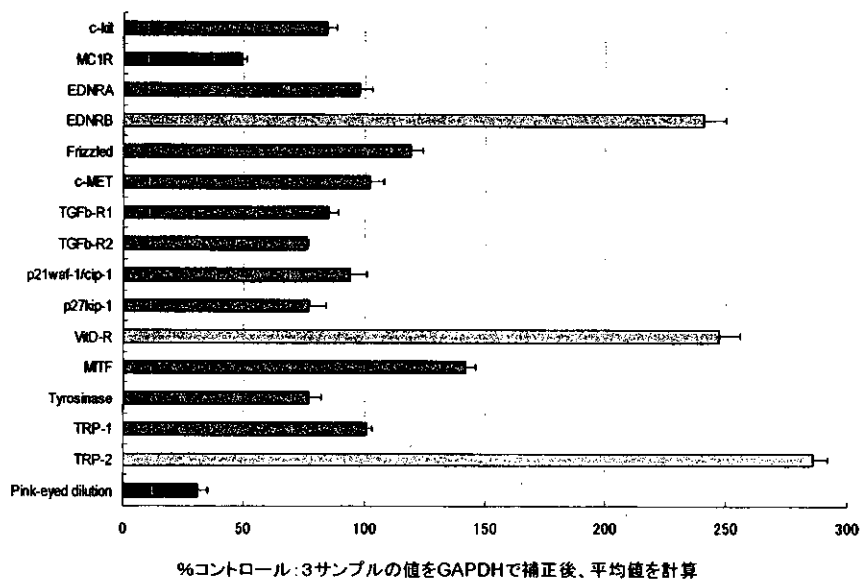


表 1. cDNAマイクロアレイ解析結果

活性型ビタミンD3添加後の培養ヒトメラノサイトにおいて発現量に変化が認められた遺伝子

□ 発現上昇[2倍以上]

- Growth factors / receptors
 - Endothelin receptor type B
 - Vitamin D receptor
 - Interleukin receptor I
- Proteases / proteolytic enzymes
 - Calpain 3 (p94) (mediate degradation of bcatenin)
 - Cathepsin L
 - Cathepsin L2
- Transcription factors
 - Kruppel-like factor 4

□ 発現低下[0.5倍以下]

- Cell cycle regulatory molecules
 - CyclinD1
- Oncogenes/ -related proteins
 - c-myc
 - Fra-1
- G-protein / signal transduction
 - Regulator of G-protein signaling 2
- Melanosome-related protein
 - Pink-eyed dilution (murine) homolog

厚生労働科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）
分担研究報告書

神経線維腫症 1 のモザイクの研究

分担研究者 新村 真人 東京慈恵会医科大学皮膚科教授

研究要旨

小児、若年成人の片側あるいは両側の分節に一致して、カフェ・オ・レ斑、雀卵斑様の小褐色斑がみられる症例があるが、これらは一種の扁平母斑と考えていた。しかし、そうした症例の中に 40、50 歳台を過ぎてから、色素斑内に神経線維腫が多発してくる症例があることが明らかになった。一方、Riccardi の分類によれば、分節に一致して色素斑と神経線維腫が多発する症例は、神経線維腫の V 型に分類される。前記の 2 種の病型は、結局は同一のものであり、体細胞において神経線維腫症 1 遺伝子に変異が起こったためのモザイクであると考えに至った。

また、神経線維腫症 V 型の親から神経線維腫 1 の子供が産まれた 3 家系があった。

本田まりこ、太田有史

東京慈恵会医科大学皮膚科

る。ほとんどが他の病院からの診療情報提供書を持参して受診する紹介患者である。

A. 研究目的

分節に一致してカフェ・オ・レ斑、雀卵斑様小色素斑のみが見られる症例が、神経線維腫症 V 型と同一の疾患であるかを臨床症例を観察することにより明らかにし、こうした症例の発生頻度を推測する。また、神経線維腫症 V の親から神経線維腫 1 の子供が産まれる確立の推定を行う。

B. 研究方法

観察対象とした患者は、東京慈恵会医科大学皮膚科を受診した神経線維腫症 1 の患者である。当科初診の神経線維腫患者は 1 年間に約 100 例であ

C. 研究結果

これまでに東京慈恵会医科大学皮膚科を受診した神経線維腫症の患者は 2001 例である。その内、神経線維腫症 1 は 1878 例、神経線維腫症 2 は 59 例、カフェ・オ・レ斑のみが優性遺伝する神経線維腫症 VII は 4 例、神経線維腫 1 のモザイク（神経線維腫症 V）は 60 例であった。この他に限局性カフェ・オ・レ斑とされたもの 124 例、限局性多発性に神経線維腫が多発していたが色素斑が認められなかった症例が 55 例、びまん性神経線維腫のみがみられた症例が 7 例であった。

神経線維腫症 V は、意外に多いことが明らかに

なった。最近の 300 例についてみると、神経線維腫症 1 は 251 例、神経線維腫症 2 は 5 例であり、神経線維腫症 V は 32 例 (10.7%) にみられた。

神経線維腫症 V の親から、神経線維腫症 1 の子供が産まれた家系が 3 家系みられた。

症例 1) 2 ヶ月男児 (R-1421)、生下時から全身に十数個のカフェ・オ・レ斑がみられる。臀部、背部には広範囲に蒙古斑がみられ、蒙古斑部にあるカフェ・オ・レ斑の周囲には白暈がみられる。

31 歳の母親の左下腹部には鷲卵大および手掌大の淡褐色斑があり、この中に雀卵斑様の小斑が多数散在する。

症例 2) (R-1571) 11 ヶ月女児。出生時から全身にカフェ・オ・レ斑が多発しているのに気づいていた。

35 歳の母親の左下腹部に、手掌大の淡褐色斑がみられ、この中に雀卵斑様の小褐色斑が散在する。

症例 3) 7 歳男子 (R-1778)、全身にカフェ・オ・レ斑が散在する。

33 歳の父親の左下腹部に淡褐色斑があり、雀卵斑様の小褐色斑がみられる。

D. 考按および結語

カフェ・オ・レ斑が 6 個以上あって、神経線維腫症 1 が疑われる患者の中に、色素斑の分布が限局性であり、よく見るとその部位のみに、ごく淡い褐色斑がある症例がある。この淡い褐色斑の辺縁斑は、カフェ・オ・レ斑のようになめらかではなく、ぎざぎざなものが多い。正中線で境されていることも多く、分節に一致し、ブラシコ線に沿った形をとることもある。こうした症例では、小児期に淡褐色斑内に雀卵斑様の小色素斑を生じるが、思春期に神経線維腫が発生するということがない。したがって、これらの症例は、神経線維腫

症 1 とは無関係であって、一種の扁平母斑のようなものであろうと考えていた。

一方、1982 年に Riccardi が神経線維腫症を臨床的見知から VIII 型に分類したが¹⁾、その V 型は分節型神経線維腫症であり、分節に一致して限局性にカフェ・オ・レ斑、小褐色斑、神経線維腫がみられる。これらの症例では、一般に神経線維腫の発生は遅く、50, 60 歳台であることも分かってきた。Riccardi の 5 型は、体細胞突然変異によるモザイクであらうと考えられている。

小児期から成人期にかけてみられる分節性の色素斑を持つ症例も、結局は遅発性に神経線維腫が発生するのであるから、同一の疾患であるということになる。こうした症例はかなりあることに気づいて、最近に経験した神経線維腫症 300 例について調べてみた。その結果約 10% の患者が神経線維腫症 1 のモザイクであることが明らかになった。このような症例で Tinschert らは、カフェ・オ・レ斑のみられた部分か得られた線維芽細胞においては神経線維腫症 1 遺伝子の欠失を認めたが、正常皮膚からの線維芽細胞では遺伝子変異はみつからなかったと報告している²⁾。

神経線維腫症 1 のモザイクの親から神経線維腫症 1 の子供が産まれることがある。モザイクの親の性細胞が遺伝子変異を持つ側の細胞より出来ている場合には、50% に神経線維腫症 1 の子供が産まれることになる。このような 3 家系を経験した。父親 1 人、母親 2 人の下腹部に色素斑を認めたが、色素斑の存在する部位は、性細胞が遺伝子変異のある側に含まれるか否かに関係していると考えられる。

E. 参考文献

- 1) Riccardi VM: Neurofibromatosis: Curr Prob
Cancer 7:1-34, 1982
- 2) Tinschert S et al: Segmental
neurofibromatosis caused by somatic
mutation of the neurofibromatosis type 1
(NF1) gene. Eur J Hum Genet 8:455-459, 2000

厚生労働科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）

分担研究報告書

Neurofibromatosis 1 の男児にみられた congenital cutaneous neurofibroma

分担研究者 土田 哲也 埼玉医科大学皮膚科教授

研究要旨

皮膚科領域でみる neurofibromatosis 1 (NF 1) 患者の neurofibroma は、diffuse plexiform neurofibroma (so-called pachydermatocele), nodular plexiform neurofibroma と cutaneous neurofibroma である。

発症時期に関していうと、cutaneous neurofibroma は、まず思春期前後に生じ、増加・増大するものが多いが、20 歳ごろから生じ急速に増加するものや、思春期ごろに生じても増加せず、60～70 歳になっても数個にとどまる症例など、ヴァリエーションに富む。しかし出生時から認められることは無いといってよいと思われる。

今回、出生時より、cutaneous neurofibroma が存在していた NF 1 男児を経験したので報告する。sporadic type の NF 1 であり、右乳頭部に褐色調の隆起が存在していた。生後 2 ヶ月頃よりめだち始め、8 ヶ月頃からは、かなり大きく、乳頭全体の突出が顕著となった。無症状、異常分泌物も無く、ゴム様硬で乳頭の leiomyoma, hamartoma, 他の間葉系腫瘍を鑑別診断とし、5 歳時に切除。組織学的に cutaneous neurofibroma であった。

倉持 朗 埼玉医科大学皮膚科講師
中塚貴志 埼玉医科大学形成外科教授

についても、その臨床像においても、かなり特徴的な性質をみいだすことができる。このうち cutaneous neurofibroma は、思春期前後に生じ、増加・増大するものが最も多いが、20 歳ごろから急激に増加するものや、思春期ごろになっても増加せず、60～70 歳になっても数個にとどまる症例など、幾つかのヴァリエーションがある。しかし、出生時より認められることは無いといってよいと考えられる。今回、出生時より cutaneous neurofibroma が存在していた sporadic type の NF 1 男児を経験したので報告する。

A. はじめに

神経皮膚症候群に関する調査研究において unusual な症例の臨床解析はきわめて大切である。皮膚科領域でみる neurofibromatosis 1 (NF 1) 患者の neurofibroma は、diffuse plexiform neurofibroma (so-called pachydermatocele), nodular plexiform neurofibroma と cutaneous neurofibroma であって、これらは発症時期・経過に

B. 症例

症例：1歳男児1ヶ月、sporadic type の neurofibromatosis 1

受診理由：右乳頭部の隆起性病変が増大して来たため

家族歴：家系内に NF 1 はなく、特記すべき既往もない。

現病歴：出生時より、右乳頭部に褐色調の隆起性病変が存在。ゆっくりとした増大傾向があり、2ヶ月ごろには目だつようになった。8ヶ月ごろからは、かなり大きくなり、乳頭全体の突起が顕著となった。

現症：1歳1ヶ月時、皮膚科を受診、体幹に多数の café au lait spot を認めた。腰部の dermal melanocytosis 内の café au lait spots 周囲には、halo (リング状の脱色素斑) が観察された。前額部には salmon patch、項部には nevus Unna が見られた。

右乳頭部には、半小指頭大で、やや褐色調を帯びた淡紅色の隆起性病変が存在。ゴム様硬で、圧縮しても弾力があり、また自発痛・圧痛・異常な分泌などは伴わず、無症状のまま経過していた。切除縫縮術、あるいは切除をし乳頭形成を追加するかたちの手術を予定していたが、家族の諒承が得られず、5歳時に切除縫縮術(乳頭形成術は追加せず)を行った。5歳時まで、隆起性病変は、無症状のまま、ゆっくりと増大した。図1は1歳2ヶ月時の、図2は4歳5ヶ月時の臨床所見である(図1・2)。4歳5ヶ月時には、表面が平滑になってきているのが分る。

画像診断

- 1) 乳頭部隆起性病変：①MRI上、脂肪織内までに限局する類楕円形の腫瘤で、内部均一、T1強調画像にて low intensity、T2強調画像にて high intensity の mass として描出された。②超音波検査では、境界は比較的明瞭・内部均一な low echoic lesion として描出された。石灰化は無く、

color Doppler 法で腫瘤内に異常血流は認められなかった(図3)。

- 2) 頭部MRI：unidentified bright objects (UBOs) が認められた (bilateral middle cerebellar peduncles, right hippocampus and thalami)。学習障害や、神経学的異常は、現時点で認めていない。

鑑別診断：leiomyoma of the nipple, hamartoma の一種、他の間葉系腫瘍を鑑別診断とした。

治療：5歳時、右乳頭部腫瘍切除縫縮術を全麻下に施行した。術後8ヶ月を経過しているが、再発は認めていない(図4)。

病理組織学的所見：表皮直下から皮下脂肪織(とりわけ脂肪隔壁)にかけて、まが玉状の小型核を有する好酸性の紡錘形細胞の稠密な増殖が認められる(図5・6)。強拡大では腫瘍細胞の波状配列がめだち、間質はところどころ浮腫性で、また腫瘍内に mast cell が散見された(図7)。腫瘍細胞は、多数が抗 S-100 蛋白抗体染色で陽性所見を示した(図8)。また部分的に表層部に乳頭の既存の構造と考えられる平滑筋筋線維束が散見された。cutaneous neurofibroma と診断した。すなわちこの児には、生来性に cutaneous neurofibroma が存在していたことになる。

考察

本来性の発表主旨は、表題名にあらわしたとおりである。すなわち“cutaneous”neurofibroma が、生来性(“congenital”)に認められた、ということであり、我々は、きわめて稀なものと考えている。

皮膚科領域でみるNF1患者のneurofibromaはdiffuse plexiform neurofibroma (so-called pachydermatocel θ), nodular plexiform neurofibroma と cutaneous neurofibroma である。各々の腫瘍は、それぞれ独自の性質を有し、発症時期を中心にまとめると(ほとんどこのような観点から記載された参考文献はみあたらない)、次のようにまとめることができる。

- (1) diffuse plexiform neurofibroma. (so-called pachydermatocele) ; 巨大 Recklinghausen 斑の (或いは褐色局面の) ある部位で、5~6 歳ごろに隆起してくることが多い。ただし、出生後早期にも認めることがある。多くは pigmented diffuse plexiform neurofibroma で、脆弱で拡張した奇形血管を伴う。しばしば nodular plexiform neurofibroma が内部に存在し、malignant peripheral nerve sheath tumor を生ずることがある。hairy pigmented neurofibroma の一部、hairy fuscoceruleus spot の一部は、これと一連のものと考えられ、隆起性病変を生ずる。
- (2) nodular plexiform neurofibroma : 10 歳前後に四肢や頸部に生じることが多い。時に diffuse plexiform neurofibroma の内部に、出生時・出生後早期に触知することがある。稀に、diffuse plexiform neurofibroma を伴うこと無く、出生時・出生後早期に触知することがある。神経周膜中で発生した neurofibroma であり、神経の走行に沿い念球状に触れる。malignant peripheral nerve sheath tumor の発生母地となる。
- (3) cutaneous neurofibroma : 思春期前後に生じ、増加、増大するものが多い。が、ヴァリエーションに富み、20 歳ごろから生じ、急速に増加するタイプや、思春期ごろ生じて殆ど増加せず、60~70 歳になっても、数個にとどまるタイプなどは、別の典型例である。妊娠後の増加もよく認められる。しかし、cutaneous neurofibroma が、出生時から認められることは、無いといってよい。cutaneous neurofibroma から malignant peripheral nerve sheath tumor が生じることが、まず無いといえる。

cutaneous neurofibroma の発生が、前 2 者とひきかえ、遅い理由は不明である。NF 1 gene の

second hit は一般に胎生期におきると考えられるが、cutaneous neurofibroma では second hit が胎生期でなく、思春期前後におきるという説がある。しかし新村は cutaneous neurofibroma のみが、思春期前後で NF 1 gene の second hit を生じるという考えには否定的である (新村真人 : 学会当日の討論での発言)。

各々の神経線維腫には、それぞれの個性が認められる。diffuse plexiform neurofibroma は、大きな色素斑部に生じてくるのが通常である。nodular plexiform neurofibroma が多発し、cutaneous neurofibroma が殆ど認められないか、少ない症例がある。cutaneous neurofibroma が多発し nodular plexiform neurofibroma が殆ど認められないか、少ない症例がある。intrafamilial phenotype variation が稀ではない (例えば、母に cutaneous neurofibroma のみが多数あり、児には nodular plexiform neurofibroma のみが多数認められる、など) ことも有名である。

各々の神経線維腫が発生する時期も、かなり規則的なものであり、一個体で、(a) diffuse plexiform neurofibroma, (b) nodular plexiform neurofibroma, (c) cutaneous neurofibroma の全てが認められる患者でも、(a) → (b) → (c) の順に発症することが多い。((a)・(b) → (c) のこともある。)

今回、出生時より cutaneous neurofibroma が存在していた NF 1 男児を、経験したので報告した。retrospective に考えると、40 歳前後の NF 1 女性 (男性でもみられる) の乳頭に生ずる、ときにはゴツゴツと集合する cutaneous neurofibroma と (図 9. 40 歳女性症例)、臨床的に類似しているといえたが、この児の乳頭部病変に遭遇した時には、cutaneous neurofibroma とは、全く考えなかった。通常 NF 1 患者に生じる neurofibroma としては、最も遅れて生ずる cutaneous neurofibroma が、生来性に存在したメカニズムは未知である。

文献

- (1) 新村真人：神経線維腫症，最新皮膚科学大系 11 ，母斑・母斑症，悪性黒色腫；104～120 頁. 中山書店（東京），2002
- (2) Weiss SW, GoldblumJR：Benign Tumors of Peripheral Nerves, Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors, 4th ed. : 1122～1146. Mosby, St. Louis, 2001

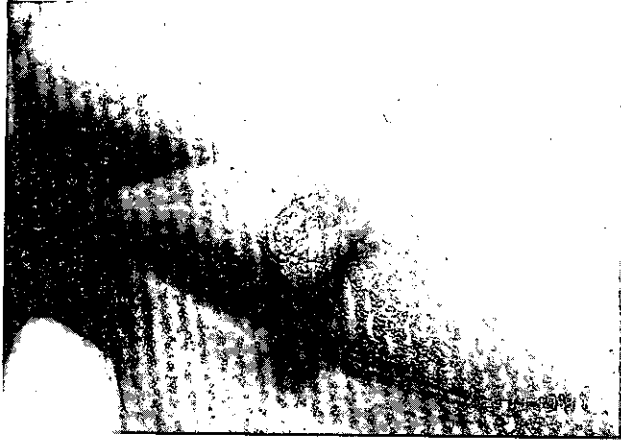


图 1

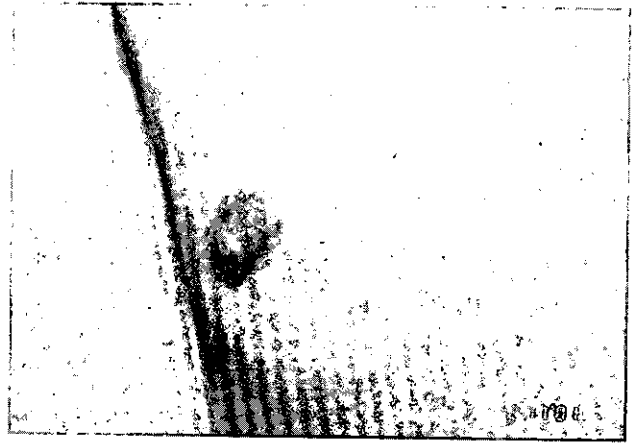


图 2



图 3



图 4

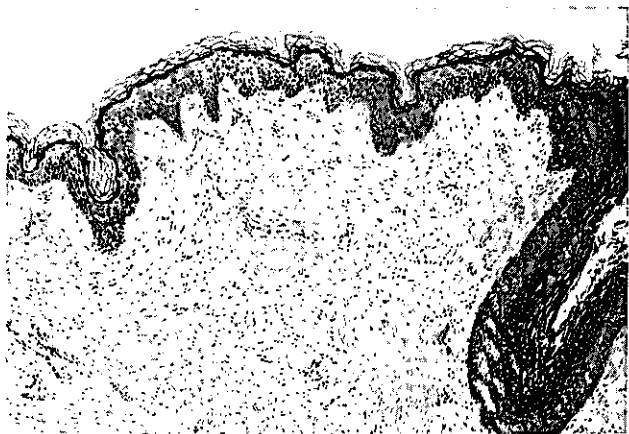


图 5

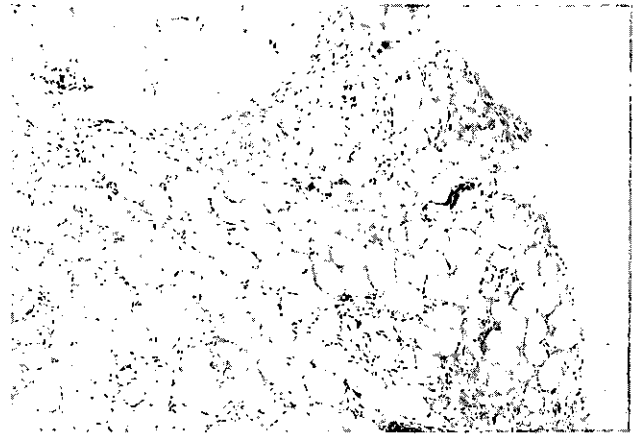


图 6



图 7



图 8

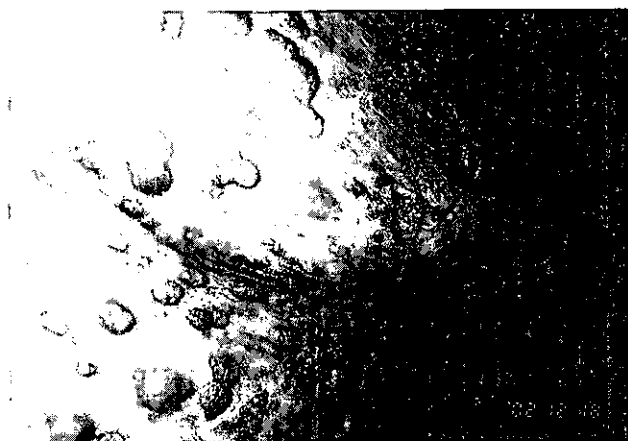


图 9

**厚生労働科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）
分担研究報告書**

カフェ・オーレ斑と扁平母斑に対するレーザー治療の当科での治療成績

研究協力者 占 部 和 敬 九州大学大学院医学研究院皮膚科講師

研究要旨

カフェ・オーレ斑、扁平母斑に対するレーザー治療の効果は一様ではなく、再発が多く、治療に難渋する例が多い。当科でも試験照射 3 ヶ月後に再発している症例が多く、有効な治療法の開発が待たれる。我々は、慢性骨髄性白血病に適用のあるチロシンキナーゼ阻害剤であるグリベックがメラノサイトの遊走、生存維持に必要な cKIT のチロシンキナーゼも阻害することに注目し、レーザー治療後にグリベックを外用することにより、メラノサイトの再分配が阻害され、上記色素斑の治療成績が上がるかどうか検討する計画である。今回は上記色素斑の Q スイッチ、ノーマルルビーレーザーの治療成績について報告した。1997 年より 1999 年 6 月までに当科レーザー外来を受診し、レーザー治療を受け、効果判定が写真により確認できたカフェ・オーレ斑 4 例、扁平母斑 30 例について検討した。判定は渡辺らが太田母斑の判定に用いた基準を用いた (excellent; 70% 以上消失, good; 40%-69%, fair; 10%-39%, no; 9%以下)。カフェ・オーレ斑 4 例のうち、good 1 例、fair 1 例、あとの 2 例は無効であった。また扁平母斑の 30 例のうち、good 7 例 (23%)、fair 11 例 (37%) 無効例 12 例 (40%) であった。いずれにも excellent の例は認められなかった。また扁平母斑で無効例 12 例の 5 例 (42%) が顔面の症例であり、good の判定例には顔面の症例はなかった。一番目立つ顔面の治療成績が悪く、より良い治療法の必要性を感じた。

A. 研究目的

カフェ・オーレ斑、扁平母斑の治療法は確立したものがなく、現在レーザー治療を中心に脱色剤など他の治療法の組み合わせとかが検討されているが、無効のものも多い。現在、グリベックによる色素斑の治療の基礎的実験に取りかかっている所であるが、今回は上記色素斑の Q スイッチ、ノ

ーマルルビーレーザーの治療成績について検討した。

B. 方法

1997 年より 1999 年 6 月までに当科レーザー外来を受診した患者にノーマルルビー (東芝)、または Q スイッチルビーレーザーを照射した。照射後

は、当日のみエキザルベ軟膏を外用し、3-5 時間クーリングしてもらった。その後は消毒のみを毎日行ない、再上皮化後は毎日遮光剤を外用して頂いた。遮光剤以外の薬は使用していない。3 ヶ月後に再度写真を取り、写真により判定した。判定は渡辺らが太田母斑の判定に用いた基準を用いた (excellent: 70%以上消失, good: 40%-69%, fair: 10%-39%, no: 9%以下)。

C. 結果、D. 考察、E. 結論

治療を受け、効果判定が写真により確認できたカフエ・オーレ斑 4 例、扁平母斑 30 例について検討した。カフエ・オーレ斑 4 例のうち、good 1 例、fair 1 例、あとの 2 例は無効であった。また扁平母斑の 30 例のうち、good 7 例 (23%)、fair 11 例 (37%) 無効例 12 例 (40%) であった。いずれにも excellent の例は認められなかった。また扁平母斑で無効例 12 例の 5 例 (42%) が顔面の症例であり (図 1)、good の判定例には顔面の症例はなかった。以前よりレーザー治療による再発例が扁平母斑では多いことは知られていたが、今回一番目立つ顔面において無効例が多いことが明らかとなった。より良い治療法の開発が望まれるが、レーザー治療後にメラノサイトの遊走能を阻害する可能性のあるグリベックをレーザー治療と組み合わせた治療法がその一つとなるべく、基礎研究を始めている。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 占部和敬：母斑のレーザー治療. 小児科診療 65 : 393-398, 2002
- 2) 占部和敬：母斑のレーザー治療. 小児看護 25 : 1292-1298, 2002

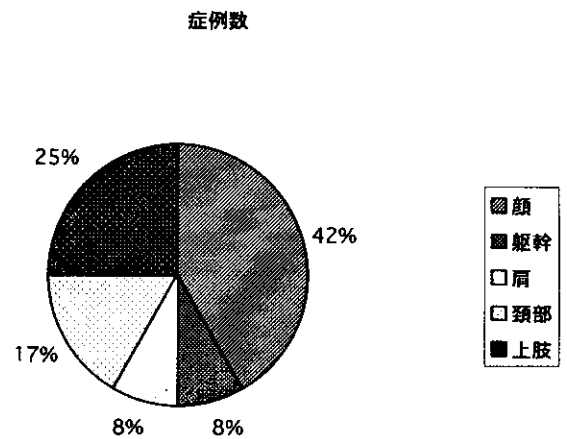


図 1 扁平母斑のレーザー治療無効例の部位別頻度

厚生労働科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）
分担研究報告書

神経線維腫症に合併した脊椎及び脊髄病変に関する研究

研究協力者 内藤正俊 福岡大学医学部整形外科教授

研究要旨

当科における神経線維腫症に脊椎及び脊髄病変を合併した症例についての検討

研究者 檜田伸一 福岡大学整形外科助手

A. 研究の目的

神経線維腫症は希な疾患であるが種類の脊椎病変を合併することはよく知られている。今回我々は当科における神経線維腫症に脊椎及び脊髄病変を合併した症例について検討した。

B. 方法

症例は4例で男2例、女2例であった。平均年齢は39才で臨床型は全例タイプ1であった。1例は保存治療を他の3例に手術治療を行った。

C. 結果

1例にdystrophic typeの後側弯症を認め、2例に脊髄腫瘍の合併がみられた。うち1例は多発性馬尾神経腫瘍、仙骨腫瘍を認め、もう1例は頭蓋頸椎移行部Dumbbell腫瘍であった。1例に環軸椎亜脱臼がみられた。dystrophic typeの後側弯症に対しては装具療法等の保存療法を施行し、脊髄腫瘍の2例に手術を施行した。環軸椎亜脱臼症例は椎骨動脈の破裂を伴い緊急開胸手術を施行した。

【症例供覧】

症例1. 26才女性。主訴：腰背部痛

現病歴：7才時、脊柱側弯症と診断され整形外科にて装具療法開始。17才まで継続した。その後も腰背部痛持続するため、当科初診。レ線にて上位カーブ97° 下位カーブ62°、強い回旋を伴ったダブルカーブの側弯を認め、胸椎の後弯変形も著明であった。側方ベンディングでは若干の動きは残しているもののほぼrigidな変形であった。運動療法、生活指導で腰背部痛は改善し復職可能となり現在経過観察中である。

症例2. 67才 男性。主訴：腰痛、右下肢痛

現病歴：H9年より症状出現。近医にて加療を行うも改善せず。H13.4月より症状増悪し某医にて仙骨腫瘍を指摘され、同5月17日当科初診。同6月28日手術目的にて入院となった。既往歴として54才時、脳髄膜腫切除術。62才時、腋窩神経鞘腫切除術。64才時、右頸部、右上肢神経鞘腫切除術を受けている。入院時神経学的所見として両側アキレス腱反射の減弱及び右肛門周囲の知覚低下を認め

た。骨盤正面像で右S1神経根の走行に沿って仙骨内にScallopingが見られた。MRIでは仙骨部にT1強調画像で低信号、ガドリニウムにてenhanceされる巨大な腫瘍が見られた。T1強調画像でenhanceされる腫瘍がL3,4脊柱管内に観察され、T2強調画像ではL1,2レベルの硬膜内に多数の腫瘍を認めた。腰椎ミエログラフィーではL3/4レベルでブロック像及び多数の腫瘍、右S1根嚢像の消失を認めた。ミエロ後CT仙骨部での右S2以下の神経根の圧迫は軽度であったがL2/3レベルでは馬尾の圧排は高度であった。以上により右下肢痛の原因としてL3/4が主病変と考え、仙骨の病的骨折の危惧もあったがL3-4 titanium mini plateによる椎弓形成術及び腫瘍摘出を行った。硬膜管内の多数の腫瘍も可及的に摘出した。病理診断は神経鞘腫であった。術後3ヶ月で骨癒合を確認。現職の警備員に復帰した。

症例3. 36才 女性。主訴：左下肢痛、四肢の脱力、歩行障害。

現病歴：H5年頃より左下肢痛、歩行障害出現。H6年夏頃より四肢の脱力出現。同年9月26日、皮膚科より当科紹介となる。既往歴として33才時、神経線維腫症の診断にて皮膚科で右側胸部腫瘍切除術施行。入院時、四肢腱反射は著明に亢進、病的反射陽性、下肢MMTでは腸腰筋、大腿四頭筋の筋力低下を認めた。T2強調画像ではC2/3右椎間孔の内外にdumbbell型の腫瘍を認めた。sagittal像ではC1-3spinal cordの前方にT1 low, T2 high の巨大な腫瘍を認め、spinal cordは著明に圧排されていた。ミエログラフィーではC3/4レベルで、Cap like defectいわゆる騎袴状陰影を認めた。ミエロ後CTではcervical cordの著明な扁平化が観察された。C1-4椎弓形成術、腫瘍摘出術及びO-C2 後方固定術

を施行し、ハローを装着した。術後四肢脊髄症状の悪化が見られ長期のリハビリテーションを要した。現在杖にて歩行可能である。

D. 考察

神経線維腫症と脊柱変形の合併率について、新村¹⁰⁾は2%と述べ、当症例のようなdystrophic typeの後側弯変形が多いとされている。変形が進行すれば手術の対象となるがdystrophic typeの変形はdural ectasia、傍脊柱部の腫瘍の存在、骨癒合不良などによりinstrumentation surgeryには高度の技術を要するとされ⁵⁾、熊野ら⁷⁾は変形の進行前の早期の手術を推奨している。脊髄腫瘍の合併率はBrasfield³⁾は3.6%、新村¹⁰⁾は4%、と報告している。

しかしMautnerら⁸⁾はタイプ2の89%に、吉岡は頭蓋内病変を伴う症例の58%に合併していたと述べ脊髄腫瘍の合併は稀ではないと考えられる。合併する脊髄腫瘍の病理組織型は神経鞘腫、神経線維腫が大半を占めるとされ伸展形式は硬膜内髄外腫瘍が最も多く、5~29%が悪性化し予後不良とされている。^{1), 3)} NFに合併した脊髄腫瘍の治療の基本はNF conference statementにあるようにNF患者のQOLを優先し適切な時期に施行された必要最小限の手術のみが正当化される。⁹⁾ 当報告の症例3は術後脊髄症状の悪化が見られたが、川合、馬場らが示すようにMicrosurgical techniqueの駆使、脊髄誘発電位による術中脊髄モニタリングによる、より安全な操作を行う必要があったと考えられる。^{2), 6)} また藤本ら⁴⁾は有症候性腫瘍のみの切除をすべきと述べ、症例2では術前の詳細な神経学的評価、MRI、脊髄造影により責任病巣が限定され、より低侵襲手術で高い患者の満足度が得られた。NFに合併した脊髄腫瘍に対しては詳細な術前評価による責任病巣の決定が重要と考えられた。

参考文献

1. 青山朋樹、清水克時、中村孝志・他：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, 19989
2. Baba H, Tomita K, Kawahara N, et al: Spinal cord evoked potentials in thoracic myelopathy with multisegmental vertebral involvement. Spine 17:1291-1295, 1992
3. Brasfield RD, Das Gupta TK: von Recklinghausen disease. A clinicopathological study. Ann Surg 175:86-104, 1972
4. 藤本吉範、佐々木正修、田中信・他：Neurofibromatosis type2(NF2)に伴った多発性脊髄腫瘍. 脊椎脊髄 10(11): 1025-1027, 1997
5. 舟崎祐記、司馬立、曾雌茂・他：神経線維腫症に伴う脊柱管内病変の病態とその治療. 日本脊椎脊髄病学会雑誌 10(1): 31, 1999
6. 川合省三、富士武史、竹村潔・他：神経線維腫症の治療. 脊椎脊髄 4(10): 807-815, 1991
7. 熊野潔、町田秀人、夏山元伸・他 神経線維腫症 NF-1 の脊柱変形にたいする手術療法. 日本脊椎脊髄病学会雑誌 12(1): 31, 2001
8. Mautner VF, Tatagiba M, Lindenau M, et al: Spinal tumor in patients with neurofibromatosis type2: MR imaging study of frequency, multiplicity, and variety. Am J Roentgenol 165: 951-955, 1995
9. National Institute of Health Consensus Development Conference: Neurofibromatosis. Conference statement. Arch Neurol 45:575-578, 1988
10. 新村真人、有馬正高、石橋康正・他：レックリングハウゼン病の全国調査（二次調査）. 厚生省特定疾患神経皮膚症候群調査研究班、昭和63年度報告書、p5-6, 1989
11. 吉岡宏幸、栗栖薫、杉山一彦・他：中枢神経系腫瘍を伴った neurofibromatosis の臨床検討. 癌の臨床 42(8): 800-806, 1996

厚生科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）
分担研究報告書

先天性下腿偽関節症の治療選択
—多施設調査から見た治療の適応と治療成績—

分担研究者 中村 耕三 東京大学大学院医学研究科整形外科教授

緒言

先天性下腿偽関節症は神経皮膚症候群1型の骨関節疾患合併症のうちでも最も治療に難渋する疾患である。平成11年および12年に行った多施設調査を解析した結果、近年にかけてのこの5年間で、イリザロフ法や血管柄付き骨移植法によって骨癒合は70%にまで向上し、それ以前の50%未満の骨癒合率と比較しておおきく改善していることが明らかとなった。今年度はこのデータをもとにさらに詳細な解析分析を行い、その結果を報告する。

本症の治療に関して、考慮すべき諸問題を提示する。まず骨折時期は、ほとんどの症例において2歳までの幼少時である。ほぼ全例において骨癒合不全の転帰をとる。骨折部は骨硬化、骨幅の狭小化、重度の変形をきたし、骨癒合の傾向を示さない。骨折部の近位および遠位の広範な領域に病変が存在し、手術にさいしてこの領域を温存することができない。骨癒合を図るには骨接合の前に、これらの広範な領域を切除し、さらにこの結果生ずる骨欠損を補填し骨接合を図る必要がある。これらを行うためには、複数回の手術を必要とすることが多く、単一回の手術では不可能なことが多い。また治療期間においても長期間を要し、しばしば1年以上の長期に及ぶ。また術後にも問題を残し、再骨折、変形、短縮が遺残することが多い。

上記のような諸問題を適切に処置するために、症例に応じた最適な治療法を選択する必要がある。患児の年齢、偽関節の状態や分類、短縮や変形の状態、手術歴は、治療法に大きな影響を及ぼし、これらを考慮した治療法を選択する必要がある。

中村耕三、大西五三男、佐藤和強、松山順太郎、
岡崎裕司 東京大学大学院医学研究科整形外科

対象と方法

平成11年から13年に行った多施設調査の調査表によるデータベースを解析した。本年度の研究では、手術を行った69名の調査票を詳細に検討し