

**Figure 2.** (a) The tumor was well circumscribed with epithelial collarette and centered in the dermis (hematoxylin–eosin [HE], original magnification  $\times 10$ ). (b) The tumor consisted of pleomorphic spindle cells arranged in a storiform pattern. Mitosis including atypical forms and multinucleated giant cells were observed frequently (HE, original magnification  $\times 200$ ). The tumor cells showed diffuse, strong staining for CD10 (c) and CD99 (d) in the cytoplasm (original magnification  $\times 200$ ). Negative control for CD10 (e) and CD99 (f). CD10 and CD99 immunoreactivity was not present in squamous cell carcinoma (original magnification  $\times 200$ ).

(Fig. 2c,d). Based on these results, we made a diagnosis of AFX. Under general anesthesia, we performed local excision with a 1-cm margin from the tumor edge. Diagnosis was confirmed after histopathological analysis of the surgical specimen, and microscopic margins showed no residual tumor cells. At 12 months after surgery, recurrence was not observed.

Diagnosis of AFX is based on exclusion, and immunohistochemical analysis is important to rule out other tumors, such as pleomorphic MFH, SCC, MM, leiomyosarcoma and metastatic carcinoma. Furthermore, AFX cannot be histologically distinguished from pleomorphic MFH.<sup>1</sup> Hence, we performed immunohistochemical staining for CD10 and CD99 in order to rule out pleomorphic MFH.

Recently, CD10 and CD99 have been reported as useful markers for diagnosis of AFX.<sup>4–8</sup> CD10 is a cell-surface neutral endopeptidase that is expressed by lymphoid precursor cells and B-lymphoid cells of germinal center origin. CD10 was strongly expressed in 94% of AFX, but was weakly expressed in 50% of SCC and 33% of MM.<sup>6</sup> CD99, also known as p30/32

glycoprotein or MIC-2 protein, is a cell-surface protein encoded by genes on X and Y chromosomes. CD99 immunoreactivity was present in 73% of AFX, but was present in 0% of SCC and 10% of MM.<sup>7</sup> CD99 immunoreactivity was also reported in 100% of AFX, even though it was present in 35% of MFH.<sup>8</sup> In our case, the tumor cells showed diffuse, strong cytoplasmic staining for CD10 and CD99, but CD10 and CD99 immunoreactivity was not present in SCC (Fig 2e,f; negative control). These findings suggest that the combination of CD10 and CD99 can be used as a specific marker for diagnosis of AFX, and should therefore be added to the immunohistochemical profile.

Although AFX is a relatively rare tumor, precise diagnosis using adequate immunohistochemical analysis is important, as delays in diagnosis can affect treatment choices and patient prognosis.

Yoshitaka NAKAMURA, Yoshirou ABE,  
Makoto ICHIMIYA, Masahiko MUTO  
*Department of Dermatology, Yamaguchi University Graduated School of  
Medicine, Ube, Japan*

## REFERENCES

- 1 Marcet S. Atypical fibroxanthoma/malignant fibrous histiocytoma. *Dermatol Ther* 2008; **21**: 424–427.
- 2 Weiss SH, Goldblum JR. *Atypical Fibroxanthoma. Soft Tissue Tumors*, 4th edn. Mosby, St. Louis 2001; 536–539.
- 3 Longacre TA, Smoller BR, Rouse RV. Atypical fibroxanthoma: multiple immunohistologic profiles. *Am J Surg Pathol* 1993; **17**(12): 1199.
- 4 Weedon D, Williamson R, Mirza B. CD10, a useful marker for atypical fibroxanthomas. *Am J Dermatopathol* 2005; **27**: 181.
- 5 Mirza B, Weedon D. Atypical fibroxanthoma a clinico-pathological study of 89 cases. *Australas J Dermatol* 2005; **46**: 235–238.
- 6 Hultgren TL, DiMaio DJ. Immunohistochemical staining of CD10 in atypical fibroxanthomas. *J Cutan Pathol* 2007; **34**: 415–419.
- 7 Monteagudo C, Calduch L, Navarro S *et al.* CD99 immunoreactivity in atypical fibroxanthoma; a common feature of diagnostic value. *Am J Clin Pathol* 2002; **117**: 126–131.
- 8 Hirtel PH, Jackson J, Ducatman BS *et al.* CD99 immunoreactivity in atypical fibroxanthoma and pleomorphic malignant fibrous histiocytoma; A useful diagnostic marker. *J Cutan Pathol* 2006; **33**: 24–28.
- 9 Ly H, Selva H, James CL *et al.* Superficial malignant fibrous histiocytoma presenting as recurrent atypical fibroxanthoma. *Australas J Dermatol* 2004; **45**: 106–109.

若化する。このようにリンパ球機能の程度を *in vitro* で検証する上で有用な幼若化反応の測定には、DNA合成能を<sup>3</sup>H-チミジンの取り込みを利用して液体シンチレーションカウンターで測定する方法が主にT細胞を用いて行われている。

- 本試験が低値を示す疾患として、原発性免疫不全症、悪性腫瘍、重症感染症、AIDS、自己免疫疾患、サルコイドーシスなどの免疫不全病態が挙げられる。
- またリンパ球幼若化試験は、薬疹の原因薬剤検索などに用いられることもあり、薬剤添加リンパ球刺激試験 (drug lymphocyte stimulation test ; DLST) と呼ばれる。増加率を示す stimulation index (SI) 180%以上を陽性とするが、被疑薬の希釈倍率、増殖反応の強さ、健常人における反応性との比較などを総合的に判断することより、180%以下でも陽性とすることもある。本法は皮疹が消失した後では偽陰性となりやすいため、皮疹出現後速やかに行うべきである。例え患者がステロイドを内服していても本試験の結果には大きな影響はないとされる。DLSTは、内服チャレンジテストに比べ安全性は高いが、反応に個人差が大きく、また、偽陰性になることも多いため、判定には注意を要する。

(梶島健治)

## 2. HLA-DNA タイピング

### ■ HLAとはどんな分子か

- HLA (human leukocyte antigen system A) はヒトの主要組織適合抗原であり、臓器移植の際の拒絶反応に寄与する分子として出発した。その後の研究の進展により、移植のみならず、広く免疫応答の制御にも深く関与することが明らかにされた
- マクロファージなど抗原提示細胞上のHLAは、酵素的に切断された特異抗原ペプチド (9~20 MERS長) の情報をT細胞

レセプターを介してT細胞に伝達する役目を担っている。

- HLAを産生するHLA遺伝子はヒト第6染色体短腕上 (6 p21.3) に位置し、3.6 Mbの範囲にCD8<sup>+</sup>T細胞と関わりの深いクラスI (HLA-A, B, C, E, F, G) とランゲルハンス細胞・マクロファージやCD4<sup>+</sup>T細胞と関わりの深いクラスII (HLA-DR, DQ, DP, DM, DO) の二つの亜領域からなる。

### ■ HLA-DNA タイピングのやり方

#### 1) 静脈血からのDNA採取

- EDTA加末梢静脈血より5~10 mlを採血し、市販のDNA抽出キットを用いてDNAを抽出し、TE緩衝液 (pH = 8.0) に溶解する。直ちにHLAタイピングに用いないときは、サンプルは-20℃にて保存しておく。

#### 2) PCR (Polymerase Chain Reaction) 法

- 1) で得たDNAを増幅する方法である。クラスI・II遺伝子のタイピングにはPCR-SSP (Sequence Specific Primer) 法やPCR-SSO (Sequence Specific Oligonucleotide) 法が最近よく用いられる。いずれも試薬はキット化され市販されている。

#### 3) 反応産物の多型解析 (電気泳動)

- エチジウムブロマイド加2.5%アガロースゲル/TBE緩衝液で約3分間 (200 mA) 電気泳動後、写真撮影を行い、判定する (図1)。

**アドバイス** DNAを扱う際には、所属機関での倫理審査を事前に必ず受けておくこと

### ■ 日本におけるHLAと皮膚疾患との関連

- 表1にまとめておく。

**アドバイス** HLAと相関を示す疾患をみたときには、病者になるか否かの差は、HLA遺

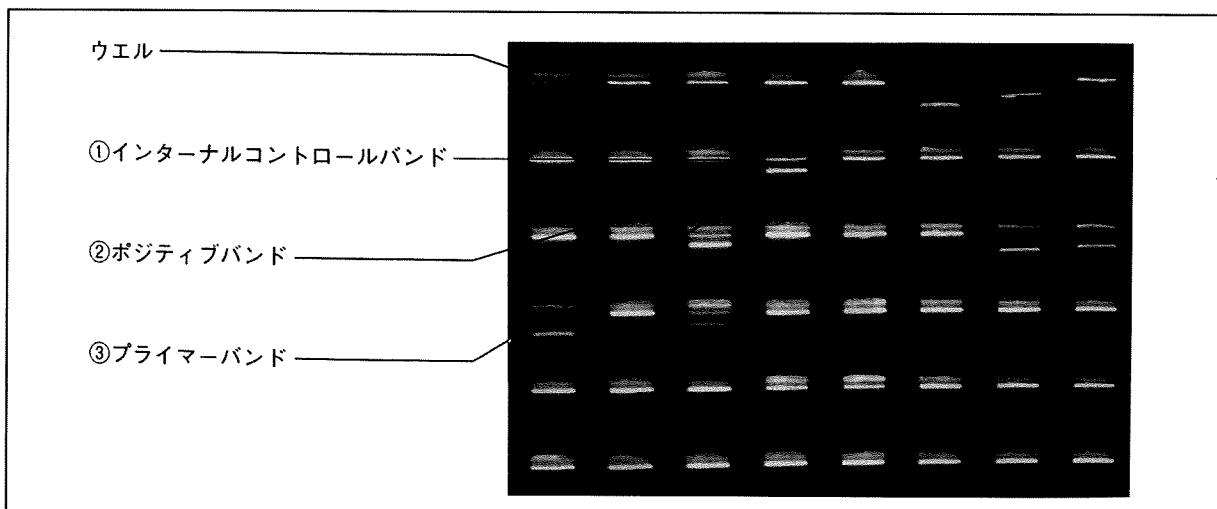


図1

プライマー特異的に増幅されたDNAバンドの出現の有無をゲル電気泳動法を用いて解析する。判定に際し、①インターナルコントロールバンド、②ポジティブバンド、③プライマーバンドの3種類のバンドを見分ける必要がある。判定表(ワークシート)または判定ソフトを用いてタイプを同定する。このケースは、HLA-A\*26/A\*33, B\*15/B\*44, Cw\*03/Cw\*14, DRB1\*09/DRB1\*13, DRB3\*01-03/DRB4\*01, DQB1\*03/DQB1\*06と判定される。

表1 HLAと皮膚疾患との相関

1. 尋常性乾癬	HLA-Cw*0602, Cw7, HLA-C分子の73番目がアラニン
2. 汎発性膿疱性乾癬	HLA-Cw1, DQB1*0303, (A2)
3. 関節症性乾癬	HLA-A*0207, B27
4. 掌蹠膿疱症	HLA-DR9
5. 尋常性天疱瘡	HLA-DRB1*04, DRB1*14
6. SLE	HLA-DRB1*1501
7. 強皮症	HLA-DRB1*1502-DRB5*0102, DQB1*0601, DR52(抗トポイソメラーゼ IER抗体価と強く相関)
8. 多発性筋炎	HLA-DRB1*08, B7, Cw8
9. シェーグレン症候群	HLA-DR8, DR52, DR53
10. 関節リウマチ	HLA-DRB1*0405, A2-DPB1*0201
11. Behçet病	HLA-B51, DRB1*0802, DPB1*0201
12. サルコイドーシス	HLA-DR52
13. 川崎病	HLA-B54
14. アトピー性皮膚炎	HLA-DRB1*1302-DQB1*0604, DRB1*1502-DQB1*0601
15. ハンセン病	HLA-DR2, DQ1
16. Vogt-小柳-原田病	HLA-DRB1*0405, DQA1*0301, DQB1*0401
17. 尋常性白斑(汎発型)	HLA-A2
18. 悪性黒色腫(末端黒子型)	HLA-B51

伝子の構造上の変異にその原因を求めるよりは、むしろ①レセプターとしてのHLAと抗原ペプチドとの結合能の差(多様性)および②HLA遺伝子が、他の遺伝子の機能を制御することで、間接的にその遺伝子効果を発揮する、多面的効果によると理解したほうがよい。疾病との強い相関を示すHLAは多因子病の病因解明に強力な武器を提供しうることが期待される。

(武藤正彦)

むつの接触する部位に生じる。

- 境界明瞭な扁平ないし半球状に隆起した赤褐色の結節が多発する。
- 皮膚割線に沿って配列することが多い
- おむつ皮膚炎、カンジダ症などの先行病変があつて発症し、数週間～数ヵ月持続した後、自然治癒する。
- 全身症状はない。

### 3) 検査所見

- 特に異常所見はない。

### 4) 病理所見

- 真皮中層を中心に広範囲に、好中球、リンパ球、好酸球、形質細胞などの細胞が密に浸潤する。
- ときに好酸球、好中球による微小膿瘍が真皮に形成される。
- 真皮上層から中層には毛細血管拡張が認められる。
- 角質、表皮が肥厚する。

### 5) 鑑別診断

- 若年性黄色肉芽腫、リンパ腫、異物肉芽腫、histiocytosis X、肥満細胞腫、Kaposi肉腫、血管腫などの結節性病変を呈する疾患を鑑別する

## ■どんな治療をするか

### 1) 治療のゴール

- 自然治癒するため、適切なスキンケアのみで経過観察する

### 2) 初期治療

- それまで用いていた外用薬を中止する。
- 消毒薬、パウダー類を使用しない。
- 柔らかく通気性の良い紙おむつを用い、頻繁に交換する。
- ぬるま湯か水で軽く清拭する
- カンジダ症の合併があれば抗真菌薬を塗布する

(岡本祐之)

## 13 水疱症

### 1. 天疱瘡

#### ■どんな疾患か

#### 1) 概念

- 天疱瘡は、皮膚・粘膜に認められる自己免疫性水疱性疾患であり、病理組織学的に表皮細胞間の接着が障害される結果生じる棘融解 acantholysis による表皮内水疱形成を認め、免疫病理学的に表皮細胞膜表面に対する自己抗体が皮膚組織に沈着する、あるいは循環血中に認められることを特徴とする疾患である。天疱瘡の標的抗原は、デスマゾームに存在するカドヘリン型の細胞間接着因子デスマグレイン (Dsg) であることが同定され、天疱瘡は抗デスマグレイン自己免疫性疾患であることが明らかとなっている<sup>1-3)</sup>。

#### ■デスマグレイン

デスマグレインは、表皮細胞と表皮細胞をくっつけているデスマゾームの重要な膜蛋白で、天疱瘡では自己抗体がデスマグレインの接着機能を阻害するため水疱が形成される

#### 2) 臨床症状

- 天疱瘡は、臨床型から尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡に大別される(表1)。間擦部を中心に乳頭状隆起性局面を伴う増殖性天疱瘡は、尋常性天疱瘡の亜型であり、蝶形紅斑様の紅斑を伴う紅斑性天疱瘡は落葉状天疱瘡の亜型である。また、近年疾患概念が明らかにされたリンパ球系の腫瘍を伴い発症する腫瘍随伴性天疱瘡がある。
- 尋常性天疱瘡の臨床的特徴は、弛緩性水疱と難治性・疼痛性のびらんである。尋常性天疱瘡ではほぼ全例において、口腔粘膜にびらんを生じる。半数以上の症例において、粘膜のみならず皮膚にも広範囲に水疱、びらんを認める(図1)。臨床的に、粘膜が主に侵され皮膚に局限した水疱しか認められないものを粘膜優位型、粘膜のみならず皮膚にまで病変が認められるものを粘膜皮膚型と分類される。一方、落葉状天疱

表1 天疱瘡と標的抗原

病名	自己抗体	標的抗原蛋白
1. 尋常性天疱瘡 (粘膜優位型)	IgG	デスマグレイン3
2. 尋常性天疱瘡 (粘膜皮膚型)	IgG	デスマグレイン3 デスマグレイン1
3. 落葉状天疱瘡	IgG	デスマグレイン1
4. 腫瘍随伴性天疱瘡	IgG	デスマグレイン3 デスマグレイン1 プレクチン デスモブラキン I, II BPAG 1 エンボブラキン ペリブラキン 170 kD 抗原

瘡の臨床的特徴は、頭部、顔面、胸、背などのいわゆる脂漏部位に好発する鱗屑、痂皮を伴った紅斑と水疱、びらんである。尋常性天疱瘡と異なり口腔など粘膜病変をみることはない。腫瘍随伴性天疱瘡は、主にリンパ球系の腫瘍を伴い、口腔粘膜に重篤なびらん、潰瘍形成を認める。皮膚症状は多彩で、多形滲出性紅斑様皮疹を呈するものから、広範にわたる水疱、びらんを形成する例もある。

**アドバイス** 口腔粘膜のみに難治性のびらんを認めるときに、尋常性天疱瘡を鑑別診断に考える

### 3) 検査所見

- いずれの天疱瘡においても、患者皮膚を基質として用いた直接蛍光抗体法にて表皮細胞膜表面にIgGの沈着を(図2)、正常人皮膚を基質として用いた間接蛍光抗体法において表皮細胞膜表面に反応するIgGを認める。組換えDsg3およびDsg1を用いたELISA法において、粘膜優位型の尋常性天疱瘡は抗Dsg3 IgG自己抗体を、粘膜皮膚型の尋常性天疱瘡は抗Dsg3 IgGのみならず抗Dsg1 IgG自己抗体を、落葉状天疱瘡は抗Dsg1 IgG自己抗体を検出する。天疱瘡にて、これらの自己抗体の存在を証明することは診断上必須である。
- 腫瘍随伴性天疱瘡においては、ラット膀胱

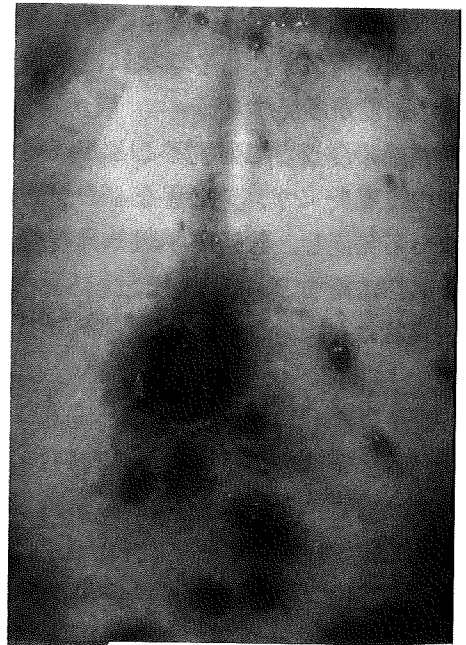


図1 尋常性天疱瘡の皮疹

弛緩性水疱は容易に水疱蓋が破れ、広範囲の難治性・疼痛性びらんを呈する

上皮を用いた間接蛍光抗体法において、細胞間に対するIgGを検出し、免疫沈殿法にて、250, 230, 210, 190 kDのバンドを検出する。また、表皮抽出物を用いた免疫ブロット法にて、210, 190 kD蛋白を高率に認めることができ、診断上有用である。

### 4) 病理所見

- 天疱瘡にみられる水疱では、表皮細胞間の接着が失われ、表皮内に裂隙形成を認める。尋常性天疱瘡では表皮下層の基底層直上に(図3a)、落葉状天疱瘡では表皮上層の顆粒層のレベルに裂隙形成が認められる(図3b)。好酸球の浸潤を伴うこともある。腫瘍随伴性天疱瘡では、病理所見も多彩であり、表皮内水疱形成のみならず、表皮細胞の壊死、苔癬様変化を伴うことがある。

## ■ どんな治療をするか

### 1) 治療のゴール

- 早期診断を心がけ、初期治療の重要性を認識する。本疾患の治療は皮膚科専門医によりなされるべきであり、一次医療機関において天疱瘡が疑われるか、あるいは診断さ

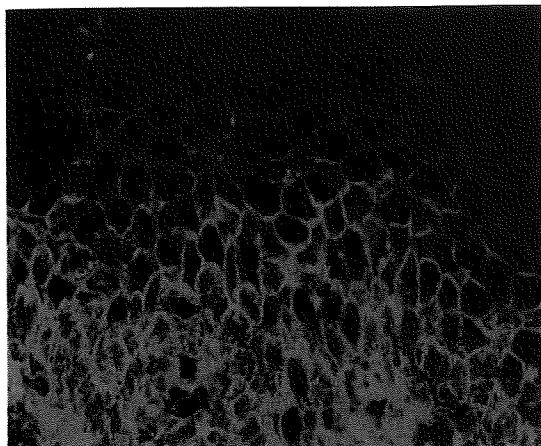


図2 尋常性天疱瘡の直接蛍光抗体法

表皮細胞間にIgGの沈着を認める。

れた場合は、速やかに二次、三次医療機関へ紹介し、加療すべきである。初期治療が不十分であるとステロイド減量中に再発を認めることがあるので、初期治療を十分に行うことが大切である。重症例においては、治療により水疱、びらんの出現が認められなくなるばかりでなく、ステロイド漸減後、少量のステロイド(プレドニゾン 10 mg/日以下)による治療のみで寛解が維持されることが必要である。

## 2) 初期治療

- 一般的には、プレドニゾン0.5~1.0 mg/kg/日で開始し、皮疹の新生が止まったことを確認後1週間程度して減量を開始する。2週間で初期投与量の約10%の割合で減量し、初期投与量の50%以下、あるいは20 mg/日以下ではさらに慎重に行う。間接蛍光抗体法、ELISA法による血中抗体価チェックも疾患活動性をモニタリングするうえで大切であり、定期的に行うことが望ましい。ステロイド内服開始前に糖尿病、高血圧、消化管潰瘍、感染症などの合併症の検索を十分に行う必要がある

**アドバイス** 消化管潰瘍の有無を確認するまではみだりにステロイド内服療法を開始すべきでない

- 重症例においては免疫抑制剤の併用療法を考える。アザチオプリン(2~3 mg/kg/日)を初期より投与する。シクロスポリンは、

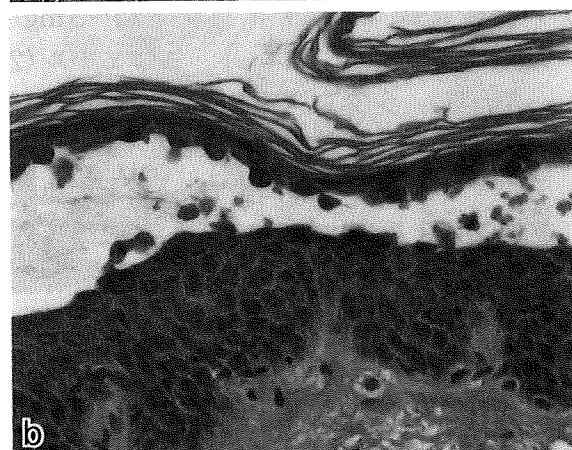


図3 病理組織学的所見

a 尋常性天疱瘡, b. 落葉状天疱瘡

3~5 mg/kg/日で投与開始し、血中濃度をチェックしながら、皮疹の新生が止まればステロイドを先に減量するのがよい

**アドバイス** 肝臓、腎臓障害、骨髄抑制作用、感染症に十分注意する。

- 水疱、びらんの湿潤面には抗生物質含有軟膏、ステロイド軟膏を塗布する。強力なステロイド外用剤は、落葉状天疱瘡の軽症例に有効なことがある。口腔内のびらん、潰瘍には口腔粘膜用ステロイド含有軟膏、噴霧剤などが使われる。口腔カンジダ症を併発した際には、抗カンジダ薬(ファンギゾン®・シロップ)を使用する

## ● 処方例

- |                |                    |
|----------------|--------------------|
| ①プレドニゾン®(5 mg) | 12錠, 分3(6, 3, 3)内服 |
| イムラン®(50 mg)   | 2錠, 分2内服           |

- ②プレドニゾン®(5 mg) 12錠, 分3(6, 3, 3)内服  
ネオール®(25 mg) 10錠, 分2内服
- ③リンデロン®(0.5 mg) 8錠, 分3(4, 2, 2)内服

### 3) 治療に反応しないとき

- ステロイド内服が無効な場合や減量できない場合には, アザチオプリン(2~3 mg/kg/日), ミコフェノレート・モフェチル(2~3 g/日), シクロスポリン(3~5 mg/kg/日), ミゾリピン(1~3 mg/日), シクロホスファミド(1~2 mg/kg/日), などの免疫抑制剤の併用療法を考える. いずれの免疫抑制剤においても, 肝臓, 腎臓障害, 骨髄抑制作用, 感染症に注意する.
- 血漿交換療法(週2回, 2~3ヵ月)が可能である施設では, 積極的に導入を考慮すべきであり, ステロイドの減量を速やかに行うことが可能である. また重症例においても即効性のある治療法である.
- ステロイドパルス療法(メチルプレドニゾン1 g/日, 3日間)は, 重症例において有用性が報告されている.

### 4) ひと味違う治療

- ステロイド内服などの通常の治療法に反応しない場合, ヲグロブリン大量静注療法(400 mg/kg/日を5日間連続投与)がある. 他の治療法が全般的な免疫抑制を伴うのに対し, 唯一伴わない治療法である.
- 抗CD20抗体(リツキサン®)療法などの生物学的製剤の有用性が海外において報告されている

### 5) 生活指導の要点

- 医師との信頼関係を築く.
- 天疱瘡の疾患の特性を正しく理解させる.
- 過度の疲労を避ける.
- 感染症に対して予防や知識の確認を行う.  
(天谷雅行)

## 2. 類天疱瘡

### A. 水疱性類天疱瘡

#### ■どんな疾患か

##### 1) 概念

- 抗表皮基底膜部抗体によって表皮下水疱を生じる自己免疫疾患.
- 最も頻度の高い自己免疫性水疱症で, 近年の高齢化に伴い急速に増加している. 70~90歳の高齢者に多く, まれに小児例もある. 性差はない.
- 蛍光抗体法によりIgG抗表皮基底膜部抗体が検出される. この自己抗体はヘミデスマソーム構成蛋白であるBP230とBP180の2種の抗原と反応する.
- 抗BP180抗体はBP180のNC16a部位(細胞外で基底細胞の下面細胞膜に最も近い部位)に反応する(図1).

#### ×ヘミデスマソーム

ヘミデスマソームでは, 細胞内にケラチンフィラメントが結合する接着板があり, その下部に透明層, さらにその下部に電子密度の高い基板が存在し, 下方から係留線維が結合する(図1). 接着板蛋白としてBP230とプレクチンがあり, 膜通過型蛋白としてBP180と $\alpha\beta 4$ インテグリンがある. 透明層にはラミニン332(ラミニン5とも呼ばれる)があり, 係留線維の主成分は290 kD VII型コラーゲンである

##### 2) 臨床症状

- 全身に痒疹を伴う浮腫性紅斑と多数の大型緊満性水疱を生じる(図2). ニコルスキー現象陰性. とくに口腔内びらん性病変をみる.

##### 3) 検査所見

- 血液学的検査: 血中好酸球の上昇
- 蛍光抗体直接法: 病変皮膚表皮基底膜部へのIgGおよびC3の沈着.
- 蛍光抗体間接法: 血中IgG抗表皮基底膜部自己抗体を検出(図3). 1 M食塩水剥離皮



膚，中枢神経，その他臓器に病変を起こす。

- 皮膚病変は学童前期から学童期に出現する顔面の血管線維腫，隆起革様皮，爪囲線維腫 (Koenen 腫瘍)，小児早期に出現し診断価値がある葉状白斑，白毛，懸垂状線維腫など。
- 中枢神経系では小児早期よりてんかん発作を起こし，精神発達遅滞，知能障害をきたすことが多い。ときに脳腫瘍の発生をみる。
- 小児早期に不整脈などで心臓横紋筋腫が発見されることがある。
- 学童期から中年時に後腹膜の血管筋脂肪腫に気づかれることもある。無症候性のことも多い。
- 1998年 Annapolis で Consensus Conference が開かれ診断基準が承認されている (表1)。

### 3) 検査所見

- 大脳皮質や側脳室に硬化巣やグリア結節を CT や MRI で確認。眼底検査で過誤腫や色素異常をみることもある。
- 乳幼児では心エコーで心臓腫瘍 (横紋筋腫) を，思春期以降は CT など腎血管筋脂肪腫をみることもある。

## ■どんな治療をするか

### 1) 治療の目標

- 難病の一つであり，対症療法により QOL の維持を図る。てんかんのコントロール，腫瘍性病変の外科的切除，血管線維腫の対策が基本である。いずれも各専門領域での対応が必要である。

### 2) 治療の要点

- 顔面の血管線維腫には削皮術，電気凝固術，冷凍凝固術，レーザー焼灼法などを行う。
- てんかんには薬物療法，各種腫瘍はその程度や時期を十分考えながら外科的に切除する。

### 3) 生活指導の要点

- 施設で治療，生活する患者から，学校教育に適応できる患者まで幅広い臨床症状を呈するが，てんかんの重症度，精神発達遅滞の程度が患者の QOL を大きく左右する。家庭生活，学校への通学可能な場合にはその支援体制の構築が重要である。

(大塚藤男)

## 2. レックリングハウゼン病 (von Recklinghausen 病， 神経線維腫症 1 型 (NF1))

### ■どんな疾患か

#### 1) 概念

- 神経線維腫症 1 型で，メラノサイトやシュワン細胞などに異常をきたして皮膚，神経系，目，骨などに多種病変が年齢とともに出現して多彩な病像を形成する。母斑症の代表的疾患であり，神経皮膚症候群に属する。本邦患者数は約 40,000 人，出生 3,000 人に 1 人の頻度である。常染色体優性の遺伝性疾患であるが，患者の半数は孤発例で突然変異率が高い。原因遺伝子 (17 番染色体にある *NF1* 遺伝子) が同定されている。変異のホットスポットはなく，臨床症状と変異の種類，部位との関連もはっきりしない。

#### 2) 臨床症状

##### a) 診断基準

- 皮膚症状を中心に，中枢神経症状，脊柱・骨症状，眼症状などが出現する。NIH Consensus Symposium の診断基準を基にした診断基準と本症の重症度を加味した公費補助給付認定調査表を示す (図 1)。

##### b) 皮膚症状

- 色素性病変と神経線維腫性病変が中心で，ほかに血管収縮異常により生じる貧血母斑や乳幼児顔面に多発し，自然消退する若年性黄色肉芽腫がある。色素性病変は一般に

神経線維腫症 (I 型) 臨床調査個人票

(1. 新規)

ふりがな													
氏名						性別	1 男 2 女	生年月日	1 明治 2 大正 3 昭和 4 平成	年	月	日生 (満 歳)	
住所	郵便番号					電話 ( )			出生都道府県	発病時在住都道府県			
発病年月	1 昭和 2 平成	年月(満 歳)			初診年月日	1 昭和 2 平成	年月日			保険種別	1 政 4 共	2 組 5 国	3 船 6 老
身体障害者 手帳	1 あり(等級____級) 2 なし		介護認定		1 要介護(要介護度____) 2. 要支援 3 なし								
生活状況	社会活動 (1 就労 2 就学 3 家事労働 4 在宅療養 5 入院 6 入所 7 その他(____)) 日常生活 (1 正常 2 やや不自由であるか独力で可能 3 制限があり部分介助 4 全面介助)												
家族歴	1. あり 2 なし 3. 不明 ありの場合(続柄)			受診状況 (最近6か月)		1 主に入院 2. 入院と通院半々 3 主に通院(____/月) 4 往診あり 5. 入院なし 6 その他(____)							
発症と経過(具体的に記述)												[WISH 入力不要]	
最近の経過	1 軽快 2. 不変 3 徐々に悪化 4 急速に悪化 5. 不明												
臨床症状													
(1) 主要症状													
① カフェ・オ・レ斑(6個以上)	1 あり	2 なし	3 不明										
② 小レックリングハウゼン斑	1 あり	2 なし	3 不明										
③ 皮膚の神経線維腫	1 あり	2 なし	3. 不明										
④ ひまん性神経線維腫	1 あり	2 なし	3 不明										
(2) その他の症状													
① 骨病変	1 あり	2 なし	3 不明										
脊柱・胸郭の変形	1 あり	2 なし	3 不明										
頭蓋骨・顔面骨の骨欠損	1 あり	2 なし	3 不明										
その他	1 あり( )		2 なし	3 不明									
② 眼病変													
虹彩小結節	1 あり	2 なし	3 不明										
視神経膠腫	1 あり	2 なし	3 不明										
③ その他	1 あり( )		2 なし	3 不明									
重症度(DNB分類)													
												該当するものに ○をつけること	
① 皮膚症状	D1	色素斑と少数の神経線維腫が存在する											
	D2	色素斑と比較的多数の神経線維腫が存在する											
	D3	顔面を含めて極めて多数の神経線維腫が存在する											
	D4	機能障害又は悪性末梢神経鞘腫瘍の併発あり											
	D4a	ひまん性神経線維腫などによる機能障害又は著しい身体的苦痛あり											
D4b	悪性末梢神経鞘腫瘍の併発あり												
② 神経症状	N0	神経症状なし											
	N1	麻痺、痛み等の神経症状や神経系に異常所見がある											
	N2	高度あるいは進行性の神経症状や異常所見あり											
	N2a	高度の学習能力低下あり											
N2b	進行性や多発性の中枢神経系腫瘍が存在する												
③ 骨症状	B0	骨症状なし											
	B1	軽度の脊柱変形ないし四肢骨変形あり											
	B2	中程度の non-dystrophic type の脊柱変形あり											
	B3	高度の骨病変あり [四肢骨変形, 骨折, 偽関節, dystrophic type の脊柱変形(側弯あるいは後弯), 頭蓋骨欠損又は顔面骨欠損]											
重症度分類													
												該当するものに ○をつけること	
Stage 1	D1 であって, N0 かつ B0, 又は B1 であるもの		日常・社会生活活動にほとんど問題がない										
Stage 2	D1 又は D2 であって N2, 及び B3 を含まないもの		日常・社会生活活動に問題があるが軽度										
Stage 3	D3 であって N0 かつ B0 であるもの		日常生活に問題はないが, 社会生活上の問題が大きい										
Stage 4	D3 であって N1 又は B1, B2 のいずれかを含むもの(ただし stage 5 に含まれるものを除く)		日常生活に軽度の問題があり, 社会生活上の問題が大きい										
Stage 5	D4, N2, B3 のいずれかを含むもの		身体的異常が高度で, 日常生活の支障が大きい										
治療													
(1) 手術	1 あり(対象部位)											2 なし	
(1) その他	1 あり( )											2 なし	
医療上の問題点													
[WISH 入力不要]													
医療機関名													
医療機関所在地													
電話番号 ( )													
医師の氏名													
[印] 記載年月日 平成 年 月 日													

臨床個人調査表の診断基準と重症度基準

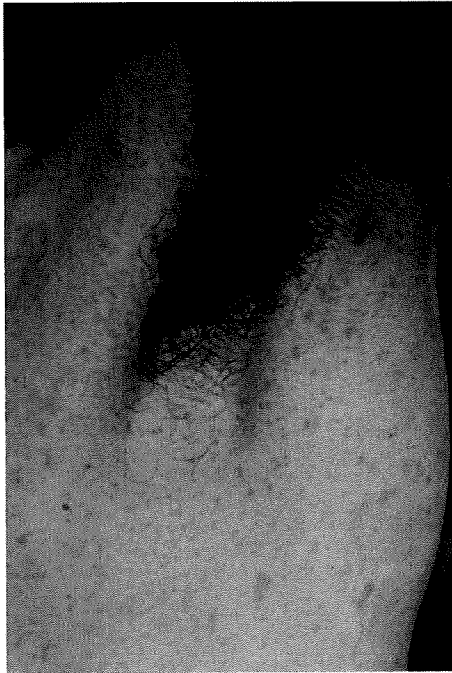


図2 小レックリングハウゼン斑

そばかす様の小さい褐色斑

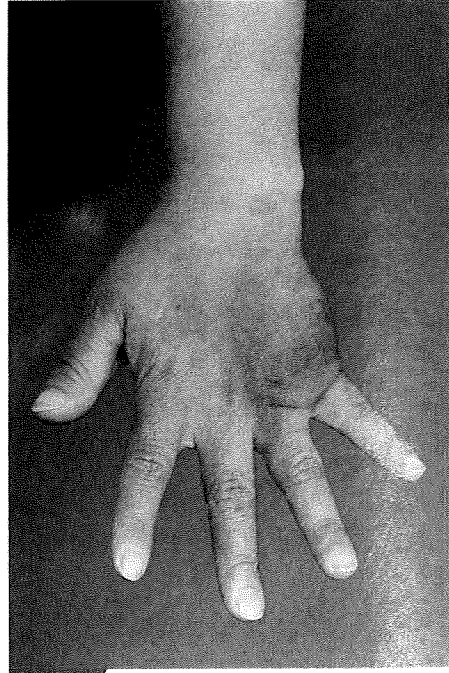


図3 びまん性神経線維腫

びまん性に隆起し、やや下垂する神経線維腫

出生時ないし乳幼児期から出現するカフェオレ斑と雀卵斑(そばかす)様の小さい褐色斑の小レックリングハウゼン斑である。神経線維腫は軟らかい隆起性病変で、ほとんどの患者にみられ、思春期以降に出現し、徐々に増加する。圧痛、放散痛のある皮下の叢状神経線維腫やびまん性に隆起しときに弁状に下垂するびまん性神経線維腫もある。

#### c) 中枢神経症状

● 腫瘍性病変、脳波異常、軽度の知能障害、けいれん発作などがある。頻度は高くないが、聴神経腫瘍、髄膜腫、脳実質内腫瘍などの脳脊髄腫瘍は患者の生命的、社会生活的予後に重大な影響を及ぼす。

#### d) 脊柱・骨異常

● 思春期以降、患者の約20%に側弯、後弯などの脊柱変形が出現する。四肢骨の変形や骨折、頭蓋骨・顔面骨の骨欠損も起こることがある。

#### e) 眼症状

● 虹彩輪上の虹彩結節(Lisch nodule)が主病変で、乳幼児期から出現、思春期以降急速に増数する。一般に機能障害は起こらな

い。ときに視神経系膠腫を生ずるが、多くは無症状のまま潜伏し、生命的予後も良い。

#### f) 悪性化

● 患者の約3%に悪性末梢神経鞘腫瘍を生ずる。平均悪性化年齢は約33歳である。

### 3) 診断

● 遺伝子診断は可能であるが、巨大遺伝子の全領域を検索する必要性、変異の検出率などの問題がある。臨床症状により診断する(診断基準) カフェオレ斑と神経線維腫が出現していれば診断は確実である。神経線維腫出現以前の乳幼児期には色素斑を中心に診断するが、家族に同症があれば診断は比較的容易。色素斑のみのときは、6個以上のカフェオレ斑や腋窩や陰股部の多発性の小レックリングハウゼン斑が診断の参考となる。多くの虹彩結節は乳幼児期に出現するので幼小児期にこれを確認すれば診断上意義がある。

### 4) 検査所見

● 虹彩結節は乳幼児期から出現し、細隙灯顕微鏡検査により確認できる。

## ■どんな治療をするか

### 1) 治療のゴール

- 根治的治療法はない。各種対症療法が工夫されているので患者のQOLの維持に努める。
- 皮膚の神経線維腫：外科的に切除する。小さければ炭酸ガスレーザーによる焼灼切除もよい。びまん性神経線維腫は出血しやすいので注意する。
- 脊柱変形や四肢骨変形：高度であれば脊柱固定術や血管柄付骨移植術など整形外科的手術が必要。
- 脳脊髄腫瘍の合併：脳神経外科的切除が必要。

### 2) 生活指導の要点

- 患者の多くが皮膚神経線維腫を整容上の問題であると意識し、しばしば重大と考えている。社会生活を送るうえでの支援体制、特に外観上の問題から差別、被差別意識に陥らないよう注意する

(大塚藤男)

## 3. 神経皮膚黒色症

### ■どんな疾患か

#### 1) 概念

- 皮膚および中枢神経系においてメラノサイトの異常増殖が合併した病態。ただし、皮膚および中枢神経系の両者に悪性黒色腫がみられる場合を除く。

#### 2) 臨床症状

- 皮膚病変は、巨大色素性母斑か無数の色素性母斑であることが多い。中枢神経系においては、脳軟膜のメラノサイトの異常増殖の結果、頭痛、けいれんなどの脳圧亢進症状や水頭症などを発症する。患者の大部分は、2歳までに中枢神経症状を生じるが、



図1 神経皮膚黒色症

出生時よりの巨大な黒褐色斑。

(和歌山医大、上出康二原図)

10歳以降に神経症状が出現する場合もある。脳軟膜の悪性黒色腫が半数以上の症例で確認されている。皮膚病変の悪性化は、2~13%に認められる。

#### 3) 検査所見

- 頭部CTやMRIで、脳室の拡大や脳軟膜の肥厚を証明できる場合が多い。髄液検査で、脳圧の亢進や増数したメラノサイトがみられる場合もある。脳波検査で種々の異常が検出される。

#### 4) 組織所見

- 皮膚の巨大色素性母斑の組織像は、通常の先天性色素性母斑と同様である。皮膚病変の一部に悪性所見がみられる場合は、中枢神経系の病変が良性のメラノサイトの増殖であることが診断の条件となる

#### 5) 鑑別診断

- 中枢神経系に病変を伴わない通常の巨大色素性母斑や多発した先天性色素性母斑が鑑別の対象となる。巨大色素性母斑の一部が

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業  
稀少難治性皮膚疾患克服のための生体試料の収集に関する研究  
研究成果の刊行物・別冊

発行 平成22年3月30日

発行所 稀少難治性皮膚疾患克服のための生体試料の収集に関する  
研究班事務局

山口大学大学院医学系研究科皮膚科学分野

〒755-8505 山口県宇部市南小串1丁目1番1号

TEL: 0836-22-2270 FAX: 0836-22-2270

