

201024031A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

神経皮膚症候群に関する調査研究

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 大塚 藤 男

平成23（2011）年3月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

神経皮膚症候群に関する調査研究

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 大塚 藤 男

平成23（2011）年3月

目次

I. 総括研究報告

神経皮膚症候群に関する調査研究

大塚藤男…………… 1

II. 分担研究報告

1. 神経線維腫症 1 (NF1) 患者疫学像の変化 (1998-2008)

縣 俊彦…………… 27

2. 定点モニタリング研究 (NF1 の場合)

– 多変量解析による検討 –

縣 俊彦…………… 33

3. NF1 定点モニタリングの調査票作成の経過

– 班員意見の聴取と進捗状況 –

縣 俊彦…………… 41

4. 神経線維腫および悪性末梢神経鞘腫瘍における

カテプシン K の発現に関する研究

師井洋一…………… 53

5. メラノサイトの転写因子を介した細胞内シグナルと

カフェオレ斑発症機序について

古村南夫…………… 55

6. 融合プロテオミクスによる神経系細胞分化に関わる

NF1 腫瘍抑制遺伝子関連タンパク質の解析

荒木令江…………… 59

7. NF1 遺伝子産物の細胞内シグナル解析と腫瘍形成機序の研究

佐谷秀行…………… 65

8. 神経線維腫症 1 患者に合併した

GIST (Gastrointestinal Stromal Tumor) の 3 例

中川秀己…………… 69

9. 骨形成異常を伴ったびまん性神経線維腫について

吉田雄一…………… 73

10. 神経線維腫症 1 型の瀰漫性神経線維腫に対する対応 倉持 朗	75
11. 悪性末梢神経鞘腫瘍の適切な治療方針 および治療法の開発、改良に関する研究 大塚藤男	87
12. レックリングハウゼン病患者皮膚病変に対する ナローバンド UVB 照射の有用性に関する研究 中山樹一郎・森 竜樹・今福信一	91
13. 顔面および眼窩びまん性神経線維腫に対して 摘出と広背筋皮弁による再建を行った 1 例 齋藤 清	93
14. 神経皮膚症候群に関する調査研究 坂根正孝	95
15. 神経皮膚症候群に関する研究 大西五三男	97
16. 結節性硬化症における神経系分化異常の細胞学的解析 大野耕策	103
17. 結節性硬化症とその分子機構に関する研究 水口 雅	105
18. 結節性硬化症の顔面血管線維腫の治療の現状 片山一郎	109
19. 神経皮膚症候群に関する調査研究 樋野興夫	113
20. 結節性硬化症の麻酔経験 倉持 朗	115
21. 髄膜腫の網羅的 DNA メチル化解析 齋藤 清・岸田悠吾・夏目敦至・近藤 豊	119

22. 若年発症神経線維腫症 2 型における COX-2 阻害薬の腫瘍抑制効果に関する研究 松尾宗明	123
23. 神経線維腫症 II 型症例の方針決定までのプロセスに関する研究 原 晃	127
24. 1. 色素性乾皮症の皮膚症状の診断と診療の 標準化のためのアンケート調査 2. XP-A 細胞のアミノグリコシド系薬剤による XPA 蛋白発現と機能回復への試み 錦織千佳子	129
25. 神経皮膚症候群に関する研究 森脇真一	133
26. 神経皮膚症候群に関する調査研究 色素性乾皮症の神経障害に関する臨床神経病理学的研究 林 雅晴	137
27. A 群色素性乾皮症における神経障害の臨床像に関する研究 菊田典生	139
28. 「色素性乾皮症やコケイン症候群における ヌクレオチド除去修復、転写の異常」に関する研究 田中亀代次	141
29. 色素性乾皮症の診断に向けた分子細胞生物学的検討 菅澤 薫	147
Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表	149

神経皮膚症候群に関する調査研究班

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研究代表者	大塚 藤男	筑波大学大学院人間総合科学研究科皮膚病態医学分野	教 授
研究分担者	中山樹一郎	福岡大学医学部皮膚科	教 授
	佐谷 秀行	慶應義塾大学医学部先端医科学研究所遺伝子制御研究部門	教 授
	倉持 朗	埼玉医科大学医学部皮膚科	教 授
	中川 秀己	東京慈恵会医科大学皮膚科	教 授
	川内 康弘	筑波大学大学院人間総合科学研究科皮膚病態医学分野	准 教 授
	大西五三男	東京大学医学部附属病院整形外科・脊椎外科	講 師
	齋藤 清	福島県立医科大学医学部脳神経外科	教 授
	古村 南夫	島根大学医学部皮膚科	准 教 授
	吉田 雄一	鳥取大学医学部皮膚科	准 教 授
	樋野 興夫	順天堂大学医学部病理・腫瘍学	教 授
	片山 一朗	大阪大学大学院医学系研究科皮膚科	教 授
	大野 耕策	鳥取大学医学部脳神経小児科	教 授
	水口 雅	東京大学大学院医学系研究科発達医科学	教 授
	縣 俊彦	東京慈恵会医科大学環境保健医学	准 教 授
	錦織千佳子	神戸大学大学院医学研究科皮膚科	教 授
	森脇 真一	大阪医科大学皮膚科	准 教 授
	林 雅晴	東京都神経科学総合研究所臨床神経病理	副参事研究員
	荻田 典生	神戸大学大学院医学研究科神経内科	准 教 授
田中亀代次	大阪大学大学院生命機能研究科ヒト細胞生物学グループ	教 授	
菅澤 薫	神戸大学バイオシグナル研究センター	教 授	
研究協力者	原 晃	筑波大学大学院人間総合科学研究科聴覚平衡機能制御医学分野	教 授
	坂根 正孝	筑波大学大学院人間総合科学研究科運動器系制御医学分野	准 教 授
	大原 國章	虎の門病院皮膚科	部 長
	師井 洋一	九州大学大学院医学研究院皮膚科	准 教 授
	夏目 敦至	名古屋大学大学院医学系研究科脳神経外科	准 教 授
	荒木 令江	熊本大学大学院医学薬学研究部腫瘍医学	准 教 授
松尾 宗明	佐賀大学医学部医学科小児科	准 教 授	
事務局	中村 泰大	筑波大学大学院人間総合科学研究科皮膚病態医学分野 〒305-8575 茨城県つくば市天王台1-1-1 TEL 029-853-3128 FAX 029-853-3217 e-mail ynakamura3@md.tsukuba.ac.jp	講 師
経理事務担当者	菅谷 哲宏	筑波大学医学系支援室外部資金会計係 TEL 029-853-3033 FAX 029-853-6309 e-mail sugaya.tetsuhiro.ge@un.tsukuba.ac.jp	係 長

I. 總括研究報告

神経皮膚症候群に関する調査研究

主任研究者 大塚藤男 筑波大学大学院人間総合科学研究科（医学）
皮膚病態医学 教授

研究要旨

本研究班では、昨年度に引き続き、神経線維腫症 1 (NF1)、神経線維腫症 2 (NF2) 結節性硬化症 (TS)、色素性乾皮症 (XP) の 4 疾患を主要対象疾患として調査研究を行った。臨床研究として、これらの疾患の病態の解明、新規診断法、治療法の開発を行い、基礎研究として分子レベルでの病態解明、根治的分子治療法の開発、疫学調査を行い 4 疾患の実態把握を行った。さらに本年度は、3 年間の最終年度として 4 疾患の治療指針・生活指導指針を策定した。これにより、患者や家族の生活上の疾患に対する対処法および神経皮膚症候群を専門としない医師・医療関係者の神経皮膚症候群の多彩な病態に対する基本的治療法が示され、神経皮膚症候群の標準的マネジメントの普及に寄与するものと期待される。

A. 研究目的

1990 年代に神経線維腫症 1 (NF1)、神経線維腫症 2 (NF2)、結節性硬化症 (TS)、色素性乾皮症 (XP) 各亜群の原因遺伝子がクローニングされ、それぞれの遺伝子の生化学的機能に関する研究は飛躍的に進み、各疾患の病態に対する理解も格段に進歩している。しかしながら、まだ各疾患の病態が明らかにされたとはいえず、特に治療は対症療法のレベルにとどまっており、根本的治療法の開発にはほど遠い状況で、患者ならびに家族の新治療法の開発に対する要望や社会的要請も強い。本調査研究の目的は、各対象疾患の疫学、病態を明らかにし、新しい疾患診断法、治療法を開発することを目的とする。

B. 研究方法

1 基礎的研究（新しい治療法の開発に関連する病態研究）

レンチウイルス miR RNAi と培養ヒトメラノサイトをを用いて、安定的な NF1 ノックダウン細胞モデルを構築し、RAS 以外で重要な cAMP シグナルに関連し、ユビキタスな転写因子を介した細胞内シグナルとメラノサイト増殖制御機構のつながりを解析

した。

神経線維腫の組織における上皮間葉転換 (epithelial mesenchymal transition: EMT) 誘導転写因子の発現を調べ、神経線維腫と上皮間葉転換 (EMT) の関連について検討を行った。その所見に基づいて、EMT 阻害剤のスクリーニングを行った。

mTORC1 制能を著しく低下する G1556S 型変異体 (以下 GSM) あるいは野性型 tuberin を発現する Tsc2 欠損腎腫瘍細胞株 (以下 WT)、コントロールとして β -gal (以下 LZ) を発現する細胞株を用いて、Rho、Rac の細胞内局在、活性化状態と mTOR との関連について調べた。

Fln リン酸化酵素とそれによるリン酸化部位を特定し、Fln のリン酸化機構および、Fln を介した mTOR から AMPK へのフィードバック的経路の解明に研究を進めた。

緑色蛍光蛋白質の N 末と C 末断片 (mKG_N、mKG_C) に PCR 法を用いそれぞれヒト TSC1 と TSC2 全長 cDNA を結合し、融合蛋白質発現ベクターを構築した (pmKG_N-TSC1、pmKG_C-TSC2)。また、site-directed mutagenesis 法により TSC2 遺伝子内に R611Q と R905Q 変異を導入した。ラット副腎褐色細胞腫株 PC12 細胞にリポフェク

ション法によりベクターを一過性に導入後、蛍光顕微鏡下で蛍光を観察、画像を取得した。また、取得画像から蛍光量を算出した。

Tsc1^{+/-} および Tsc2^{+/-} マウスを東京都精神医学総合研究所（精神研）で繁殖し、離乳後1週間以上経ってから General condition、Open field test、Pole test、Rotarod test、Social interaction test、Food exploring test、Light/dark box test などの実験を行った。実験は動物実験等の実施に関する基本指針に従い、精神研において承認を受けて行った。

XP-A5 剖検例（19～26歳）と対照4例（9～74歳）の脳基底核・中脳の連続切片において、dopamine receptor 2 と投射神経細胞のマーカーである calcineurin の表出を免疫組織化学的に検討した。XP-D 患者（13歳）、XP-A 患者（7歳、18歳、20歳）の髄液において、GCMS を用いてドーパミン・セロトニンの主たる代謝物 homovanillic acid (HVA)・5-hydroxyindole acetic acid (5-HIAA) ならびにアミノ酸を定量した。

XPA、XPD、XPE、XPF、CSB の生化学的、分子生物学的機能解析を行った。未知の UVs/A 遺伝子について、微小核導入法や CGH array 法を用い原因遺伝子のクローニングを行った。

紫外線損傷 DNA 結合タンパク質複合体 (UV-DDB) のサブユニットで、XP-E 群の原因遺伝子産物である DDB2 タンパク質の種々の変異体を過剰発現するヒト形質転換培養細胞株を作成した。これらの細胞株に紫外線 (UVC) を照射し、コロニー形成法による生存率測定、および DNA 損傷特異的抗体を用いた ELISA 法による損傷修復速度の測定を行った。一方、バキュロウイルス・ベクターを用いて FLAG タグを融合した DDB1 タンパク質と上記の変異 DDB2 を昆虫細胞内で共発現し、組換え UV-DDB 複合体を精製した。これを別に精製した CUL4A-ROC1 複合体と混ぜてユビキチンリガーゼ複合体を再構成し、XPC や DDB2 のユビキチン化に対する変異の影響を *in vitro* で解析した。

read through を利用した XPA 群の治療への試み：ゲンタマイシンは non-sense mediated decay を抑制し、ノンセンス変異の部位を read through することが知られている。そこで、XPA 線維芽細胞 (YKMT: IVN3G → C) にゲンタマイシンを処理して XPA 蛋白の発現が回復するかをみた。XP12RO (SV) (c.619, T; R207X) を用いて同様にゲンタマイシン 6 日間処理後紫外線照射を行ない、コロニー形成率を指標に紫外線致死感受性をみた。

2. 臨床研究（既存の治療法の改良による各疾患への応用等の研究）

患者本人あるいは小児の場合は両親のいずれかに文書で同意を得て、計 11 名の患者に 1 回 0.2～0.5J/cm² の NB-UVB を 1～2 週に 1 回全身に照射した。眼にはゴーグルなどの紫外線防御を行った。外来受診時毎に皮膚病変、とくに観察部位のカフェ・オ・レ斑あるいは小 R 斑、さらには全身の肌質の色調変化を観察した。また R 病患者あるいはその親に本照射の効果等に関するアンケート調査を行った。

最近 5 年間に 5 人の GIST 合併 NF1 患者を経験し、うち 3 人は当院にて摘出術を受けた。その臨床症状、病理・免疫組織化学、遺伝子 (c-KIT、PDGFRA) 変異について検討した。また、合併頻度についても概算した。

骨形成異常を伴ったびまん性神経線維腫の 2 例を経験したので、治療上の問題点を含めて報告した。2002 年から 2010 年の間に大阪大学皮膚科を受診し、フォロー、加療されている結節性硬化症の患者 151 人に対して、顔面の血管線維種 (AF) を AF なし、軽度、中等度、重度の 4 段階に分類し、精神発達遅滞の程度と AF の重症度との関係をみた。全身麻酔による外科的手術、局所麻酔による外科的手術、局所外用麻酔によるレーザー治療、麻酔のいらぬ液体窒素療法および無治療群にわけ複数治療経験者は主たる治療方法を選んだ。

2000 年 4 月から 2010 年 3 月までに当院を受診した一側性 VS 症例 59 例、並びに、1988 年 4 月から 2010 年 3 月までに受診した NF2 症例 11 例について、治療方針決定までのプロセスを retrospective に比較検討した。

筑波大学整形外科で脊椎、脊髄手術を行った神経皮膚症候群の患者を後ろ向き調査した。

11 例の皮膚の NF、11 例のびまん性 NF、18 例の蔓状 NF と 6 例の MPNST のパラフィン包埋標本を使って免疫組織化学染色を行った。抗体は抗カテプシン K 抗体、抗 Ki-67 抗体を使用した。

18 歳以下発症の NF2 患者 2 名についてメロキシカムの長期投与を行い、聴力を含めた臨床症状の推移と MRI 上の腫瘍の大きさの経過について検討した。

3. 疫学調査研究

厚生労働省と神経皮膚症候群に関する研究班の協力の下、毎年患者臨床個人票調査を行っているが、

そのうち、当初（1998年後半と1999年）の把握対象患者（重複チェック後336名）と最近（2008年）の把握患者713名について調査を行い比較検討した。調査項目は、性、生年月日、年齢、居住地などの個人属性の他、推定発症年月日、初診年月日、診断年月日、受療状況、家族歴の有無・種類、日常生活の状況、疾患の経過、臨床症状の有無および程度（カフェ・オ・レ斑、など）、重症度（皮膚、骨、中枢神経症状を複合的に考慮した5段階分類（1：軽症、5：重症）などである。調査票の記載内容様式に変更があるので、比較可能なもののみ検討した。

NF1（神経線維腫症1）の全国調査を実施した。自治医科大学（特定疾患の疫学に関する研究班全国調査担当所属）に研究計画書を提出し、倫理審査委員会の審査を受け承諾された。2006年初頭に一次調査を実施し、「患者あり」の返答施設に対し二次調査を実施した。そこで、班員および研究協力者が所属する施設・診療科をモニタリング施設（以下では班員施設）とした。そのモニタリング施設と、それ以外の施設との比較を行い、多変量解析も用いてその特性を明らかにした。

筑波大学附属病院病理科が所有する組織診断検索システムを用い1981年から2010年までに筑波大学附属病院で診断されたMPNST症例を検索した。おのおの症例で過去の診療録より主たる診療科、原発部位、受診時の腫瘍径、神経線維腫症1型（以下NF-1）合併の有無、治療歴、生存期間などについて集積し統計学的解析を加えた。

XPの現況把握：平成20年、21年に全国の皮膚科研修指定病院皮膚科研修指定病院609施設を対象に、色素性乾皮症患者の有無等についての一次調査を実施し、新たな患者の把握を行なった。調査対象は平成20年1月から12月、平成21年1月から12月に当該施設を受診したXP患者である。

診療ガイドライン作成のために必要な神経症状の対応を考案するため、平成21年度に行なった二次調査の解析を引き続き行なったが、神経内科医あるいは小児神経科の医師による詳細な神経学的検査の回答例が少なかったため、本院に通院するXP-A群の患者を対象に日常生活での機能障がい程度などについてアンケート調査を行なった。

（倫理面への配慮）

研究推進にあたっては人権保護・擁護、個人情報保護、動物愛護について十分留意し、個人情報保護法、疫学研究に関する倫理指針、ヒトゲノム・遺伝

子解析に関する倫理指針、ヘルシンキ宣言、世界医師会の各種宣言などに基づいて研究を行った。疫学調査研究にあたっては調査担当研究者の所属する施設等で研究計画の倫理審査を受けて承認を得るとともに個人情報保護に努め、人権擁護に充分配慮した。遺伝子解析研究や遺伝子診療などでは法規およびガイドラインに沿った十分なインフォームド・コンセントの取得や患者の遺伝子情報の保護などの対策をとって個人情報保護、人権擁護に万全を期した。また動物実験を用いての遺伝子治療、あるいは各種マウス等動物実験に際しては動物愛護の観点から必要動物数を最小限に限定し、さらに実験時の苦痛の軽減など必要な措置を行った。

C. 研究結果

<NF1, NF2, TS>

1. 基礎研究（分子レベルでの病因・病態の解明）

神経線維腫および悪性末梢神経鞘腫瘍におけるカテプシンKの発現

すべての正常神経、皮膚のNF、びまん性NFおよび蔓状NFではカテプシンKの発現を認めなかった。MPNSTでは、全例にこのエンドペプチダーゼの細胞質での高発現を認めた。一部では腫瘍辺縁部の間質（ストローマ）細胞にも高発現を認めた。Ki-67の発現はカテプシンKの発現に完全に相関した発現パターンを示した。以上の結果から、悪性化に伴い高発現するカテプシンKは、MPNSTと良性NFを鑑別するために有用なマーカーであり、悪性化の早期発見において強力な診断ツールとなる事が判明した。（師井）

メラノサイトの転写因子を介した細胞内シグナルとカフェオレ斑発症機序

メラニン色素を作るメラノサイトにおいてRasシグナルが関与しない細胞増殖シグナル伝達経路の一つとして、neurofibrominの減少がcAMP-PKAシグナルの活性低下を起し細胞増殖を引き起こすシグナリング経路を見出した。NF1ノックダウンメラノサイトでは、adenylate cyclaseを制御するneurofibrominの機能（non-Ras function）の低下によってcAMPシグナル活性が低下しPARsが発現誘導・活性化されTFE3/TFEB（Mit転写因子ファミリー）の発現が亢進し細胞増殖のシグナルとなる。PARsからTFE3/TFEBに至る経路はメラノサイトにおいて未解明であった。最近、培養メラノーマ細胞など腫瘍細胞、正常線維芽細胞において類似

したシグナル経路が細胞増殖作用を持つことが明らかにされている。今回、培養ヒトメラノサイトで、PARsの活性化により、転写因子 CUTL1 を介した TFE3/TFEB 発現が誘導されることが示唆された。更に、TFE3/TFEB は β -catenin の発現亢進を起こすことが近年明らかにされており下流で、Wnt シグナル関連遺伝子の発現ならびに細胞増殖につながると考えられる。メラノサイト特異的な細胞内因子によるメラニン産生・細胞増殖制御シグナルに加え、TFE3/TFEB や CUX1 などのユビキタスな転写因子を介する細胞増殖シグナルもカフェオレ斑発症に関与していることが明らかになった。(古村)

融合プロテオミクスによる神経系細胞分化に関わる NF1 腫瘍抑制遺伝子関連タンパク質の解析

RNA 干渉 (siRNA) 法を用いた NF1 発現抑制によって、神経系細胞内にて生じた表現形の細胞内責任シグナル分子群を、融合プロテオミクスを用いて検討し、NF1 発現抑制により、特異的に発現が変動する 38 種の蛋白質を確認した。中でも、NF1 欠損細胞では Translationally controlled tumor protein (TCTP) の発現が有意に上昇しており、特に、MPNST 細胞において、TCTP の発現が顕著であることから、TCTP が NF 病態において悪性の指標となる可能性を示唆した。また、TCTP の発現抑制によって、未分化細胞が正常な分化状態を形成し、細胞増殖が抑制された結果より、TCTP を中心とした分子活性化シグナルの治療ターゲットとしての可能性を提唱した。(荒木)

NF1 遺伝子産物の細胞内シグナル解析と腫瘍形成機序の研究

神経線維腫の組織における EMT 誘導転写因子 Zeb1 の発現を調べたところ、腫瘍構成細胞の大半が Zeb1 陽性であり、神経線維腫が間葉系性質を持った細胞によって構築されていることが分かった。さらに NF1 欠損シュワン細胞における EMT 誘導転写因子群 Slug、Snail、Twist、Zeb1、Zeb2 の発現を mRNA レベルで調べたところ、正常シュワン細胞 (HSC) と比べて NF1 欠損シュワン細胞では、Snail、Twist、Zeb1 が高発現していた。TNF- α と TGF- β を上皮系細胞に作用させることによって EMT 誘導転写因子の活性化が生じ、そのシグナルに依存して細胞集塊が形成される性質を指標として化合物のスクリーニングを行った。約 2000 種類の化合物をスクリーニングし、細胞毒性が生じない濃

度で EMT が抑制できたものが 22 種あった。(佐谷) 結節性硬化症における神経系分化異常の細胞学的解析

結節性硬化症では原因遺伝子 TSC1 または TSC2 のいずれかの遺伝子の 2 ヒット変異により、機能蛋白質が欠損し、下流の Rheb-mTOR シグナルの活性化を引き起こすことが分子病態と考えられている。今回、蛍光蛋白質発現系を用い、ハマルチンとツペリンの細胞内結合を生細胞で簡便に検出できる実験系の構築を行い、正常 TSC2 とミスセンス変異を導入した TSC2 遺伝子のハマルチン結合の違いを明確に検出することができた。また、変異 TSC2 (R611Q) の異常をプロテアソーム阻害剤により相補できたことは、蛋白質分解系の制御によりシグナル異常を防ぐことができる可能性を示唆した。(大野)

結節性硬化症とその分子機構に関する研究

結節性硬化症に合併する自閉症の治療を目指す translational research の基礎研究として、モデル動物における自閉症様行動異常の有無を調べた。Tsc1^{-/-} および Tsc2^{-/-} マウスの身体所見は野生型と同等であった。運動については、open field test においてオスの運動量がメスより高かったが、遺伝子型による差はなかった。Pole test、rotarod test の結果にも遺伝子型の差はなかった。自閉症様行動に関して、変異マウスは social interaction test において新奇マウスの探索時間が短く、立ち上がり行動が多く観察された。この差は両系統とも雌雄に分割して解析しても有意だった。この所見はヒト自閉症患者の症状に類似すると考えられた。(水口)

Tsc1/Tsc2 変異腎がんの腫瘍発生・腫瘍抑制の研究

Bhd 産物 (folliculin=Flcn) の機能はほとんどわかっていないが、本研究では Flcn がリン酸化蛋白質であることを見いだした。さらに、rapamycin によって Flcn のリン酸化が抑制されることを見出し、Tsc2-mTOR 経路との関連を一つの手がかりとして Flcn の機能解明を進め、Flcn の Ser62 と Ser302 のリン酸化が Tsc2-mTOR 経路によって制御されていることを明らかにした。(樋野)

髄膜腫の網羅的 DNA メチル化解析

髄膜腫は DNA プロモータ領域のメチル化状態により組織型と独立して subgroup を形成し、高メチル化群では高い再発率を示すことが明らかとなった。これらの結果より、複数遺伝子のメチル化状

態、及び LINE-1 メチル化レベルの評価が、再発リスクの予測マーカーとなりうると考えられた。(夏目)

XP-A 細胞のアミノグリコシド系薬剤による XPA 蛋白発現と機能回復への試み

XP-A 細胞 (IVN3G → C) にゲンタマイシンを 6 日間処理することにより、XPA 蛋白が回復した。XP12 (RO) SV 細胞を用いて、ゲンタシン 5 μ g、6 日処理後のコロニー形成法による紫外線致死感受性を見たところ、ゲンタシン処理群において生存率の回復がみられた。(錦織)

2. 臨床研究 (早期診断・新治療の開発)

悪性末梢神経鞘腫瘍の適切な治療方針および治療法の開発、改良

当院で経験した MPNST を集積、検討した。MPNST の発生数は 16 例で男性 5 例、女性 11 例であった。年齢は 22 歳～73 歳で平均年齢 49 歳であった。神経線維腫症 1 型合併例は 10 例で、非合併例は 6 例であった。発生部位は体表 7 例、後腹膜 4 例、縦隔 2 例、胸腔内 1 例、腹腔内 1 例、顎骨 1 例であった。MPNST 発生時の主たる診療科は皮膚科 3 例、形成外科 3 例、整形外科 3 例、呼吸器外科 3 例、歯科口腔外科 2 例、消化器外科 2 例で、単科での診療例が多かった。死亡例は 4 例で全例神経線維腫症 1 型合併例であった。特に体表以外の発生例で発見時に既に巨大化している例が多かった。MPNST は神経線維腫症 1 型の 1～13% に発生するとされており、その合併は決してまれではない。そのため、特に神経線維腫症 1 型患者においては深部神経領域の定期的な画像検査や複数の診療科による嚴重な follow up が望ましいと考えられた。(大塚)

神経線維腫症 1 型の瀰漫性神経線維腫に対する対応

diffuse NF は、NF1 の児で、多くは生来性に存在する巨大な色素斑部に 5 歳前後に生じ、次第に隆起・増大する神経線維腫で、懸垂状に垂れ下がる pachydermatocle や、下肢の高度な肥大を来す elephantiasis neuromatosa など、特徴的な臨床像を形成する原因となる。今回、diffuse NF の治療の原則、MRI、血管造影、超音波ドプラ法などの画像診断、CUSA、ハーモニックなど手術的工夫による腫瘍内出血の軽減、combination therapy について検討した。(倉持)

神経線維腫症に伴う頸椎側方不安定性に対する上位頸椎椎弓切除と頭蓋 - 胸椎固定術の検討

筑波大学整形外科で脊椎、脊髄手術を行った神経皮膚症候群の患者を後ろ向き調査した。神経皮膚症候群に上位頸椎不安定性が多いという報告は無いが、上位頸椎の癒合と関節周囲軟部組織の脆弱性により、C3/4 の側方不安定をきたしたと考えられた。神経皮膚症候群に頸椎奇形が加わると、アライメント異常が進行し、動的脊柱管狭窄による脊髄症をきたすことがあり、注意を要することが明らかとなった。(坂根)

結節性硬化症の顔面血管線維腫の治療の現状

大阪大学皮膚科でフォロー加療中の結節性硬化症患者 151 人について顔面の血管線維腫 (AF) の特徴を調べるとともにその治療についても検討し、治療の問題点や新しい治療の必要性などについて考察した。AF は 91% と高頻度に認められ診断に有効であることがわかった、10 歳以上で新たに AF が出現する場合は 25% ほどあるが、10 歳までに出現している患者が 73% もあり、言われているよりも早くから AF が出現することが確認できた。さらに 60 歳以上では AF を認めない患者の割合が増加し、年齢が長じると皮診が軽快することも確認できた。さらに精神発達遅滞の程度と AF の重篤さとは相関関係が認められた。(片山)

先天性脛骨偽関節症の偽関節部分の骨癒合・骨癒合強度評価が可能な装置の開発

本年度は、Echo tracking 法 (ET 法) の曲げ剛性測定の正確性評価を検証した。算出した曲げ剛性の相関関係は統計学的有意性を持って、ET 法は曲げ剛性を正確に評価することが可能であった。(大西)

顔面および眼窩びまん性神経線維腫の摘出と広背筋皮弁による再建

顔面眼窩びまん性神経線維腫に対して摘出再建を行った。症例は 14 歳男児。度重なる手術にもかかわらず右顔面の変形が増悪し紹介された。皮膚・皮下および眼窩内腫瘍の広範摘出と遊離皮弁による再建が必要と考え、自己血貯血の後に手術を行った。手術では、眼瞼周囲組織と結膜は温存し、頭皮、眉間部、鼻背部、右頬部まで約 15cm × 35cm 大の皮膚皮下組織を摘出、眼窩内容も全摘出した後に、欠損部は右広背筋皮弁で再建した。(斎藤)

骨形成異常を伴ったびまん性神経線維腫

骨形成異常を伴ったびまん性神経線維腫の2例を経験したので、治療上の問題点を含めて報告した。神経線維腫症1型(NF1)における本邦でのびまん性神経線維腫の合併頻度は約10%とされている。また、びまん性神経線維腫の約40%は頭頸部に生じるとの報告もあり、治療が困難な場合も多い。一方、NF1に特徴的な骨病変(蝶形骨の形成異常、先天性脛骨偽関節症)の合併頻度はそれぞれ5%、3%とそれほど高くないが、眼窩にびまん性神経線維腫を生じた場合には約80%に眼窩形成不全を伴うとされている。(吉田)

神経線維腫症II型症例の方針決定までのプロセスに関する研究

神経線維腫症II型の治療方針決定までのプロセスを一側性聴神経腫瘍症例と比較検討した。神経線維腫症II型では、より聴力温存に重きをおいて判断されていた。いずれの方針でも聴力温存は容易ではないが、それ故一側性聴神経腫瘍以上に、本人が納得し治療方針を決断できるまで時間をかけることが重要と考えられた。(原)

若年発症神経線維腫症2型におけるCOX-2阻害薬の腫瘍抑制効果に関する研究

若年発症NF2患者2名で保護者の同意のもとにCOX-2阻害剤メロキシカムの長期投与を行い、腫瘍抑制効果を検討した。症例1は、27歳男性。18歳時、MRIで、両側聴神経鞘腫、左傍鞍部、大脳鎌などの多発性の髄膜腫、多発性脊髄腫瘍を認めた。メロキシカム10mg内服を行い、発症後9年を経過したが、症状の著明な進行はなく、腫瘍の増大は軽度で新たな腫瘍の出現はみられていない。症例2は、13歳男性。6歳時、左顔面神経麻痺で発症。MRIにて、両側聴神経、左三叉神経、左顔面神経、両側動眼神経腫瘍を認め、脊髄神経根にも多発性の腫瘍を認めた。メロキシカム内服を続け6年経過したが、右橈骨神経麻痺が出現したことで聴力が若干低下したものの顔面神経麻痺の程度は変化なく、MRI上も腫瘍の増大は軽度にとどまっている。(松尾)

神経線維腫症1患者に合併したGIST(Gastrointestinal Stromal Tumor)

神経線維腫症1(NF1)患者に伴うGISTは、小腸に多発することが多く、約90%はc-kitの遺伝子

変異がみつからないにもかかわらず腫瘍細胞がKITタンパクの高発現を示す特徴を持つ。提示した3例とも原発巣は小腸であった。3例とも手術的に摘出し、術後イマチニブ(グリベック[®])を内服。再発を繰り返しClinically Malignantと考えられた1例(女性例)はイマチニブ耐性とみなされスニチニブ内服に変更された。摘出腫瘍は組織学的に紡錘形腫瘍の密な束状配列であり免疫組織学的にKIT(+), CD34(+), ビメンチン(+), α -SMA(-), S-100(-)であった。腫瘍細胞にc-kit, PDGFRA遺伝子変異はなかった。c-kit, PDGFRA遺伝子変異を高率に伴うsporadic GISTとNF1患者に伴うGISTでは両者ともKITタンパクの高発現を伴うがその発生メカニズムは異なることが示唆された。(中川)

レックリングハウゼン病患者皮膚病変に対するナローバンドUVB照射の有用性に関する研究

レックリングハウゼン病患者皮膚病変にナローバンド照射を行い、臨床効果と副作用について検討した。R病患者特有の灰褐色調の肌質の改善が肉眼的に観察された。カフエ・オ・レ斑あるいは小R斑も色調がうすくなることが観察された。皮膚神経線維腫の縮小は認めなかった。紫外線照射による色素沈着などはみられなかった。10名の患者にアンケートを行い、ナローバンドUVB照射は色素病変に良い効果があると思うと7名が答えた。(中山)

3. 疫学調査研究

NF1患者定点モニタリング(多変量解析による検討)

神経線維腫症1(NF1、レックリングハウゼン病)の定点モニタリング研究を継続して行なった。

神経線維腫症1の全国調査結果を研究班の班員が所属しているモニタリング施設とその他の施設で比較した。対象の基本属性(性別・年齢・結婚歴)について差は見られなかった。モニタリング施設では他の施設でNF1と診断され、転院してくる患者が多かった。モニタリング施設ではその他の施設に比べ、個々の症状別では症状が少ない者が多かったが、重症かつ悪化する患者が多かった。ロジスティック回帰分析の結果、モニタリング施設では、他の施設で診断され、転院してくる患者が多く、他の施設に比べ重症かつ悪化する患者が多かった。(縣)

神経線維腫症 1 (NF1) 患者疫学像の変化 (1998-2008)

厚生労働省と神経皮膚症候群に関する研究班の協力の下、毎年患者臨床個人票調査を行っているが、そのうち、当初 (1998 年後半と 1999 年) の把握対象患者 (重複チェック後 336 名) と最近 (2008 年) の把握患者 713 名について調査を行い比較検討した。患者は当初は男 136 名 (40.5%)、女 200 名 (59.5%) で、最近では男 319 名 (44.7%)、女 394 名 (55.3%) で、差は見られない。年齢は当初 38.3 ± 20.7 歳、最近 36.0 ± 19.5 歳、発症年齢は当初 12.0 ± 14.8 歳、最近 11.1 ± 15.5 歳、初診年齢は当初 31.5 ± 20.2 歳、最近 31.4 ± 22.2 歳といずれの年齢も両群で差が見られない。また、保険の種類に関しては、最も多いのが国保 (当初 42%、最近 41%)、次が政府管掌 (当初 29%、最近 34%) と両群が同様の傾向を示す。経過については、徐々に悪化が、47% から 54% に増加しており、軽快不変などは若干減少している ($p=0.00374$)。また、重症度に関しては 5 が 28% から 47% に増加し、1 は 19% から 7% に減少し、患者は重症化している ($p=0.0000$)。 (縣)

<XP>

色素性乾皮症の皮膚症状の診断と診療の標準化のためのアンケート調査

平成 19-20 年に実施した色素性乾皮症 (XP) の一次調査によって把握できた患者の二次調査を行った。平成 19 年、平成 20 年をあわせると、全国の研修指定病院皮膚科を訪れた XP 全患者数は 259 名 (92 施設)、男女比はほぼ 1、分布はほぼ全国に散らばっていた。これらの患者対象に詳細な二次調査を実施した。約半数が A 群患者で、25% が V 群という分布は従来の報告と一致した。A 群の生存年数は長くなっていた。 (錦織)

色素性乾皮症の診断に向けた分子細胞生物学的検討

色素性乾皮症 (XP) の遺伝的相補性群のうち、C 群と E 群の原因遺伝子産物はヌクレオチド除去修復機構において DNA 損傷の認識に関わる重要な因子である。国内におけるこれら XP 相補性群の実態把握に寄与する目的で、患者細胞における XPC 遺伝子の突然変異を DNA 塩基配列レベルで同定するためのシステムの構築、および実際に C 群が疑われる症例について患者細胞の分子遺伝学的解析を行った。また、E 群の簡便な診断法の開発を目指し

て、XPC タンパク質のユビキチン化に関わる UV-DDB ユビキチンリガーゼの構造活性相関と機能制御について基礎的研究を進めている。 (菅澤)

色素性乾皮症やコケイン症候群におけるヌクレオチド除去修復、転写の異常

(1) ヌクレオチド除去修復における XPA 蛋白質と RPA の相互作用の意義を解析した。(2) XPF 蛋白質と結合する新規因子を同定し、XPF が細胞分裂に関与すること、XP-F 患者では細胞分裂の異常を高頻度に示すことを明らかにした。(3) 紫外線損傷部位における DDB2 (XPE) ユビキチンリガーゼ複合体の機能とその活性制御機構の解析を、再構成モノヌクレオソーム系を用いて解析した。(4) UVsS 患者 UVs1KO は CSB 遺伝子のヌル突然変異をホモ接合性に持ち、CSB 蛋白質は完全に欠損していた。他方、CS 徴候を示す CS-B 患者では何らかの短縮 CSB 蛋白質が生成されていた。そして、短縮 CSB 蛋白質がカンプトテシン処理後の DNA topoisomerase I-DNA covalent complex の修復過程を阻害することを明らかにした。(5) TFIIF 非依存性の XPD 新規蛋白質複合体 (MMXD と命名) を同定し、それが染色体分配に関与すること、XP-D 及び XP-D/CS 患者細胞では染色体分配の異常が高頻度に認められることを明らかにした。(6) 転写と共役した修復に関与するが、これまで未知であった UVsS/A 群 (Kps3 患者) 原因遺伝子を、マウス単一染色体移入、CGH array 法等を用いることによりクローニングすることができた。 (田中)

色素性乾皮症の神経障害に関する臨床神経病理学的研究

A 群 XP 患者 (XP-A) 剖検例の大脳基底核において、calcineurin 陽性投射神経の残存、dopamine receptor 2 表出を確認し、臨床的に推定されるドーパミン神経受容体の過感受性による錐体外路症状発現の可能性を考察した。一方、少数例での予備的ガスクロマトグラフ質量分析計 (GCMS) 解析により、以前報告した XP-A 剖検例脳幹でのドーパミン・セロトニン神経細胞の減少と合致する形で、XP-A 患者髄液中でのドーパミン・セロトニン代謝物の低下を明らかにした。 (林)

A 群色素性乾皮症の出生前診断

過去に確定診断した XPA 患者を患児にもつ 9 家系、10 例の XP 出生前診断を試みた (うち 2 家系、

2 症例は本年度に施行)。その結果 2 例が野生型、2 例が XPA, 6 例が XPA 保因者であることが出生前に判明した。出生後の再チェックでも全く同様の所見を得た。この結果はメンデルの法則にほぼ一致するものである。今回の出生前診断施行 10 症例中 1 例は子宮内胎児死亡、1 例は人工妊娠中絶術が施行された。(森脇)

A 群色素性乾皮症における神経障害の臨床像に関する研究

XPA 患者 14 名について、神経障害の臨床経過を

調査した。生下時は異常を認めないが、歩行開始時期は平均 1 年 4 月とやや遅延し、13 例で精神運動発達障害が確認された。転倒傾向は 8 歳~11 歳で顕著となり、13~18 歳で車椅子となり、その後 16 歳 5 月~20 歳 9 月には、胃瘻、気管切開が必要となった。(荻田)

D. 健康危険情報

なし

神経皮膚症候群の治療指針と生活指導方針

川内康弘¹⁾、吉田雄一²⁾、倉持 朗³⁾、大西五三男⁴⁾、原 晃⁵⁾、齋藤 清⁶⁾、
大野耕策⁷⁾、金田眞理⁸⁾、水口 雅⁹⁾、錦織千佳子¹⁰⁾、大塚藤男¹⁾

- 1) 筑波大学大学院人間総合科学研究科（医学）皮膚病態医学
- 2) 鳥取大学医学部皮膚科
- 3) 埼玉医科大学医学部皮膚科
- 4) 東京大学医学部附属病院整形外科・脊椎外科
- 5) 筑波大学大学院人間総合科学研究科（医学）耳鼻咽喉科学
- 6) 福島県立医科大学脳神経外科
- 7) 鳥取大学医学部脳神経小児科
- 8) 大阪大学大学院医学系研究科皮膚科
- 9) 東京大学大学院医学系研究科発達医科学
- 10) 神戸大学大学院医学研究科皮膚科

1. はじめに

神経皮膚症候群を構成する各疾患（神経線維腫症Ⅰ型、神経線維腫症Ⅱ型、結節性硬化症、色素性乾皮症）の治療指針・生活指導方針を作成した。神経線維腫症Ⅰ型、神経線維腫症Ⅱ型、結節性硬化症、色素性乾皮症は、何れも広範・多岐にわたる症候・病変をきたす疾患である。主たる症候・病変に対する方針を示しており必ずしも十分にカバーできていない面もあるが、これを一つのマイルストーンとしてさらにより良い方向を目指すことができると考えている。

2. ガイドラインの位置づけ

本委員会は厚生労働省（難治性疾患克服研究事業）「神経皮膚症候群に関する調査研究」班の班員、研究協力者により構成され、2010年4月から委員会および書面審議を行い、本ガイドラインを作成した。本ガイドラインは現時点に置ける我が国の神経皮膚症候群の基本的、標準的治療の日安を示すものである。

3. 免責条項

本ガイドラインは報告書作成の時点で入手可能なデータをもとに、ガイドライン作成委員の意見を集約したものであるが、今後の研究の結果によっては本報告書中の結論または勧告の変更を余儀なくされる可能性がある。また特定の患者および特定の状況によっては本ガイドラインから逸脱することも容認され、むしろ逸脱が望ましいことさえある。従って治療を施した医師は、単に本ガイドラインを遵守したというだけでは過失責任を免れることはできないし、本ガイドラインからの逸脱を必ずしも過失と見なすこともできない。

4. 資金提供者、利益相反

本ガイドライン策定に要した費用は、平成22年度厚労省科学研究費補助金（難治性疾患克服事業）の研究費を用いた。

各疾患別治療指針・生活指導方針

I. 神経線維腫症I型 (NF1)

1. NF1の皮膚病変の治療指針

NF1は皮膚をはじめ、中枢神経系、骨などに多彩な病変を生ずる遺伝性の疾患である。すでに原因遺伝子は明らかにされており、症候の発症原因についてもその機構は徐々に解明されているが、今なお根治治療は極めて困難である。しかしながら、医療技術の進歩に伴い、症状に応じた対症療法は少しずつ工夫されつつある。

NF1に合併する症候は多彩であるが、個々の患者にすべての症候がみられるわけではなく、症候によって出現する時期も異なるため注意が必要である。NF1は主として整容的な面から治療が必要となるもの、生命予後の観点から治療が必要であるものに分かれる。皮膚のみならず他臓器にも多彩な病変が出現するため、症状に応じて各領域の専門医へ紹介し、協力して治療を行うことが極めて重要である。

1) 色素斑

約半数の患者が色素斑を整容上の問題と捉えて悩んでいる。しかしながら、現在のところ色素斑を完全に消失させる確実な治療法はないため、希望に応じて対症療法を行う。

a) カフェ・オ・レ斑

患者のQOL (Quality of life) を改善するため、希望に応じて治療を考慮する。各種レーザー機器を用いた治療が有効な場合もあるが、再発が多く、色素沈着、色素脱失などをきたすことがある。効果・副作用を十分に話し合い、同意を得た上で治療を行うことが望ましい。カバーファンデーション (化粧品) も有用である。

b) 雀卵斑様色素斑

主に腋窩、鼠径部に生じるため、問題となる場合は少ない。レーザー機器による治療が有効な場合もあるが、効果は十分ではない。

c) 有毛性褐青色斑

硬毛を伴っている場合が多く、整容上の問題となりうる。病変が小さく孤発性の病変であれば、外科的切除も選択肢の1つである。

d) 大型の褐色斑

上記の色素斑と同様に根治は難しい。徐々に同部にびまん性の神経線維腫を生じる場合や色素斑が前胸部、背部、腰部に存在する場合には高度の脊椎変形を伴うことがあるため、注意深く経過観察を行うことが望ましい。びまん性神経線維腫の合併がみられる場合には、必要に応じて外科的切除も考慮する。

2) 神経線維腫

神経線維腫を有する患者の70%以上が整容上の問題を意識し、特に20%以上は重大な問題であると考えている。患者のQOLは明らかに低下しており、QOLを向上させるため希望に応じて対症療法を行う。

a) 皮膚の神経線維腫

治療を希望する患者に対して、整容的な観点ないし患者の精神的苦痛を改善させるため、外科的切除が第1選択となる。数が少なければ、局所麻酔下に切除する。数が多ければ全身麻酔下に出来る限り切除する。小型のものはトレパンによる切除、電気焼灼術、炭酸ガスレーザーによる切除も有効である。それ以外の方法として油性プレオマイシンやエタノール局注が有効との報告もあるが保険適応はなく、効果は一定ではない。

b) 神経の神経線維腫

皮下の神経に沿って紡錘形に硬く触れ、圧痛、放散痛を伴うことが多い。稀に悪性末梢神経鞘腫瘍の発生源地となりうるので外科的切除が望ましい。ただし腫瘍は数珠状に連なっている場合も多く、切除すると神経を切断することになるので知覚鈍麻をきたすことがある。

c) びまん性神経線維腫

徐々に増大し、弁状に下垂するため、整容上のみならず視野制限や運動制限などの機能障害を生ずる。腫瘍

内出血による生命の危険や悪性末梢神経鞘腫瘍を続発する危険性があり、腫瘍が増大する前に外科的切除を行うことが望ましい。腫瘍内出血を生じ、大きな血腫を形成した直後では穿刺や切開はせず、圧迫や輸血などによる治療を行い、後日血腫除去を施行する。止血に塞栓術が有用な症例がある。

大型のものは一度に全切除することは困難な場合もあるが、繰り返し外科的切除を行うことが重要である。腫瘍内には支持組織のもろい血管が豊富に存在するため、切除時には大量出血の可能性がある。手術にあたっては術前の十分な画像検査（MRI、血管造影など）による病変の評価や場合によっては自己血の準備が必要となる。また術前の塞栓術が有用な場合もある。術中は可能であれば、患部の挙上、ターニケット、電気メス・超音波メス・レーザーメス等の使用、低血圧麻酔による出血のコントロールなど出来る限り出血対策に配慮する。

d) 悪性末梢神経鞘腫瘍

急速に増大する硬い腫瘍をみた場合には、悪性を疑い、早期の精査（生検、画像検査など）が重要である。治療の第1選択は広範囲外科的切除であるが、四肢では時に患肢の離断術を考慮せねばならない場合がある。発生部位により広範囲切除が出来ない場合や比較的早期から遠隔転移をきたすこともある。一般的に放射線療法、化学療法の効果は低いが、放射線療法（X線、電子線、速中性子等）を併用したほうが局所再発率は低いとの報告もある。進行期の化学療法に関してはMAID療法（mesna, adriamycin, ifosfamide, dacarbazine）、CYVADIC療法（cyclophosphamide, vincristine, adriamycin, dacarbazine）など多剤化学療法による集学的治療が試みられているが、確立されたものはなく、予後の改善には至っていない。海外では分子標的薬による臨床試験も試みられており、今後の新規治療薬の開発が望まれる。

3) その他

a) 若年性黄色肉芽腫

幼少時にしばしば合併するが、通常1～2年で自然に消退するので治療は必要としない。

b) グロームス腫瘍

合併頻度は極めて低いが、一般の発生率と比較してやや発生頻度が高く、痛みを伴うので、外科的に切除する。

NF1の皮膚病変の生活指導方針

1. 遺伝相談

遺伝形式、頻度、遺伝子型と表現型の乖離などのNF1の遺伝学的知見について詳しく説明する。結婚、妊娠出産については十分な説明の後に患者の自己決定に任せる。

1) NF1患者のNF1遺伝子変異検索

NF1は臨床所見のみから比較的容易に診断でき、一般に臨床症状と遺伝子変異とは相関しない。また、NF1遺伝子は巨大で、変異は多種多様でホットスポットはなく、精度の高いNF1遺伝子変異検索は困難である。本邦において診断のためにNF1遺伝子変異をルーチンに検索している施設はなく、また原則としてNF1遺伝子変異検索を行う必要はない。

2) 妊娠・出産についての遺伝相談

①片親がNF1である場合と、②両親は健常で第1子がNF1である場合の遺伝相談がある。①について、子がNF1である確率は1/2、②について第2子がNF1である確率は1/300程度といわれており、特に②については第2子をもうけることをいわずらに避ける必要はないことを説明する。NF1には原則として出生前診断の適応はない。

2. 皮膚病変

1) 色素斑

カフェ・オ・レ斑や雀卵斑様色素斑が整容的な問題から社会生活上で支障となっている場合には希望に応じ

てカバーファンデーションなどの使用をすすめる。

2) 神経線維腫

①皮膚の神経線維腫

神経線維腫が多発し、整容的な問題から社会生活上で支障となっている場合には受診を指導し、希望に応じて治療（外科的切除）する。

②びまん性神経線維腫

巨大例は腫瘍内大量出血の危険性があり、外科的切除など治療より難しい。従って、患者にはできるだけ早期の受診・治療を指導する。特に小児期からある大きな色素斑部からびまん性神経線維腫が発生しやすいことを説明しておく。既存のびまん性神経線維腫をサポート等で保護するとともに、日常生活において打撲等の外力を避けるよう指導する。びまん性神経線維腫内に急速に増大する硬い結節をみた場合、急激な出血や悪性末梢神経鞘腫瘍を疑い、速やかに受診するよう指導する。

3) 悪性末梢神経鞘腫瘍

皮膚の神経線維腫から生じることはまれで、神経の神経線維腫やびまん性神経線維腫から生じる。急速に増大する硬い皮膚腫瘤、皮膚腫脹がある場合は速やかに受診するよう指導しておく。

2. NF1 の先天性脛骨偽関節症の治療指針

先天性脛骨偽関節症における偽関節手術は骨癒合が極めて得にくく、治療方針に難渋する。

過去の報告において McFarland による血管柄着き腓骨移植、Boyd の報告による健側の脛骨と腸骨による自家骨移植を併用した骨移植、Charnley による IM rod、Campanacci and Zanoli らの報告による偽関節脛骨への腓骨固定などがある。過去において手術治療は多種多様で、十分な手術効果は得られなかった。

近年、より治療成績を向上させる手術治療に ILIZAROV 創外固定を用いた骨移動術がある。

先天性脛骨偽関節症の多施設調査を行い日本における治療方法及び治療時期の指針を検討した。

1. 5～6歳以上の小児に対する治療方針

1) 手術方法について

偽関節は保存的治療では骨癒合を期待できないので手術的治療を検討しなければならない。プレート固定や髓内釘などの骨接合術に遊離骨移植を併用する方法は骨癒合率が低く推奨できない。とくに Boyd の二型や Andersen の Dysplastic Type では骨癒合率が低い。血管柄付き骨移植やイリザロフ法は骨癒合率が高く推奨できる。特に短縮が著しい症例においてイリザロフ法は仮骨延長を行うので骨長の調整ができる利点がある。

2) 手術を行う時期

5～6歳の小児では可及的早期に手術を行うのが望ましい。待機することにより、患肢の廃用性萎縮が進行し、後の手術を困難にする。また長期の廃用により足部の成長発達を阻害する可能性が高い。

2. 5～6歳未満の小児に対する治療方針

1) 手術方法について

年少のために治療に際しては困難な点がある。まず年少であるほど偽関節部の癒合が困難であり、特に移植骨の骨吸収が起りやすくまた癒合しにくい。イリザロフ法は創外固定入を使用するので協力を得られにくい年少児には使いにくい。血管柄付き骨移植が年少児には良いと思われる。しかし健側の採骨部の変形が生ずる可能性があるため留意する必要がある。

2) 保存療法について

腓骨の偽関節や骨折のない場合には成長に伴う変形も少なく、保存的に待機することもよい方法である。その場合、骨癒合は期待できず、成長後に手術的治療に移行することが前提である。保存療法は短下肢装具を用

いて患肢の下腿を外固定する方法を用いる。患肢に荷重しまた歩行しやすくすることを目的とする。これによって廃用性の骨萎縮を可及的に予防し、将来の手術的治療し移行できるよう図る。運動機能が著しく障害されており、変形が著しい場合には、早期の手術的治療に踏み切るのが良い。さもなければ患肢を使用できず廃用性萎縮が進行し、将来の治療に悪影響を及ぼす。

3) 切断の適応について

McCarthy は 1982 年に、3 回以上の手術によっても骨癒合が得られないもの、5cm 以上の骨短縮、偽関節部より遠位部分の重度の変形、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の適応があると述べている。しかし、現在では血管柄付き骨移植およびイリザロフ法などを用いることにより、骨癒合率ははるかに向上し、また骨短縮に対しても対応できるようになっている。5cm の短縮は切断術の適応にはならないし、また重度の変形も矯正が可能である。今日の治療指針においては、切断術の適応は極力制限すべきであり、最終治療後も患肢の運動機能が改善せず、歩行能力に著しい制限があり、切断によって運動機能が改善される場合にのみ適応が考慮されるとしたほうが良い。

著者	患者数 (肢数)	分類(患者数)	手術時年齢 (幅)	術後観察期間 (年)	脚長差平均	
					術前	術後
Kim and Weinstein 2002	11(12)	<i>Boyd</i> Type II (6) Type III (3) Type IV (3)	2.5 (0.5 - 8.8)	14.1 (5.4 - 32.9)	データ無し	1.5 cm (0-6 cm)
大西 2005	73	<i>Andersen</i> Dysplastic (45) Cystic (8) Sclerotic (20)	4.6±3.5 (0.9 - 15)	6.7±5.7 (3.8 - 21.1)	データ無し	3.2±3.3 cm (0-15 cm)
Paley 2008	20	<i>Andersen</i> Dysplastic (4) Cystic (15) Sclerotic (1)	4.2 (1 - 11.3)	4.3 (2 - 10.7)	3.1 cm (0 - 9 cm)	データ無し

II. 神経線維腫症 II 型 (NF2)

1. 前庭神経鞘腫

1) 治療指針

外科的摘出術、放射線治療、および MRI を定期的に行いながらの経過観察の 3 つの治療方針がある。外科的手術で全摘出すれば再発の可能性は低い。放射線治療は原則として 3cm 以下の腫瘍が適応とされる。放射線治療には 1 回で治療線量を照射する放射線手術 (ガンマナイフなど) と数回から数十回に分割して照射する定位放射線治療があり、いずれも前庭神経鞘腫の治療に用いられている。放射線治療による腫瘍成長抑制効果は、孤発性の前庭神経鞘腫に比べて低いとする報告も変わらないとする報告もあり、制御率の報告は 60 ~ 98% と幅がある。経過観察中の腫瘍増大は平均 4mm/年とされ、孤発性の前庭神経鞘腫に比べて増大傾向が強い。経過観察中の聴力悪化、手術および放射線治療に伴う聴力悪化のいずれも少なからず認められ、長期的には聴力損失の可能性が高い。症例によっては聴性脳幹インプラントも行われてはいるが、保険適応外であり、国内では一般的になっていない。また、聴性脳幹インプラントを行ってもある程度の聴力回復しか期待できない。したがって、手話や読唇術の習得が望ましい。

治療時期は個別に判断が必要で、一般に、腫瘍が小さい内に手術すれば術後顔面神経麻痺の可能性は低く、聴力が温存できる可能性もあるが、大きな腫瘍の手術では聴力温存は困難で、術後顔面神経麻痺やその他の神経障害を合併することもある。左右の腫瘍サイズと残存聴力に応じて種々の病状が想定され、各病態に応じた