

20102403/B

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20年度～22年度 総合研究報告書

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 20 年度～ 22 年度 総合研究報告書

研究代表者 大 塚 藤 男

平成23 (2011) 年 3 月

目次

I. 総合研究報告

神経皮膚症候群に関する調査研究

大塚藤男..... 1

(資料) 治療指針と生活指導方針 9

II. 研究成果の刊行に関する一覧表..... 27

I. 総合研究報告

神経皮膚症候群に関する調査研究

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（医学）
皮膚病態医学 教授

研究要旨

本研究班では、平成20年度～22年度の3年間、神経皮膚症候群を対象疾患として調査研究を行った。神経皮膚症候群は、皮膚と神経系に腫瘍性病変を生じる遺伝性症候群であり、神経線維腫症1（NF1）、神経線維腫症2（NF2）、結節性硬化症（TS）および色素性乾皮症（XP）の4疾患を対象疾患としている。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、分子標的治療法の開発、大規模疫学調査を行い全国レベルでの4疾患の実態把握を行った。また、今回初めて、根本的治療法のない難治性疾患である4疾患の生活指導指針を含む治療指針を策定し、患者、家族のQOL向上に貢献するとともに本症候群の診療に従事している医療従事者の医療の標準化に資することができた。

分担研究者

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
（医学）皮膚病態医学 准教授
大西五三男 国際医療福祉大学臨床医学研究セン
ター 教授
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
荏田典生 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

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言い難く、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。さらに、根本的治療法のない難治性疾患である4疾患の生活指導指針を含む治療指針を策定し、患者、家族の日常生活におけるQOL向上に貢献するとともに本症候群の診療に従事している医療従事者の医療の標準化に資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）

免疫組織化学、細胞レベルでの遺伝子ノックダウン、マウスを用いた個体レベルでの遺伝子ノックアウト、細胞融合などの最新の分子生物学的方法を用いて、神経皮膚症候群における当該遺伝子変異、遺伝子発現異常、細胞内シグナル伝達異常、DNAメチル化異常などを解析した。

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）

治療指針に沿った治療を実施し、その有用性を検討し、必要に応じて改定を行った。医療技術の進歩に伴う新しい治療法を積極的に取り入れ、NF1、NF2、TSに合併する病変に対する早期画像診断・治療などについて新たな治療指針への組み入れを目指して研究を続けた。

3. 疫学調査研究

NF1とNF2について、神経皮膚症候群調査研究班で収集した1998年（99年も含む）の資料と厚生労働省を中心として収集した2008年（NF1）、2007年（NF2）の資料を比較検討することにより、過去約10年の本疾患公費患者の社会疫学像の変遷を検討した。調査分析項目は、申請年度（西暦）、申請区分、性別、生年月日：年、発病年月：年月、発病年月：満年齢（歳）、初診年月日、初診年齢、保険、臨床症状などであるNF1では当初（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、またNF2では当初93名、最近196名の調査を行い比較検討した。またNF1はモニタリング調査（予備調査、調査票作成）も実施した。TSCは全国調査2次調査の患者情報を基に解析した。

NF1患者背景について調査した上でELISA法により血中のヒスタミン、MIA値の測定を行い、統

計学的に解析した。NF1患者全例について後ろ向きに、初診時年齢、性別、既往症、合併症、NF1の症状およびその治療について調査した。アトピー性皮膚炎、気管支喘息、アレルギー性鼻炎を合併している場合はその治療についても調査した。

NF1の定点モニタリング調査を行った。TSC全国調査2次調査の患者情報を基に公費負担の有無で患者を分類し、関連する要因を検討した。平成19-20年度に引き続き、色素性乾皮症（XP）の一次調査によって明らかとなった患者を対象に二次調査を行なった。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年までに当院で診断されたMPNST症例を検索し、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NF1）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。

（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・遺伝子解析研究に関する倫理指針、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の保護に努め、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.D. 研究結果と考察

1. 基礎研究（分子レベルでの病因・病態の解明）

神経線維腫における血管増殖因子の発現機構

神経線維腫は血管が豊富な腫瘍であり、この血管増殖の分子機構について解析した。神経線維腫においてHIF-1の発現亢進が認められ、HIF-1 α がVEGFの発現を亢進させていることが明らかとなった。さらにneurofibrominの発現が非感染細胞の約10%にノックダウンされたNF-HaCaT細胞を作製したところ、このNF-HaCaT細胞では、VEGF、bFGFなどの主要な血管増殖因子は、非感染HaCaT細胞より発現が亢進していた。NF1におけるneurofibromin

遺伝子発現の減弱が、直接血管増殖因子の発現増強に結びついていることが明らかとなった。(川内)
メラノサイトの細胞内シグナル解析によるカフェオレ斑発症機序の解明

non-Ras function 領域の NF1 突然変異で cAMP シグナルが修飾されメラノサイトが増殖しカフェオレ斑が発症する可能性について検討した。NF1 ノックダウンメラノサイトでは neurofibromin の non-Ras function の低下による adenylyl cyclase 活性抑制が起こり、cAMP-PKA シグナル低下をきたし細胞増殖が亢進する。さらに、cAMP-PKA の低下によって PARs (protease activated receptors) が発現誘導・活性化され、その下流で homeodomain 転写因子 CUTL1 の転写活性が上昇するとともに、PKA による蛋白リン酸化の低下による CUTL1 の転写活性抑制解除も起こり、CUTL1 によって MiT family 転写因子である TFE3/TFEB の発現が亢進する経路が示唆された。さらに TFE3/TFEB は β -catenin 発現によって Wnt/ β -catenin 経路を活性化し、Wnt シグナル関連遺伝子が細胞増殖を誘導するシグナルと考えられた。CUTL1 や TFE3/TFEB などユビキタスな転写因子を介する細胞増殖シグナルが、メラノサイトの細胞内で機能しカフェオレ斑発症に関与する可能性が示唆された。(古村)

神経線維腫症 1 に関連する悪性末梢神経鞘腫瘍における DNA メチル化異常の検索

解析した腫瘍抑制遺伝子のうち、*p16* の異常メチル化と発現抑制が細胞株 HS-sch-2 で認められた。一方、解析したがん精巣抗原遺伝子において、*MAGEA1*、*MAGEA2*、*MAGEA3*、*MAGEB2* において少なくとも 1 つ以上の細胞株で、異常脱メチル化と異常発現が認められた。悪性末梢神経鞘腫瘍で、*p16* のメチル化による不活化、および、*MAGEA1*、*MAGEA2*、*MAGEA3*、*MAGEB2* の脱メチル化による異常発現がみられる可能性が示された。(中川)

神経線維腫症 1 型の合併症状と重症度因子に関する研究

神経線維腫症 1 型 (NF1) は皮膚をはじめ、神経系、骨、眼などに多彩な症状を合併する。そこで NF1 における合併症状と重症度因子を解明するため、神経線維腫の発生に大きく関与している mast cell に関連した因子 (ヒスタミン) と色素斑の形成に関与する melanocyte に関連する因子 (melanocyte inhibitory activity, MIA) について検討を行った。組織内のヒスタミンについては皮膚の神経線維腫と

びまん性神経線維腫内で多数の陽性細胞がみられたが、神経の神経線維腫には少数しかみられなかった。血中ヒスタミン値は健常人と比較して有意な上昇はみられず、NF1 の臨床症状や合併する神経線維腫のタイプとの相関関係はなかった。以上の結果より、NF1 では神経線維腫内での mast cell によるヒスタミン放出があったとしても局所での作用にとどまり、必ずしも血中のヒスタミンが上昇するわけではないことが明らかになった。一方、MIA については NF1 では健常人と比較して有意な上昇がみられた。MIA と NF1 の臨床症状との相関関係はみられなかったが、MIA が高値を示す原因として NF1 の melanocyte や chondrocyte における潜在的な機能異常による可能性が示唆された。(吉田)

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

siRNA により NF1 発現を抑制した PC12 は、神経突起伸長が経時的に阻害され、細胞骨格系の制御異常、運動能の亢進が観察された。高感度プロテオミクス iTRAQ 法を用いて、約 1600 種の PC12 細胞内発現蛋白質を同定し、その内、NGF 刺激によって特異的な発現差異を示す 72 種の蛋白質を同定した。さらに NF1 発現抑制により、NGF 刺激 PC12 内で特異的に発現が変動する 38 種の蛋白質を確認した。これらには Rho、Rac、Cdc42、Rab、ERK、PAK、PI3K に加えて、新規の腫瘍関連分子である mTOR 経路調節因子 Translationally controlled tumor protein (TCTP) 等が含まれており、これらが総合的に神経系細胞分化異常と腫瘍形成に関連すると考えられた。NF1 欠損細胞では 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 病態において悪性化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

神経線維腫に見られる、1) 肥満細胞の浸潤、2) 線維芽細胞、シュワン細胞、血管上皮細胞の増生、3) フィブロネクチンやヒアルロン酸などを中心とした細胞外マトリクスの集積、などの特徴的な病理像は上皮間葉転換 (epithelial mesenchymal transition: EMT) シグナルの亢進によって引き起こされる線維性疾患に類似した所見であることを見出した。細

胞運動能の亢進と集塊形成には間葉系細胞としての性質が関与していることが判明し、間葉系細胞としての性質を抑制することがNF1患者の多発性神経線維腫の治療戦略となる可能性が示唆された。(佐谷)

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

すべての正常神経、皮膚のNF、びまん性NFおよび蔓状NFではテネイシン-C、ニューロナチンの発現を認めなかった。MPNSTでは、全例にこれら糖タンパク質の細胞質での高発現を認めた。テネイシン-C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の発現はテネイシン-C、ニューロナチンの発現に相関してた発現パターンを示したが、発現は細胞核に認められた。一方、CD10は良性の神経線維腫の周囲を取り囲むストローマ細胞に高発現していたが、悪性腫瘍についてはその発現は弱かった。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CatK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。(師井)

結節性硬化症における神経系分化異常の細胞学的解析

結節性硬化症原因遺伝子産物ハマルチンとMAT1の相互作用について、培養ヒト神経芽細胞株、マウス胚性腫瘍株を持って検討し、さらにハマルチンとツペリンの結合を光学的に検出できる細胞系を構築した。ハマルチンはMAT1のユビキチン化を介したCAK複合体の細胞周期および神経分化の制御に重要な機能を持つことが示された。また、mTOR下流のリン酸化S6蛋白質の発現の増加と細胞周期の異常に、ハマルチンと相互作用するMAT1の発現上昇が関与している可能性を見出した。また、ハマルチンとツペリンの蛍光蛋白質発現実験系を樹立した。また、てんかんの原因となった非結節性硬化症の部分的皮質形成(バルーン細胞を伴うものと伴わないもの)および結節性硬化症の大脳皮質結節について、線維芽細胞増殖因子(FGF-2)の発現を検討し、FGF-2の発現は分化の異常のある皮質結節や結節性硬化症の皮質結節に発現していることを明らかにした。(大野)

結節性硬化症とその分子機構に関する研究

大脳皮質結節の形成機序を解明するための神経病理学的研究の結果、*Tsc1/Tsc2* トランスヘテロ接合体マウスにヒト結節性硬化症類似の脳病変は形成されなかった。mTOR複合体2(mTORC2)に関する細胞生物学的研究の結果、P-Rex1のguanine nucleotide exchange factor(GEF)としての機能がTSC1/2によって増強されている可能性が示唆された。また、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*^{+/-}マウスはいずれも雌雄ともに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いという異常を示し、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)

Tsc2変異腎がんの腫瘍抑制

ヒトの中皮細胞において特異的に高発現するMesothelin遺伝子のホモログであるErcのノックアウトマウスと*Tsc2*ノックアウトマウスの交配実験においてErcホモ変異体により腎腫瘍の成長が著しく抑制される結果を得た。また、Ercが関わる反応経路が腫瘍発生をコントロールする標的の一つであるとの知見を得た。さらに、ERC遺伝子産物に対する抗体を作製し抗体治療による腫瘍抑制効果を認めた。Eker(*Tsc2*変異)ラット、*Tsc1*&2遺伝子ノックアウトマウスとNihon(*Bhd*変異)ラットのモデル動物を用いて多段階腎がん機構の解明を進めた(ラット&マウスでは腎がんが100%発生する)。Bhd産物(folliculin=Flcn)の機能は不明であったが、Flcnがリン酸化蛋白であることが判明した。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)

髄膜腫の網羅的エピゲノム解析

NF2で好発する髄膜腫に対する新たな治療開発に結び付けるため、髄膜腫発生及び悪性転化における腫瘍関連遺伝子プロモータ領域のhypermethylationの関与の有無につき検討した。髄膜腫において、悪性化に伴いメチル化の蓄積傾向を示す遺伝子が存在することがわかった。また髄膜腫においては、血管新生系のネガティブフィードバックとして機能する可能性のあるHIF3Aの発現が低下しており、これはDACにて発現が回復することから、DNA過メチル化がHIF3Aの発現抑制機構として重要な役割

を果たしていると推察された。高及び低メチル化群間でメチル化レベルの差の大きい遺伝子を抽出して定量化を行い、5 遺伝子で群間の差を確認した。この内3 遺伝子以上にメチル化を認める群では有意に高い再発率を示した。(齋藤)

色素性乾皮症の診断に向けた分子細胞生物学的検討

XPC 遺伝子の突然変異は検出されなかった患者細胞で、DNA マイクロアレイを用いた網羅的な遺伝子発現解析から示唆された、いくつかの DNA 修復関連タンパク質の発現をウエスタンブロット法により調べたところ、ファンconi貧血症の原因遺伝子産物の一つである FANCD2 タンパク質の発現がこの患者細胞で顕著に低下していることを見出した。さらに、日本人 XP-C 群患者由来の細胞を細胞バンクから入手し、XPC 遺伝子の突然変異の同定を試みた。その結果、ゲノム DNA レベルで塩基配列の異常が見出されなかったことに加え、mRNA 発現レベル、XPC タンパク質発現、紫外線損傷修復速度など、さまざまな点において上記の患者細胞と非常に類似した性質を示すことが明らかになった。すなわち、従来の解析法では XP-C 群が示唆されるような症例で、実際には XPC 遺伝子以外の異常が原因となっているケースがわが国において複数存在する可能性が考えられた。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

平成 20 年度～平成 22 年度に以下のような成果を得た。(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で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) UV^s患者 UV^sIKO 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 UV^s/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。(7) 遺伝子ターゲティング法により我々が作成した A 群 XP 遺伝子欠損 *Xpa* (-/-) マウスにおいて、精巣が加齢依存性に変性していくこと、自然発ガン頻度が高く種々の腫瘍が各臓器に発症することを見つけ、*Xpa* (-/-) マウスは、高頻度日光皮膚発がん以外でも XP-A 患者の良いモデルになることを示唆した。(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

XP の神経症状に関する酸化ストレス研究を行った。A 群 XP (XP-A) 7 例、D 群 XP (XP-D) 1 例、対照 17 例で尿中酸化ストレスマーカーを ELISA 法で定量したところ、XP 患者で脂質の酸化ストレスマーカー高値が見出された。また、XP-A6 剖検例の前頭葉・側頭葉皮質で GABA 系抑制性介在神経の障害が見出され、XP-A 患者の知的障害での GABA 作動性薬物の有用性が示唆された。酸化ストレス研究をさらに進めた。XP-A・XP-D 患者で尿・髄液中の酸化ストレスマーカーを測定し、少数の XP-A 患者で尿抗酸化能の低下、髄液中の DNA 酸化ストレスマーカー上昇を認めた。また、生体内に長時間残存する DNA の酸化ストレスマーカー thymidine glycol に関する剖検脳での検討では、XP-A > Cockayne 症候群に、淡蒼球・小脳歯状核変性への DNA 酸化ストレスの関与が示唆された。XP-A 剖検例の大脳基底核で 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。さらに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)

色素性乾皮症の発症機序に関する調査研究

これまで 12 年以上にわたり色素性乾皮症 (XP) とその近縁疾患であるコケイン症候群 (CS) など DNA 修復機能の遺伝的欠損により発症する疾患の診断センターを維持し、同時に遺伝医療も展開して

きた。その総計は350例以上にのぼる。今回の研究期間（3年間）においては39例の患者解析を行い新たに9名のXP、4名のCSを確定した。また研究機関中2家系のXPA出生前診断を行った。さらに研究分担者が確立した宿主細胞回復能を指標にしたDNA修復能を定量化するシステムを用いたところ、XPA細胞は除去修復機構のみならず塩基除去修復機構にも異常がある可能性を示唆するという結果を得た。これは現在原因不明のXPA神経症状の発症機序を考える上で興味あるデータである。最後に研究分担者がXP診断センターを維持する際に経験した4症例（皮膚型XP）について新規相補性群の可能性を想定してマイクロアレイ解析を行い、数種類の遺伝子に発現低下を認めた。（森脇）

色素性乾皮症A群における神経症状発症の機序の解明と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

マウスに子宮内エレクトロポレーション法を用いて、shRNAiを用いてXPAをノックダウンすることによりマウスxpa遺伝子をノックダウンさせることにより、神経細胞の移動が阻止されることを見出した。XPAが神経前駆細胞から後分裂細胞への移行に重要な役割を果たしていることが示唆された。ゲンタマイシンによるread throughによるXPA蛋白の回復を明らかにした。（錦織）

2. 臨床研究（早期診断・新治療の開発）

頭部びまん性神経線維腫外科治療における止血法の検討

びまん性神経線維腫を含めた頭部の易出血性病変切除の際に出血軽減の工夫として、以前より集束結紮法、頭皮ターニケット、ネラトンカテーテルによる止血などが報告されているが、今回の検討においては、集束結紮法では静脈灌流を阻害し十分な止血効果が得られないこともあった。新たな止血法として、超音波凝固切開装置を使用したとその止血効果は高く、今後びまん性神経線維腫外科治療における止血の新たな一法になると考えられた。MPNSTに関しては、定期診察および定期画像診断の役割が重要か否かを検討するため、本施設でのMPNST症例につき集積、検討した（2010年度）。またMPNSTに関しては定期診察群の方が腫瘍径の小さな段階で発見でき、かつ深部発生例においても定期画像検査は有用で定期診察、定期画像検査はMPNST早期発見に寄与すると考えられた。（大塚）

NF1病患者的アレルギー病変合併に関する調査と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

福岡大学附属病院皮膚科を受診したNF1病患者的アレルギー疾患の合併率に関する調査を行い、154名中15名（9.7%）がアトピー性皮膚炎を合併していた。うち7名の患者の痒みに対してナローバンドUVBを照射したがカフェ・オ・レ斑などの色素増強は認めず、むしろ退色傾向が観察された。そこで、同意を得た11名の患者にナローバンドUVB照射を行い、ほぼ全例に軽度ではあるが色素斑の色調の改善あるいは全身の灰褐色調肌質の明調化が観察された。神経線維腫の退縮は認めなかった。患者の本照射の効果に関するアンケートの評価も概ねよかった。（中山）

神経皮膚症候群に関する臨床的調査研究

神経線維腫症I型の神経原性腫瘍のうち、nodular plexiform neurofibroma (nodular PNF)、およびdiffuse neurofibroma (diffuse NF) について、24年間にわたり、自験例を総括し、その各々の臨床（phenotype）の独自性と、各々に対して行ってきた治療・対応を整理し、またそれらの有する難治性、ほか、さまざまな問題点につき考察し、まとめた。神経線維腫症I型のUnidentified Bright Objects (UBOs) につき、その画像上の特徴をまとめ、その性状と本態につき、考察を加えた。結節性硬化症のfacial angiofibromaに対する治療をふり返り、その有用性を検討した。ダイヤモンドバーによる皮膚剥削術に、ドライアイスを用いた雪状炭酸圧抵療法を加えた治療は、それら単独の療法に比しても遥かに優れており、かつ奏効期間が長いことを確認した。結節性硬化症の児で、術前より點頭てんかんが頻発する症例への麻酔管理を提示するとともに、過去の報告例の見直しを行った。結節性硬化症に於ける麻酔に関しては、殆ど検討されていないが、重要な意義を有するものと思われる。D群、およびバリエーション色素性乾皮症に生じた皮膚悪性腫瘍の治療につき、症例の報告をし、かつ検討を加えた。（倉持）

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と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。自然経過との比較が困難であるが、メロキシカムはNF2の腫瘍抑制に有用である可能性がある。(松尾) **結節性硬化症の現状と新しい治療法新規外用剤の必要性とそれを用いた治療の試み**

結節性硬化症の現状と治療の実態を調べた。その結果、痙攣発作や精神発達遅滞の頻度は減少し、逆に、腎症状や肺症状の割合が増加している事が確認できた。一方、皮膚症状は発現頻度が高く診断価値がある事が示唆された。さらに、顔面の血管線維腫に関しては、精神発達遅滞の程度と相関関係が認められる事。血管線維腫の治療の現状に関しては、重度の精神発達遅滞を伴う患者では局所麻酔の困難さなどより、全身麻酔下での外科的切除以外有効な治療法がなく、中でも重篤な腎肺症状のため全身麻酔が困難な患者では治療法がなく放置されている事が確認でき、これら患者に対する外用治療などの新しい治療方法の開発が急務である事が判明した。そこで重度の精神発達遅滞、癲癇、腎、肺症状を呈する患者に対する治療薬として、mTOR阻害剤(ラパマイシン)の外用剤を作製して、結節性硬化症の患者に投与し、その効果と副作用を検証した。その結果投与8症例のいずれの患者に対してもラパマイシン外用は有効であり、さらに、ラパマイシンの血中への移行は認められず、血液データや接触皮膚炎等の副作用も認められず、ラパマイシン外用は安全かつ有効な治療方法である事が確認できた。(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**

NF1に合併する先天性脛骨偽関節症の術中に用いる長軸31mmの小型プローブを骨計測用に新たに開発し、臨床評価できないか検討した。プローブを小型に改良後も高精度にET angleの計測が可能であり、また臨床評価においても、先天性脛骨偽関節症の患者の骨癒合・骨癒合強度を定量的に評価可能であった。(大西)

A群色素性乾皮症の中樞神経病変に関する研究

XPA症例10例について3テスラ(3T)頭部MRI

を用いて中枢神経系を評価した。全ての症例でコントロール症例と比べて脳全体の容積が小さく、XPAにおける小頭症が示された。脳容積の増大は6歳前後で停止し、18歳以降では灰白質の萎縮が目立った。健常者の大規模な検討と比較すると、1歳から9歳の症例における灰白質の成長がみられず、18歳と20歳の症例では極端に減少していた。このことからXPAにおいてはそもそも生下後の成長過程が遅延するとともに、思春期以降に極端な脳萎縮に進むと考えられる。FA値(神経線維の異方性)は6歳頃には正常より低下し、18歳で顕著に低下した。MRSは20歳の症例で低下していた。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、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。末梢神経伝導検査でも6歳以降に下肢優位感覚神経優位の軸索障害を認めた。(荏田)

神経線維腫症II型に関する臨床研究

神経線維腫症II型症例に適切に対処できる指針を確立するための臨床研究を行った。一側性聴神経腫瘍症例に小脳橋角部以外の検索を進めるべきか。神経線維腫症II型症例について、その治療法や治療のタイミング、聴力との関係を検討し、最終的に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、どのような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)

3. 疫学調査研究

神経皮膚症候群の疫学的研究

NF1(神経線維腫症1)、NF2(神経線維腫症2)、TSC((結節性硬化症))の疫学調査及び解析を行った。NF1とNF2について、過去約10年の本疾患公費患者の社会疫学像の変遷を検討した。調査分析項目は、申請年度(西暦)、申請区分、性別、生年月日:年、発病年月:年月、発病年月:満年齢(歳)、初診年月日、初診年齢、保険、臨床症状などであるNF1では当初(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、またNF2では当初93名、最近196名の調査を行い比較検討した。NF1の医療費受給患者は原則重症の者

と限られる。当初は認定基準が曖昧であった部分もあるが、ここ10年で、その概念が診断医にも普及し、重症患者のみ医療費受給対象とするという傾向がより顕著となったことが伺える。またNF1はモニタリング調査（予備調査、調査票作成）も実施した。また、TSCは全国調査2次調査の患者情報を基に解析した。TSCは国の難病（治療対象疾患）には認定されていないが、何らかの特定疾患と認定され、治療を受けている患者が半数以上である。また、痙攣発作の有無が公費負担の要因として大きな役割を占めているので、医療者は、日常診療、地域連携活動においても、患者情報を充分入手し、患者及び家族のための最適な方策を検討する必要がある。難病対策予算はここ数年急激に増加し、基盤整備も進んでいるが、患者の臨床面での治療のみならず、心理、社会的支援をする組織、体制もさらに整備する必要があると考えられた。（縣）

神経線維腫症1型患者におけるアレルギー疾患の合併頻度とその治療

1997年から福岡大学を受診した患者は122例で、アレルギー疾患の合併は20例にみられアトピー性皮膚炎12例、気管支喘息10例、アレルギー性鼻炎2例であった。健常人との罹患率についてはもう少し大規模な調査が必要と考えられたが、アトピー性皮膚炎は比較的合併しやすい病態と考えられた。（中山）

色素性乾皮症に関する調査研究

色素性乾皮症（XP）の患者数、相補性群の分布などの現状を把握するため、各年度の前年、すなわち平成19、20、21年の1月～12月に医療機関を受診したXP患者の一次調査を行なった。平成20-21年度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実施した。二次調査対象症例は重複例を除くと197名で、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。中間群の相補性群の診断の確立もめざ

し、5例のD群を確定した。日本人のD群は神経症状が軽度であるが、それが遺伝子変異の差によるものの可能性が示された。（錦織）

4. 神経皮膚症候群の治療指針・生活指導方針の策定

今回初めて生活指導指針を含む神経皮膚症候群4疾患（NF1, NF2, TS, XP）の治療指針を策定した。根治療法がなく、生涯にわたって症状が続く本症候群では、医師だけではなく、パラメディカル等の医療者、患者の家族、介護者等の疾患対処法の共有が不可欠であるが、今回の生活指導指針の策定は、この患者を囲む医療者、介護者、家族にとてきわめて有用であり、患者のQOL向上への貢献が期待される。

E. 結論

本調査研究班の基礎的病態解明研究により、神経線維腫内の血管増殖の分機序、NF1遺伝子ノックダウンによるカフェオレ斑の発症機序、上皮間葉誘導による神経線維腫の発生機序、神経線維腫のエピジェネティック異常、結節硬化症の神経分化異常、結節性硬化症の髄膜腫のエピジェネティック異常、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、色素性乾皮症の神経障害の病理などが明らかとなった。また臨床的研究として、びまん性神経線維腫を含めた頭部の易出血性病変切除の際の出血軽減法の開発、色素性乾皮症の新規分子診断法、結節性硬化症の顔面血管線維腫に対するラパマイシン軟膏外用療法、NF1の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などが行われ、患者のQOL向上に新たな道を開いた。特にこれまで有効な治療法がなかった結節性硬化症の顔面血管線維腫の薬物治療の開発に道を開いたことは特記される。

(資料)

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、標準的治療の目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ター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がまれで、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。

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、将来の手術的治療に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、各病態に応じた治療方針が要求される。

治療原則

2cm 以下の小さな腫瘍は、MRI と聴力を少なくとも半年毎に検査し、腫瘍径の増大と聴力低下を慎重に観察する。大きな腫瘍や増大する腫瘍は治療する。特に聴力損失を伴う例は積極的に治療する。手術による全摘出が望ましいが、術後残存腫瘍には放射線治療も有効である。また、小さな腫瘍には放射線手術も有効である。

1) 聴力状態による治療指針

両側に有効聴力があるときには、腫瘍の大きい側または増大の明らかな側を外科的に手術する。このとき、3cm 以下の腫瘍には放射線治療も有効である。術後に有効聴力が温存されれば、反対側も手術または放射線治療を行う。有効聴力が一側るときには、聴力損失側の腫瘍が大きいまたは明らかに増大するなら手術する。3cm 以下の腫瘍には放射線治療も有効である。有効聴力が一側で、聴力残存側の腫瘍が増大するときには、症例毎にインフォームドコンセントの下、経過観察または治療を選択する。両側に有効聴力がないときには、大きい腫瘍や増大する腫瘍を手術で摘出する。3cm 以下の腫瘍には放射線治療も有効である。

2) 腫瘍成長状態による治療指針

両側腫瘍が成長しないときには、引き続き経過観察する。一側腫瘍が成長するときには、成長側に外科的手術または放射線治療を行う。ただし、成長腫瘍側のみ有効聴力があるときには、症例毎に経過観察または治療を選択する。両側腫瘍が成長するときは、まず聴力の悪い側を手術する。このとき、3cm 以下の腫瘍には放射線治療も有効である。聴力が左右で同じならば腫瘍の大きい側またはより成長する側を治療する。

3) それぞれの治療方針における留意事項

孤発性の前庭神経鞘腫と異なり、神経線維腫症における前庭神経鞘腫では、蝸牛神経を取り囲む、あるいは蝸牛神経に浸潤する傾向があり、手術に際しては全摘出が困難なこともある。

放射線治療による腫瘍制御率は、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る。放射線治療後の聴力温存率は散在性の前庭神経鞘腫に比べて低い。神経線維腫症による腫瘍では照射を受けた後の染色体変異が多いとされ、稀ではあるが、放射線治療後の悪性転化の可能性は孤発性の前庭神経鞘腫に比べれば高い。

神経線維腫症による前庭神経鞘腫に対して経過観察を行う場合、一般に緩徐ではあるが、有意な腫瘍増大と聴力低下がみられる。片側の前庭神経鞘腫の大きさや聴力の変化は、対側の前庭神経鞘腫の変化と相関がないとされ、予後の推定因子に用いることはできない。

2. 脊髄神経鞘腫

MRI 検査をすると、多くの患者に多発性の脊髄神経鞘腫がみられる。症状がない限り、MRI を定期検査して経過を観察する。多発する腫瘍の成長速度は各々異なる。腫瘍が成長して脊髄を強く圧迫するか、脊髄症状が出現した時には手術で腫瘍を摘出する。通常全摘出が可能で、腫瘍の発生した脊髄知覚神経は切断することになるが、後遺症として問題になることは少ない。

3. 三叉神経鞘腫

小さな無症状の腫瘍は、MRI を半年毎に繰り返し撮影し、腫瘍の成長を経過観察する。腫瘍による症状（顔面知覚低下、咬筋麻痺、三叉神経痛など）があるときや、増大する腫瘍には手術を行う。外科的に全摘出すれば再発の可能性は低いが、術後には顔面の知覚低下や咬筋の麻痺が後遺症として残りやすい。3cm 以下の小さな腫瘍に対するガンマナイフなどの放射線手術による腫瘍成長制御率は95%以上である。

4. 髄膜腫

約半数に頭蓋内髄膜腫が発生し、しばしば多発する。3cm 以上になると、周囲の脳や脳神経を圧迫して神経症状が出現することが多い。MRI を半年毎に繰り返し撮影し、腫瘍の成長を経過観察する。腫瘍に圧迫された脳に脳浮腫が見られる場合や腫瘍の成長が明らかな場合には、摘出手術を検討する。脳神経症状がみられれば、摘出手術が必要である。できれば腫瘍を全摘出するが、脳神経や脳血管を巻き込んでいる場合には亜全摘出にとどめ、神経機能の温存を優先する。残存腫瘍にはガンマナイフなどの定位放射線治療を検討する。

5. その他の腫瘍

聴神経や三叉神経以外の脳神経にも神経鞘腫が多発する。MRI で経過観察し、腫瘍の成長が明らかな場合には摘出手術を検討する。腫瘍を摘出すると、腫瘍の発生した神経は切断することになるので、神経機能が残っているときにはできれば経過観察する。小さな腫瘍にはガンマナイフなどの定位放射線治療も有効である。

四肢など体の末梢神経にも神経鞘腫が多発する。かなり大きくなっても神経脱落症状はまれである。腫瘍の大きさのために四肢の運動制限や衣服の着脱制限があるときや、痛みなどにより日常生活に支障があるときには、腫瘍を摘出する。被膜下に摘出すれば、術後神経脱落症状は軽度のことが多い。また、脊髄には上衣腫が発生することがある。脊髄症状が明らかであれば、摘出手術を行う。

6. 生活指導方針

定期的な脳神経外科、耳鼻咽喉科、必要に応じて眼科などの受診をすすめ、毎年 1~2 回の神経学的検査、聴力検査、頭部 MRI・脊髄 MRI、白内障検査など行う。

最も生活上で問題になるのは難聴で、急速に進行する場合もあるが、長期間にわたり聴力が変化しないこともある。しかし長期的には難聴は避けがたいので、手話や読唇術などの練習を行うように指導する。

両側の前庭神経機能が悪化すると、平行機能障害により閉眼での歩行が困難になる。また、脊髄神経鞘腫により歩行障害や排泄障害が出現することもあり、これらの神経症状の応じた日常生活指導が必要で、リハビリテーションを要することもある。

何れにしても、日常生活の質を維持できるように、本人及び家族と良く相談して治療方針を決め、生活指導を行うことが重要である。

III. 結節性硬化症 (TS)

結節性硬化症は染色体 16 番上の TSC2 遺伝子と染色体 9 番上の TSC1 遺伝子の変異によって生じる優性遺伝性疾患である。この遺伝子産物は複合体として、mTOR (mammalian target of rapamycin) を抑制している。結節性硬化症では、TSC1 または TSC2 遺伝子産物の欠陥で、mTOR が活性化され、細胞の大きさの異常や細胞分裂の異常をきたし、特徴的な過誤腫性病変を作ると考えられている。

結節性硬化症の臨床症状の特徴は、乳児期から成人期の特異な時期に、多様な臓器に重症度の異なる障害がおこることにある。出生前では、心臓内の腫瘍で診断されることがある。心臓内の腫瘍は新生児期の不整脈の原因となることがあるが、多くは自然退縮する。乳児期には点頭てんかんなどてんかんの発病の頻度が高く、てんかんを発病した人に高頻度で知的障害が合併する。てんかんを早期に抑制することが知的予後にとって重要と考えられる。皮膚の白斑は生下時から認められるが、小児期から学童期以降、顔面の皮疹が増加してくる。また、成人期には爪囲線維腫や頸部などにスキントグと言われる皮疹の頻度が増加する。顔面の皮疹に対して、液体窒素療法、レーザー治療、アブレーションなどが行われ、爪囲線維腫は、出血しやすいなど日常生活に支障がある場合は、外科的切除が行われる。腎臓の血管平滑筋脂肪腫は学童期から発生することが多く、思春期に増大する。定期的にエコーや CT で観察し、血管成分に富み、腫瘍が大きい場合は破裂による出血の危険が高くなり、4cm 以上に腫瘍は、塞栓術または外科的摘出の適応となる。成人の女性では、肺のリンパ管筋腫症 (LAM) や micronodular multifocal type 2 pneumocyte hyperplasia (MMPH) が見られやすく、18 歳以上の女性では定期的な肺の検査が必要である。mTOR の阻害剤 (Rapamycin) が、腎腫瘍 (AML) や肺病変 (LAM) への有効性の報告があり、治療法として期待されているが、現時点では国内治験は行われていない。

以下、結節性硬化症の主要な症状についての治療指針と生活支援・指導、さらに遺伝カウンセリングについて記載する。

1. てんかん

1) 症状

てんかん発作は結節性硬化症患者の80%以上にみられ、多くの患者における初発症状でもある。てんかん発作の始まりは、患者により新生児期から成人期までさまざまであるが、生後4～6ヶ月頃に気づかれることが多い。多彩な発作を生じるが、大多数は症候性部分てんかん（側頭葉てんかん、前頭葉てんかん、他）と症候性全般てんかん（West症候群、Lennox-Gastaut症候群）である。治療に抵抗性の例が多い。

中でもWest症候群（點頭てんかん infantile spasms）は結節性硬化症の乳児の多くに見られ、シリーズ形成する発作（強直スパズム）を生じ、脳波でヒプスアリスミア（多焦点性の鋭波と不規則な高振幅徐波）を示し、大部分が知的障害を伴う。West症候群を含め、乳児期～幼児期早期にてんかん発作を生じた場合、治療に抵抗性の場合には知的障害を伴う確率がきわめて高い。

2) 治療指針

てんかん発作だけでなく、合併する知的障害や自閉症などを含め、トータルな視点から治療とケアを行う必要がある。年齢や症状、治療に応じて小児科や小児神経科、脳神経外科、神経内科、精神神経科の専門医へ紹介するのが望ましい。

てんかんの治療には薬物療法と手術療法がある。薬物療法は、全般てんかんと部分てんかんの両者に対し行われる。抗てんかん薬の種類は、他のてんかん発作に対するのと同様に、発作型に応じて選択する。

なお、結節性硬化症にともなうてんかん発作は、他の病因によるてんかん発作に比し、ピガバトリン（GABA アミノトランスフェラーゼ阻害薬）の有効性が高いことが知られている。しかしピガバトリンには、不可逆的な視野狭窄を生じる副作用がある。日本ではピガバトリンは認可されておらず、使用できない。

手術療法は、主に難治性の部分てんかんを対象として、施行される。MEG（脳磁図）やPET、ビデオ脳波同時記録、頭蓋内留置電極などの方法を組み合わせて、てんかん発作の焦点を同定した後、その部位を切除したり、周囲の脳との連絡を遮断する手術を行う。

3) 生活支援と指導

てんかん発作の性質（頻度、持続時間、覚醒時か睡眠時か、転倒の有無など）のほか、知的障害や自閉症の有無、程度も考慮して、個々の症例で総合的に判断する必要がある。目的は、発作にともなう事故を予防しつつ、患児のQOLを向上し、発達を促進することである。この目的に沿って、家庭（生活習慣、結婚・妊娠・出産など）、学校（水泳や校外活動への参加など）、社会（職場での危険防止、自動車運転の可否など）のさまざまな場面に関わる支援・指導を行う。

2. 知的障害と問題行動

1) 症状

知的障害は結節性硬化症の50～60%に見られる頻度の高い合併症である。てんかんを合併していない人では、知的障害の合併が少ない～ほとんどないことが知られている。従って、てんかんの発症と知的障害が関係していることが示唆されており、知的障害の発生予防には、てんかんの早期抑制が望まれる。

また、自閉性スペクトラム障害の合併の頻度も高く、結節性硬化症の30～50%が自閉的とされ、3歳以下でのてんかんの発症例や點頭てんかんの合併例で、その頻度が高いことが知られている。また、皮質結節が側頭葉にある場合やてんかん性異常波が側頭葉にある場合、自閉症スペクトラムの合併が多いと言われている。一般集団では自閉性スペクトラム障害は男子に多いのに対し、結節性硬化症では男女比は同じである。また注意欠陥多動性障害の合併も30～60%に見られる。

自閉性スペクトラム障害や注意欠陥多動性障害を合併する場合、多動、かんしゃくや飛び出し行動など問題行動が小児期から目立つことが多く、これらへの対応が必要になる。