

## ニューロナチンがケラチノサイト分化誘導を 制御する機序についての研究

研究協力者 師井洋一 九州大学大学院医学研究院皮膚科学分野准教授

### 研究要旨

我々は以前、ニューロナチンは神経線維腫では発現しないが、悪性末梢神経鞘腫瘍では発現していることを報告した。今回、ヒトケラチノサイトを用いてニューロナチンと様々な表皮分化マーカーの相関を調べ、ニューロナチンの発現は表皮早期分化マーカーであるインボルクリンと特異的に関連することを明らかにした。すなわち、ニューロナチンはインボルクリンの発現増強によってケラチノサイトの分化に関与することが示された。

### A. 研究目的

ニューロナチンは9kDaの小胞体の膜タンパク質であり、神経の発達と分化に関わる分子である。また、非神経系細胞の小胞体でもカルシウムと関与している可能性があることが報告され、膵臓ベータ細胞では細胞内カルシウム濃度を調整することによってインスリン分泌に関与している。ニューロナチンは成人では様々な臓器で発現がみとめられるが、皮膚での発現はこれまで検討されていなかった。

我々は、神経線維腫および悪性末梢神経鞘腫瘍でのニューロナチンの発現を検討し、良性の神経線維腫では陰性だが、悪性になると発現することを報告した。

さらに、皮膚のエクリン汗腺、アポクリン汗腺、そして脂腺でニューロナチンが高発現していること、そして正常表皮でも部分的であるが、主に基底細胞層に発現していることを見出し、すでに報告している。

そこで今回、ニューロナチンが表皮細胞でどのように発現しているのか、発現しているとすれば、どの表皮の分化マーカーと連動しているかを検討した。

### B. 研究方法

#### 1) 免疫組織染色法

表皮が肥厚する皮膚疾患（乾癬、慢性湿疹、扁平苔癬）と正常皮膚を用いて行った。使用した抗体は抗ニューロナチン抗体、抗インボルクリン抗体、抗CK1抗体である。

#### 2) 免疫蛍光染色法、ウエスタンブロット法

ヒト培養表皮細胞、Nnat遺伝子トランスフェクションを行った表皮細胞、偽トランスフェクションを行った表皮細胞を用いてNnatと分化マーカーの発現を検討した。発現を検討した分化マーカーは早期分化マーカーであるインボルクリン、CK1、晚期分化マーカーであるフィラグリン、ロリクリン、S100A7である。

さらに、ヒト培養表皮細胞においてsiRNAを用いたNnat遺伝子発現のノックダウンを行い、同様の実験を施行した。

### C. 研究結果

#### 1) 免疫染色

正常皮膚では、ニューロナチンは基底層に部分的に発現していた。乾癬、慢性湿疹、扁平苔癬では厚くなった表皮に広く発現が認められた。

インボルクリンとケラチン1は有棘層に広く分布

していた。免疫染色では、ニューロナチンとインボルクリンやケラチン1との空間的な関連性は見出せなかった。

## 2) 免疫蛍光染色法

免疫蛍光染色法で、表皮細胞はニューロナチンを細胞質に発現していた。インボルクリンは大型のより角化した細胞に強く発現していたが、ケラチン1はほとんどの細胞で陽性であった。また、2重染色を行い、ニューロナチンとインボルクリン、ニューロナチンとケラチン1が同一細胞に共通して発現していることを確認した。

## 3) ウエスタンブロット法

ニューロナチン、インボルクリン、ケラチン1の発現の協調性を調べるために、培養表皮細胞の角化を促進させる刺激（カルシウム濃度の増加、PMA刺激、細胞密度の増加）を加え検討した。カルシウム濃度を増加させるとインボルクリンとケラチン1の発現はともに上昇した。このとき、ニューロナチンも発現が増強した。PMAの添加はインボルクリンの発現は上昇させるが、ケラチン1の発現量は上昇しなかった。ニューロナチンはインボルクリンと協調するように、その発現が増強した。細胞密度の増加でも同様に、インボルクリンの発現は上昇するが、ケラチン1の発現量は上昇せず、ニューロナチンはインボルクリンと協調するように、その発現が増強した。

ニューロナチンを過剰発現した表皮細胞を作成すると、インボルクリンの発現が亢進していたが、ケラチン1の発現には有意差を認めなかった。さらに、晩期分化マーカーであるケラチン1、フィラグリン、ロリクリン、S100A7の発現は影響を受けなかった。

## D. 考察

本研究では、神経線維腫では陰性だが悪性末梢神経鞘腫瘍では陽性化するニューロナチンの表皮での発現、表皮の分化制御における機序について検討を行った。表皮は人体と外界との隔壁としての機能を果たしており、角化細胞は基底層、有棘層、顆粒層、角層へと上行しながら分化し、最終的には核や

小器官を自己消化により失って表層から脱落する。基底層から角層に至る分化の様子は連続的な変化であり、組織学的に良く調べられていて、表皮細胞の分化マーカーとして、基底層ではケラチン5 (K5)、ケラチン14 (K14)が発現し、有棘層からは早期分化マーカーであるケラチン1 (K1)、ケラチン10 (K10)、インボルクリンが発現し、顆粒層からは晩期分化マーカーであるフィラグリン、ロリクリン、S100A7などが発現することがわかっている。

我々は免疫染色にてニューロナチンが基底層に分布することに着目し、主に早期分化マーカーとの関連を検討し、そのなかでインボルクリンと特異的に関連があることを見出した。今後はさらにその意義について検討予定である。

## E. 結論

ニューロナチンは、表皮の分化マーカーのなかで、インボルクリンとかなり特異的に関連し、表皮の分化マーカーとして機能することが示された。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 中野美沙、永江航之介、三田村康貴、工藤恭子、竹内 聡、内 博史、師井洋一、古江増隆. びまん性神経線維種の減量手術における止血の工夫 日本レックリングハウゼン病学会雑誌 4(1):58-61, 2013.
- 2) Dugu L, Nakahara T, Wu Z, Uchi H, Liu M, Hirano K, Yokomizo T, Furue M. Neuronatin is related to keratinocyte differentiation by up-regulating involucrin. J Dermatol Sci. 2013 Oct 30. doi:pii: S0923-1811(13)00353-8.

### 2. 学会発表

特になし

## H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

特になし

## 神経線維腫症 1 型における注意欠陥 / 多動性障害、 学習障害に関する研究

研究協力者 岩崎信明 茨城県立医療大学医科学センター教授

### 研究要旨

神経線維腫症 1 型において、近年、認知機能障害や学習障害、注意欠陥 / 多動性障害（以下 ADHD）が注目されてきている。本研究では、これらの症状と関連性が指摘されている中枢神経系病変である Unidentified bright objects（UBOs）に注目し、UBOs の神経病理学的所見について検討した。

林 雅晴 東京都医学総合研究所 脳発達・神経再生

### A. 研究目的

神経線維腫症 1 型（以下NF1）の認知機能障害について、近年、欧米で注目されており、注意、知覚、遂行機能、学習能力などの問題点に関する報告が散見される。本邦では平成 16 年に発達障害者支援法が制定され、ADHD、学習障害など上記の問題に関連した疾患について援助の必要性や早期発見の重要性、学業への影響やうつ病・行為障害など二次障害防止へ向けた支援体制整備の必要性が指摘されている。

NF1 では学習障害や ADHD と関連する中枢神経系病変として UBOs が注目されている。UBOs は頭部MRI T2 強調画像において高信号域を呈す病変で、小児の 60-70%において基底核、脳幹、視床、視索、小脳に認められる。

UBOs の数や局在部位について、全般性知能低下、言語能力、注意、視空間認知、遂行機能との関連性が検討され、ADHD では視床病変との関連性が指摘されている。

UBOs の病理学的所見に関してこれまでの報告では dysplasia、heterotopia、空胞変性、血管周囲のグリオーシスを伴った石灰化などが病理学的仮説として述べられている。しかし、UBOs の頭部MRI 画像の所見と病理所見を比較検討した報告はなされてい

ない。

このように、NF1 における大きな問題点である認知機能障害に対して UBOs が影響を与えている可能性があり、その病態についての詳細に検討する必要があると考えられる。

本研究では神経線維腫症 I 型において頭部MRI で UBOs を認めた小児について、脳の病理学的検索を行った。

### B. 研究方法

症例は 2 歳時に皮膚にカフェ・オ・レ斑、雀卵斑様色素斑、虹彩小結節が認められ NF1 と診断された。頭部MRI T2 強調画像で視床、小脳に UBO が認められた（図 1）。5 歳時に感冒様症状が出現、翌日に腹痛、下痢、発熱、肝脾腫がみられた。急性リ

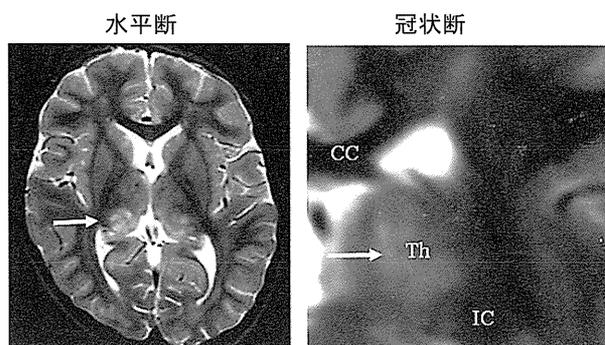


図 1 頭部 MRI T2 強調画像所見  
(Th: 視床、IC: 内包、CC: 脳梁、矢印: UBOs)

ンパ性白血病と診断された。心室性期外収縮、好酸球増加症に伴う肺病変、呼吸不全を併発し第4病日に永眠した。

大脳半球、基底核・視床、小脳、脳幹について神経病理学的検索をおこなった。一般病理学的染色ではHE (Hematoxylin-Eosin) 染色、KB (Klüver-Barrera) 染色、Holzer 染色、Bodian 染色を行った。免疫組織化学染色ではGFAP (Glial fibrillary acidic protein)、Calbindin-D28K、Vimentin、CD68、8-OHdG (8-Hydroxydeoxyguanosine)、4-HNE (4-hydroxy-2-nonenal) などについて染色をおこなった。

### C. 研究結果

UBOs が認められた視床では外側核に比較して内側核優位に、小脳では限局性に小脳回皮質下白質にHolzer 染色で染まるグリオーススを認めた。他に、海馬CA4～CA3、橋、大脳半球帯状回皮質下白質にも同様の所見が認められた。それらの部位ではKB 染色で染色性が低下し、GFAP 免疫染色陽性を示す巣状病変がみられ、高度の線維性グリオーススを呈していた。視床の線維性グリオースス部位ではMBP 陽性の有髄線維が減少し、CD68 陽性Ramified microglia、Vimentin 陽性グリア細胞が数多く出現していた。Oligodendrocyte に8-OHdG 陽性核、4-HNE 陽性胞体を認めた。小脳では線維性グリオーススを認めなかった深部白質にVimentin 陽性グリア細胞が巣状に出現していた(図2)。帯状回白質ではCD68 陽性Ramified microglia、脳梁ではCalbindin-D28K 陽性GABA 系介在神経とVimentin 陽性グリア細胞が、それぞれ増加していた。

### D. 考察

NF1 で高頻度に認められるUBOs について病理学的に検討した報告はほとんどない。今回、頭部MRIT2 強調画像で高信号の斑状陰影としてUBOs が認められていた視床において、病理学的には頭部MRI と類似した形態の巣状病変として線維性グリオーススが認められた。また、頭部MRI でUBOs が認められた小脳にも同様に、そして、頭部MRI ではUBOs を認めなかったが、UBOs の出現が報告されている海馬においても、病理学的には線維性グリオーススを認めた。

さらに、暦年齢に比し、CD68 陽性Microglia、

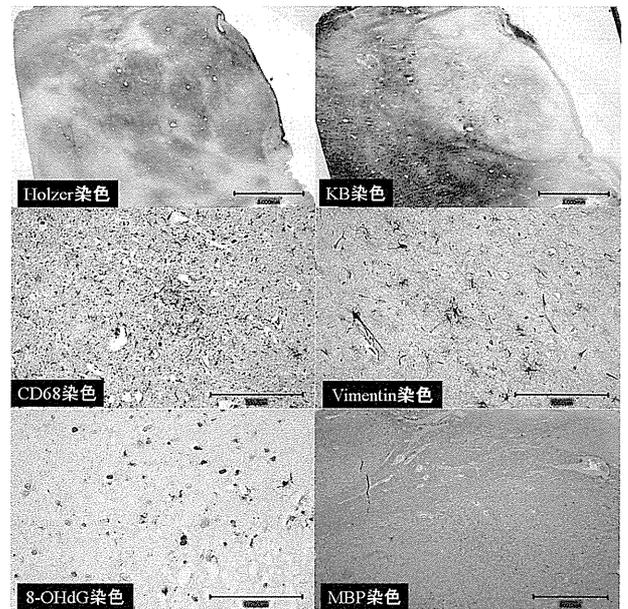


図2 視床における病理所見

Vimentin 陽性グリア細胞などの幼弱なグリアが中枢神経系全体に散在性認められた。

以上から、頭部MRI でUBOs として認められる画像所見は、線維性グリオーススを示しているものと考えられた。そして、UBOs が認められていない部位においても、神経病理学的には異常を呈していることが示唆された。

### E. 結論

NF1 ではUBOs は形態学的な異常所見として、主として線維性グリオーススを示唆する所見であり、さらに、UBOs を認めていない部位においてもグリア細胞に異常を有する可能性がある。したがって、NF1 ではUBOs の有無に関わらず臨床心理検査などをおこない、知能、認知、遂行機能、発達障害など、脳機能とその障害について検索をおこなうことが重要ではないかと考えられた。

### F. 健康危険情報

特になし

### G. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

## 神経線維腫症 1 型の診療のための画像診断

研究分担者 倉持 朗 埼玉医科大学皮膚科教授

### 研究要旨

画像成立のための物理学、また病理組織（マクロの所見や、組織を構築するためのコンポーネント）と画像の相関のパターン認識は成書に譲り、本論文では、主に皮膚科医が神経線維腫症 1 型の実際の臨床（対応と治療）をすすめていくために必要な画像診断について述べる。

NF1 患者に対する侵襲が少なく正確な情報が得られることが最も重要であるが、或る病態に対し、その性状を正確に描出するのに最も効果的で有用な imaging modality の組合せが、どのようなものであるかを検討することも大切であろう。

画像診断はまず、神経線維腫症 1 型の患者に生じるさまざまな neurogenic tumor を描出し、その経時的变化と治療後の変化を正確に把握するために必須である。画像診断はこれら神経原性腫瘍の biological behavior を示す。

また画像診断は、scoliosis・bony abnormality・vascular dysplasia などの、NF1 に関連する developmental anomaly/abnormality の検索、そして astrocytoma・GIST・pheochromocytoma・JMML・breast cancer など、神経線維腫症 1 型が有する cancer predisposition という性格に由来する、多臓器病変の追跡に必須である。

画像診断は、神経線維腫症 1 型が neurocristopathy であり、RASopathy であるという性格に基づく、疾患の側から要請された診断法ともいえる。

### A. 研究目的ならびに方法

神経線維腫症 1 型 (Neurofibromatosis type1; NF1) の診療を進めていくために必要な画像診断についてまとめた。画像診断は生体の情報を物理学的/化学的方法に依って画像化した診断法の全てを指すが、画像成立のための物理学、および病理所見（マクロの所見や、組織を構築するためのコンポーネント）と画像との相関のパターン認識は成書に譲り、また、実験的・研究的に行われ（てい）る画像診断には一切触れず、紙面の都合上、ごく僅かではあるが、主に皮膚科医が NF1 の診療のために実質的に進めるべき画像診断について、述べる。（従って網羅的ではなく、より重要な画像診断が選ばれていること、また皮膚科臨床でみいだされるものの記述が殆どで、皮膚科で診断しても、その後は脳神経外科・整形外科など、その専門科が主体となって診療していくものに関しては、それら当該科の専門書に

譲ったことを許されたい。)侵襲が少なく、病態の正確な情報が得られることが最も重要であるが、或る病態に対し最良の imaging modality の組合せが何であるかを検討することも大切であろう。ただし、画像診断に先立つ臨床像の仔細な観察と、慎重な追跡・対応が、何にも増して優先される。また、画像診断の持つ限界やジレンマにも留意する必要がある。たとえば、NF1 の診療で汎用される“MRI”ひとつをとって考えてみても、或る状態を示す MRI は、元来、“まぼろし”の集簇、-変動する時空間・環境の情報の集積・混淆-なのであるから、この“水”を主体にした画像そのもの・アーチファクト自体に由来した、或いは惹起された、①情報の過剰、②情報の過少、③解釈の過剰、④解釈の過少、がときに織りなす種々の診断の困難さに関し、意識的である必要がある。

画像診断を行った NF1 の方たちは、筆者が 27 年

間にわたり、必要に応じて、種々の画像診断を行った方たちである。いずれも検査の前に、十分な説明をし、検査を行った。

また、本研究班において、NF1 の医療に寄与するために、個人を特定できる情報は全て削除したうえで、報告することに、同意を得た。報告にあたっては、個人情報情報は全て削除するとともに、写真では一部、本人と判別できないように、ブラックで覆った。

## B. 研究結果と考察

### NF1 診療のための画像診断の実際

#### [I] 皮膚の病変

##### A) カフェ・オ・レ斑 café-au-lait spot (図1)

dermoscopy で観察すると、濃褐色調の regular pigment network (regular honeycomb-like structure) がみられる。但し毛孔の周りと皮膚紋理の一部では色が抜ける (図1)。

NF1 でよくみられる、カフェオレ斑の上に、もう1つ、または2つ (この場合はカフェオレ斑が3重になる) カフェオレ斑が乗った a café-au lait spot within a café-au lait spot (two (three)-tone café-au-lait spots) を観察しても、同様の色の抜けがみられる。

##### B) 皮膚神経線維腫 cutaneous neurofibroma ; cutaneous NF (図2)

cutaneous NF は、とくに deep-seated lesion である際に、他の間葉系腫瘍や毛母腫、粉瘤などと鑑別を要することがある。しばしば Color Doppler ・ Power Doppler Imaging (CDI ・ PDI) で腫瘍内部に血流が検出される (図2b)。Riccardi が強調するように、angiogenesis は cutaneous NF の増殖に於いても、key element である (Riccardi の絵 ; 図2b 下)。MRI では T1 強調画像で low、T2 で high、STIR で high intensity の内部均一な mass として描出される (図2c ・ d)。

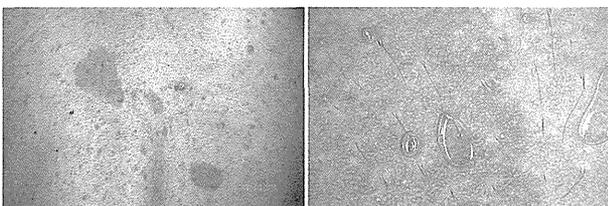


図1 27歳女性カフェオレ斑の dermoscopy. regular honeycomb-like structure ; 毛孔のまわりと皮膚紋理の一部では色が抜ける

##### C) 瀰漫性神経線維腫 diffuse neurofibroma ; diffuse NF (図3-図5)

一般に巨大レックリングハウゼン斑の部位が隆起してきて増大、ときに巨大になること、血流が豊富になること (しばしば sinusoidal vasodilatation を伴うような奇形血管を多数伴う)、外傷・打撲や手術を契機に、ときに腫瘍内出血・血腫形成を来すこと、内部に nodular plexiform neurofibroma やその悪性化を生じること、が特徴で、それらのいずれもが描出できる。また四肢では、筋層内を腫瘍および脆弱な奇形血管が占拠することがあり (腫瘍内の大出血のために、切断術が余儀なくされることがある一)、そのような症例でも、術前に病変の存在様式を知ることが可能である。diffuse NF の画像診断の要点は次のように集約できる。①PDI ・ CDI では豊富な血流信号がみられる (図3a)。

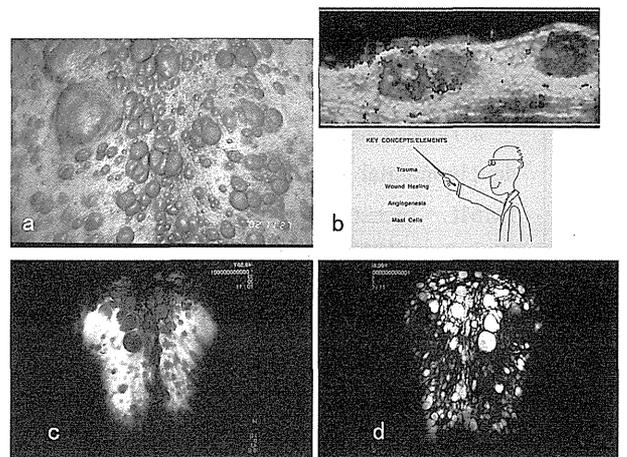


図2 皮膚神経線維腫 CDI (b) と MRI T1 (c) ・ STIR (d)

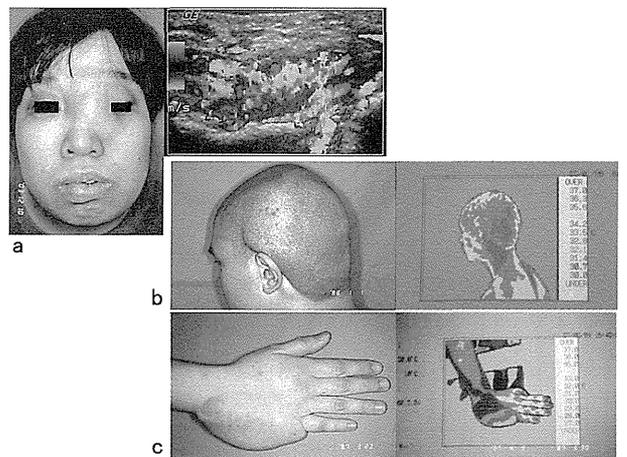


図3 瀰漫性神経線維腫の CDI (a) とサーモグラフィー (b ・ c)

Thermography では、周囲に比して高温のことも、放熱のため反対側より低温になることもある (図 3b・c)。

③血管造影では hypervascular であり、静脈相で sinusoidal vasodilatation をみることも多い。④MRI では、腫瘍の存在様式 (と surroundind tissue との関わり方の別) に依り 3 種類のパターンがみられる。腫瘍成分が T1 low (Gd 静注後 T1 で造影効果を示し high になる)、T2 high、STIR high で、(i) 腫瘍が

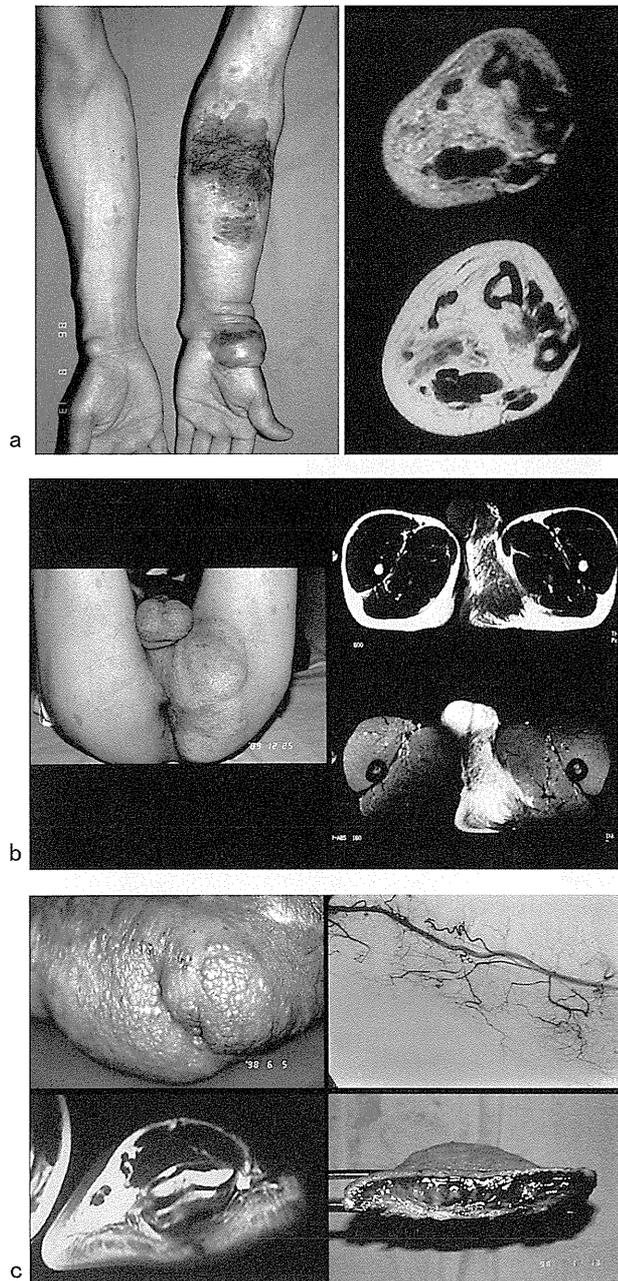


図 4 瀰漫性神経線維腫のいろいろ  
a) 筋層内を占拠するタイプ (上段 T2、下段 Gd 造影後 T1)  
b) 霜降り状の腫瘍の進展 (上段 T1、下段 STIR)  
c) pigmented diffuse NF (腫瘍内の豊富な melanin のため T1-high となっている)

mass lesion 全体を構成するもの、(ii) 腰殿部の病変で多いのであるが、腫瘍がサンドイッチのパンのように皮膚側と筋膜側にあつて、間に脂肪織 (の信号) を挟むもの、(iii) 霜降り状に入り込むもの、である。それらの実際を図 4 に示す (図 4a・b・c)。腫瘍内出血・血腫も MRI で容易に描出される。⑤ 3次元 TRUE FISP・MR angiography の VR (Volume Rendering) /MIP (Maximum Intensity Projection) reconstruction は、有用である。

図 5-a には頭部の diffuse NF/pachydermatocele に対する contrast MRA の VR 法による 3次元処理の 1例を示す。造影効果を生じた腫瘍とともに、pachydermatocele 内の豊富な奇形血管が描出されているのが分る。図 5-b は同一症例の拡散強調画像である (したがって正常の脳・脊髄、腹腔では脾臓なども黒く描出されている)。くさびで取り囲んだ mass lesion が pachydermatocele を、矢印 (→) で示した類円形の粒状のものが cutaneous NF である。sensitivity が高いので、体幹の深部にある病変の描出に、(MPNST も含めて、) 有効であろう。

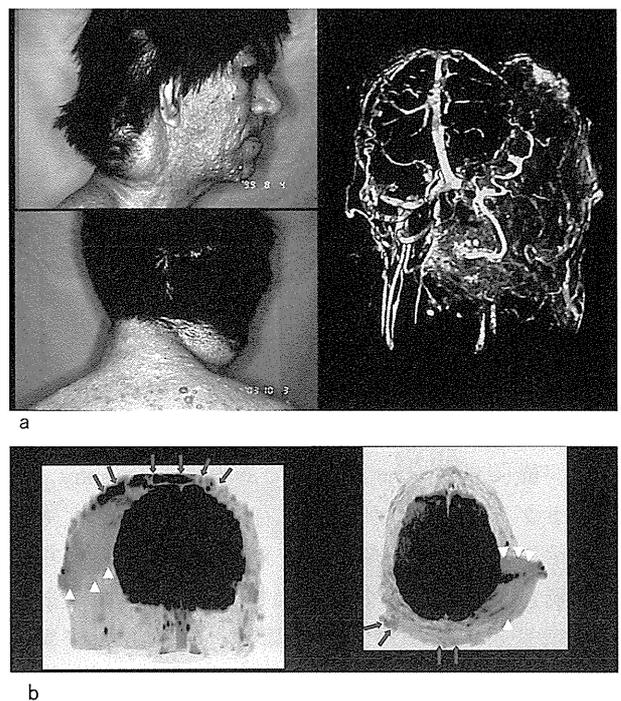


図 5 NF1 の diffuse neurofibroma  
a) contrast MRA の VR reconstruction; 豊富な奇形血管が分る  
b) 拡散強調画像; くさびで囲んだ mass lesion が pachydermatocele、矢印は cutaneous neurofibroma を示す

D) 結節状蔓状神経線維腫 nodular plexiform neurofibroma ; nodular PNF (図 6- 図 8)

nodular PNF は、NF1 の患者にのみ生じるわけではないが、NF1 に於いて圧倒的に頻度が高く、高度な疼痛 (圧痛・ときに自発痛) を惹起し、また何よりも悪性末梢神経鞘腫瘍 (MPNST) の発生母地となりうるため、MPNST、paraspinal plexiform NF と並び、皮膚科領域では最も生命予後を左右する risk factor として、極めて重要である。

①MRI は有用である。(i) 均一な T1 low、T2・STIR high で、造影効果を一様に示すものか、(ii) target appearance、または zonal distinction を示すもの (この場合、腫瘍は T1 で中央部high・周辺部low、T2・STIR で中央部low・周辺部high に描出され、Gd 静注後T1 強調画像で造影効果は中央部に優位) とに大別される (図 6-a・b・c)。後述するが、MPNST で一定以上の大きさをもつものは、T1・T2・STIR 上、内部の不均一性が特徴で、この heterogeneous な所見は Gd 造影後T1 で明瞭となる。しかし nodular PNF から生じた focal malignancy や early nodular plexiform MPNST と呼ばれるものと、MPNST の小型のものは、nodular PNF と同様の形態で描出され、悪性化を指摘できなかった。このことは、NF1 患者の、特に深部に於いて異時性・多中心性に生じ、増加・増大する nodular PNF の長期の観察が、MRI に依存してはならないことを示している (図 7)。また nodular PNF はしばしば diffuse NF 内に多発、ときに集簇してスジコ状の集塊をなす。②US 上では、特に PDI・CDI に於いて、内部にしばしば血流信号をみるのが有用な所見であるが、小型の MPNST、early nodular plexiform MPNST でも、nodular PNF と同等の画像を呈することがあり、やはり注意を要する。③エラストグラフィー；小さな nodular PNF が diffuse NF 内にある際、nodular PNF を明確に触知できないことがある。そのような際には、組織弾性イメージングである elastography (エラストグラフィー) が極めて有用である。もともと圧迫すると軟らかい部分は変形しやすく、硬い部分は変形しにくいことを利用して、加圧前後の反射エコー信号からの深度別の変異量の測定と、変異量からのひずみの計測と、画像化を、順に行う手法であるので、全体が比較的軟らかい diffuse NF の内部で、密着した硬い nodular PNF の念珠状の連続・集簇が、よく区別されるだけでなく、1 個 1 個の nodular PNF の内側・外側にもしばしば硬さの差があるため、このことを反映した zonal distinction が、

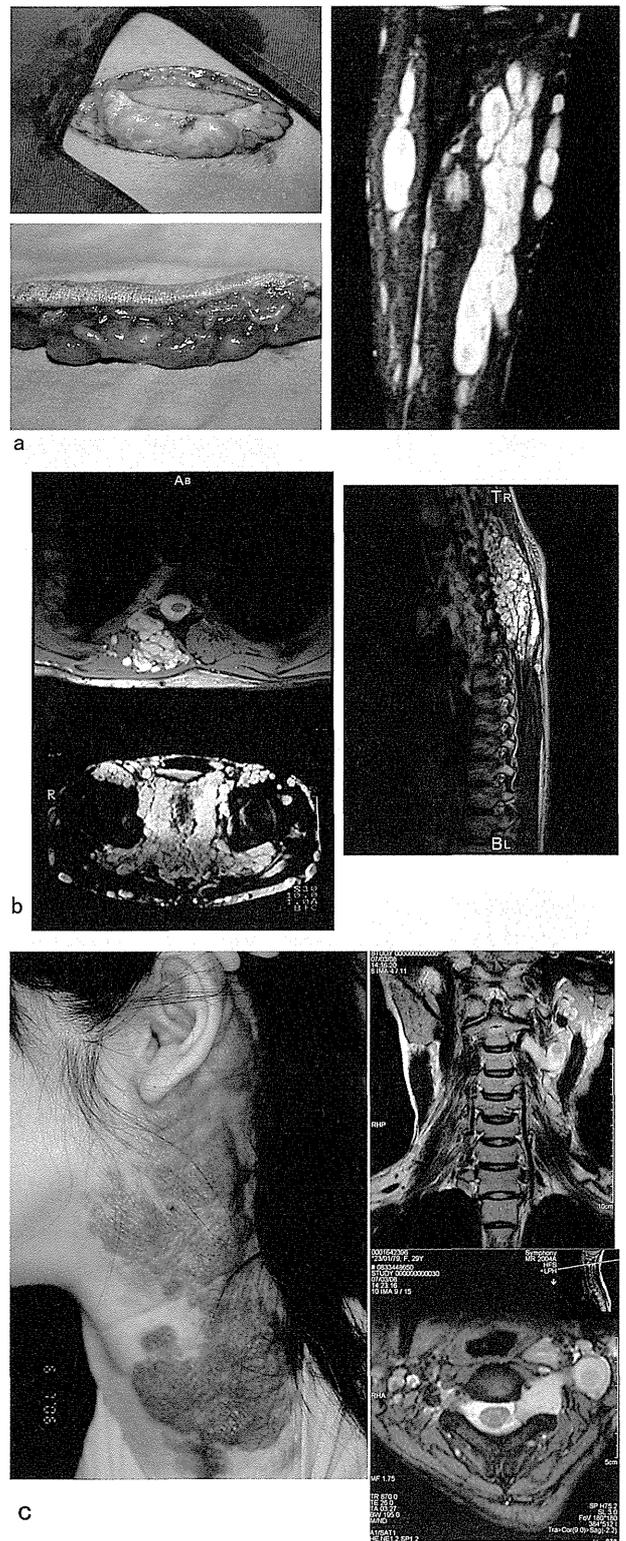


図 6 結節状蔓状神経線維腫の MRI 所見  
b の下段の症例は腹腔内を充満している。  
c は、瀰漫性神経線維腫内にあり、妊娠・出産を契機に増加・増大、左耳下腺部～後咽頭間隙、また脊柱管内に進展した。

—多くの場合、内側の細胞密度の高い部位が硬く、blue に表示される—、明瞭となる (図 8)。臨床的に触知しえないものでもエラストグラフィーで描出

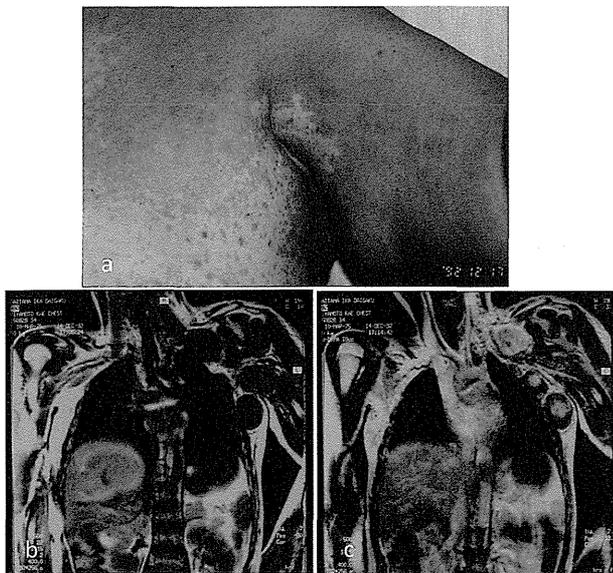


図7 17歳女性NF1; diffuse NFとその内部の結節で、Gd静注後T1でtarget appearanceを呈し、臨床像もnodular PNFを思わせたが、early nodular plexiform MPNSTであった。

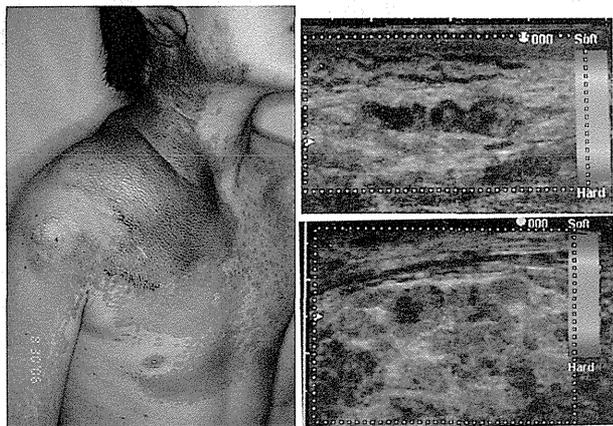


図8 diffuse NF内のnodular PNFのelastography所見。nodular PNFがよく判別できるとともに、1個1個のnodular PNFのzonal distinctionまでよくわかる。

しうる利点は、経過を慎重に診ていくことの中で、大きい。

E) 悪性末梢神経鞘腫瘍 malignant peripheral nerve sheath tumor; MPNST (図9-図12)

de novoに生じるものと、(それよりも多い頻度で) nodular PNFから発生するものがある。①有用な画像診断としては、まず原発巣に対するMRIが挙げられる。病変の存在様式を知り病期を決定するためにも、根治的切除縁の予測をし治療後の経過を追跡するためにも、MRI検査は必須である。ただし前述のごとく、(i) nodular PNFに生じた“focal” malignancyや小型のMPNST、early nodular plexiform

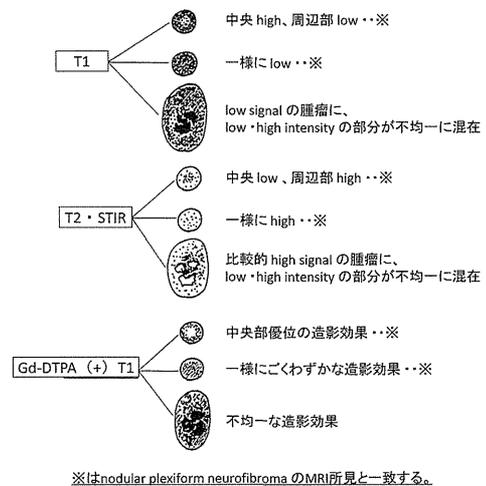


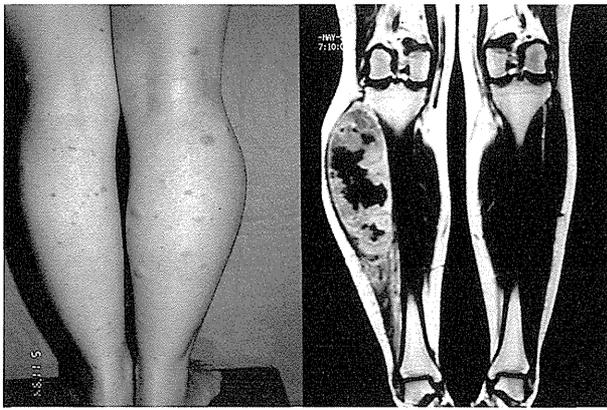
図9 malignant peripheral nerve sheath tumorのMRI所見

MPNSTは、nodular PNFとのあいだにMRIの所見に差がみられず(図9)、臨床所見をよく観察し、経時的に丁寧に追跡することが大切である。ii)一定以上の大きさを持つMPNSTは、T1・T2・STIR上、腫瘍内出血や変性・壊死などを反映した内部の不均一性(Gd造影後T1で不均一性は明瞭となる)を特徴として描出される(図10-a・b・c)。

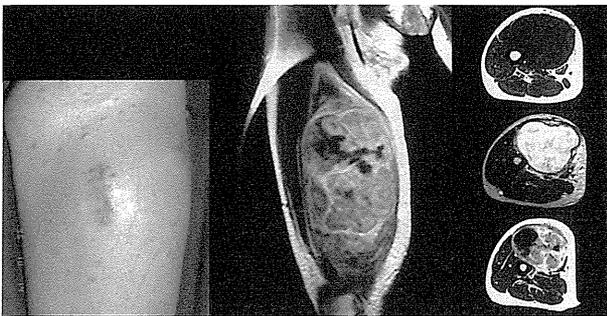
②核医学が有用で、 $^{67}\text{Ga}$ 、 $^{201}\text{Tl}$ 、 $^{99\text{m}}\text{Tc-HMDP}$ 、 $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ で陽性となる。 $^{67}\text{Ga}$ で陰性のものが、他の核種で、しばしば陽性となることは知っておく必要がある(図11)。③MPNSTも、FDG-PET/CTでは、通常、異常集積を呈して描出されることが多く、そのような症例を示す(図12)。ただし、初期の悪性変化に関しては、特にearly nodular plexiform MPNSTを描出しうる画像modalityの組合せとして、拡散強調画像とPET/CTの組合せが有効かどうか、検討したが、明確な結果は得られなかった。神経原性腫瘍では、良性でも、FDGの集積強度を定量的に評価するstandardized uptake value (SUV)がしばしば高いため、SUVが異常高値になればMPNSTとする決定打にはならないのである。(advanced・high-grade MPNSTは、通常MRIやscintigraphyで描出される。)しかも、それすらも例外的な症例があり、診断上、FDG-PET/CTの解釈には、特に注意を要する。自験例でもSUV値が異常高値で、MRI上でも内部の不均一性が顕著なため、MPNSTと考えられた巨大なmass lesionが、nodular PNFであった女性のNF1症例がある。

F) グロムス腫瘍 glomus tumor (図13)

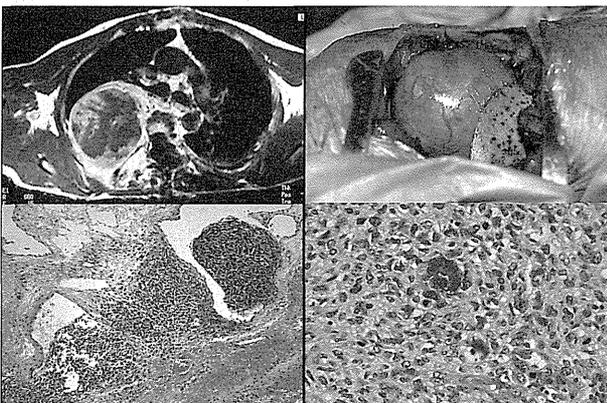
NF1では理由は不明であるが、グロムス腫瘍の合併が多い。dermoscopy上、桑の実状で赤紫色の



a



b



c

図10 MPNSTのMRI所見；内部の不均一性が目立つ（a・b中央・cはGd静注T1）

構造物として観察される。色合いは血液のたまりや細胞集塊の程度を反映して、内部でそのトーンを変える（図13）。

NF1の患者さんは、全科で対応している。皮膚科でも、皮膚以外の病変の画像診断を、必要に応じしばしば行い、正しく診断する。ただし前述したように、診断後はそれぞれの専門科にうつり、最も適切な診療を受けることになるわけであるから、その後の精査は該当する専門科で多くはなされ、慎重なフォローを受けることになる。本稿では、紙面の都合上、ごく簡単に示すこととする。

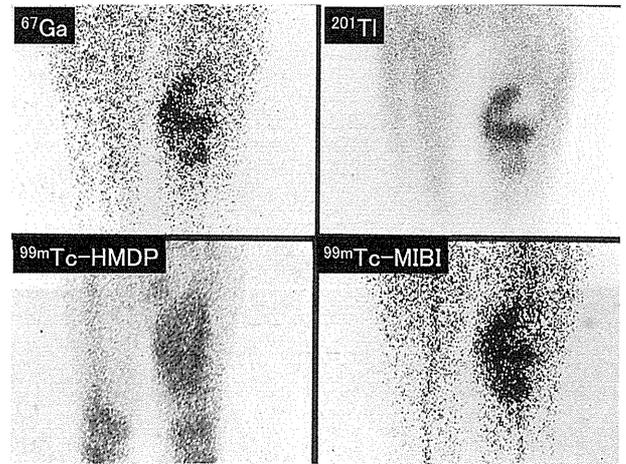


図11 図10b症例に於けるシンチグラフィ

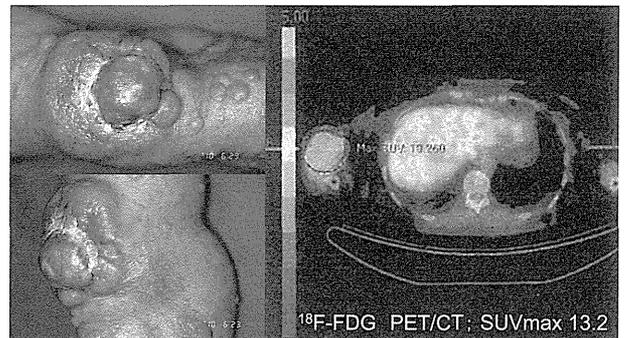


図12 MPNSTの<sup>18</sup>F-FDG PET/CT

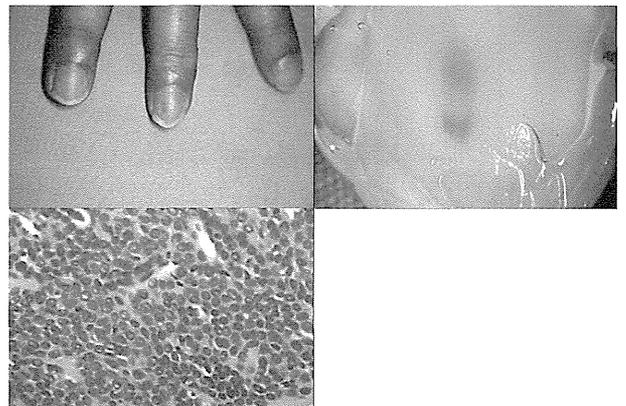


図13 35歳NF1男性に生じたグロムス腫瘍（右上がdermoscopy）

## 【II】中枢神経病変

### A) 視神経膠腫、毛様細胞性星細胞腫（図14-a）

視神経膠腫optic pathway gliomaはNF1の診断基準にあるが、日本人患者では欧米に比し、発生頻度が低いことが繰り返し強調されている。組織学的には毛様細胞性星細胞腫pilocytic astrocytoma（WHO分類grade1）で、視神経にとどまって視覚路

に沿った成長がみられないものや、自然に退縮する症例も多い。このことはMRIでの追跡がまず優先されることを指しており、MRIの重要性は大きい。pilocytic astrocytomaの最大の好発部位は小脳虫部で、視神経、脳幹部と続く。図14-aに、視神経・視交叉部、松果体部のpilocytic astrocytomaのMRIと病理組織像(spindle-shaped cells with hair-like processes and Rosenthal fibers)を示す。

B) UBOs; Unidentified Bright Objects (図14-b)

本態はまだ明らかにされていないが、ひとつの考えは部分的な髄鞘化の異常で、髄鞘化に関連するOligodendrocyte-Myelin Glycoprotein (OMGP) geneはNF1のイントロン内にあることが知られている<sup>1)</sup>。組織学的には髄鞘の空胞変性・海綿状変化、グリア細胞の異常増殖などが観察されるとされるが、岩崎信明・林 雅晴らは剖検例を検討し、UBOがみられた部位に線維性グリオシスを認め、NF1では暦年齢に比し、幼弱なグリア細胞が中枢神経全体に増加している可能性があるとして述べている。2歳以降に、淡蒼球・内包・大脳脚・小脳・脳幹を中心に出現、MRI T2強調画像で高信号を呈し、mass effectを伴わない病変としてみられるが、(T2・)FLAIRで高信号、拡散強調画像で高信号、ADC値は高値を示す。Gdによる造影効果は無い。典型例を図14-bに示す。NF1の児ではT2で異常信号を呈さなくともADC値が優位に高い値を示すことがあり、このT2高信号に先立つADC値の上昇は、鋭敏に病巣を検出するマーカーとも考えられる。UBOsが重要性を増したのは、NF1児の学習認知障害が視床の病変(の数・容積)と相関があるとする説があるからである<sup>2)</sup>。20歳頃までに、多くの症例では消退する。

C) 類もやもや病 (図14-c)

小児期の脳虚血症状の原因、成人例では頭蓋内出血の原因ともなる脳血管障害で、Willis動脈輪前半部の狭窄・閉塞とその循環不全のために生じた側副血行路—これがタバコのけむりの如くもやもやした血管としてみられる—のため、こう呼ばれるもやもや病であるが、NF1ではもやもや病に似た病変が、さほど稀ならずみられる。30歳女性例を図14-cに示す。

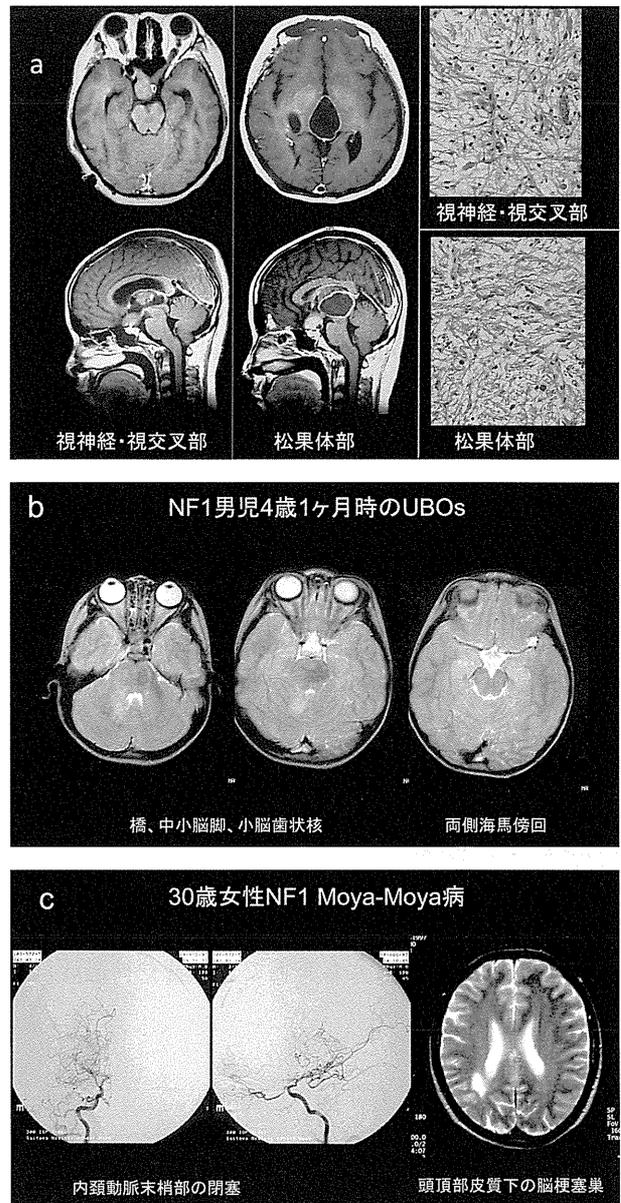


図14 a; 視神経・視交叉部、および松果体部の毛様細胞性星細胞腫  
b; UBOs - いずれも好発部位である  
c; 30歳女性NF1患者に生じた類もやもや病と脳梗塞像

D) 椎骨動静脈瘻、その他の血管性病変、およびNF1-vasculopathy

脳虚血症状の原因となる(一血管性雑音を患者が自覚することも多い)椎骨動静脈瘻は、それほど稀ではない。主幹脳動脈の閉塞・狭窄、脳動脈瘤も、正確な頻度は明らかではないが、稀ではない。

この部分で述べるのは妥当ではないかもしれないが、多臓器の血管(肺動脈や小脳動脈、腎動脈、また、種々の内分泌臓器の動脈)に、NF1変異に基づくNF1-vasculopathyがしばしば認められ、それぞれ

に対しても、血管造影やMRAが行われる。動脈瘤や血管の破綻・出血の原因、高血圧の原因ともなるため、そのことが強調されるが、NF1-vasculopathyを生じる動脈は、実は幅ひろく、大動脈から径50 $\mu$ mの小動脈にまで及ぶことが知られている。現在欧米で、最も多くの研究が、盛んに行われている領域である。組織学的には、ごく簡単にまとめれば、pure intimal type・advanced intimal type・intimal-aneurysmal type・nodular or epithelial typeの4型（かつmixed・intermediate・variant form）に、分類されている<sup>3)</sup>。

### 【III】骨病変・整形外科的病変（図15・図16）

ごく簡単に述べる。

#### A) 骨病変（図15）

胸郭変形、頭蓋骨・顔面骨欠損、下腿骨の菲薄化と弯曲、など種々の病変がみられる。diffuse NFの長期の圧迫による顎骨などの骨の菲薄化も、しばしば認められる。ここでは、右眼球腫大を来した5歳男児の眼窩後壁の2か所の骨欠損（herical CT-図15-a）と、43歳男性の大きな頭蓋骨欠損（図15-b）、また30歳男性の左前腕骨の高度の変形と菲薄化（図15-c）を示す。NF1ではpatulous canalと呼ばれる両側性の内耳道拡大も有名で、難聴や神経耳科的検査異常の一因となる。

#### B) 整形外科的病変（図16）

整形外科の領域では、種々のneurofibromaおよびMPNSTは勿論のこと、そのほか、脊柱変形一側弯症・後弯症一、dural ectasia、先天性脛骨異形成症と

先天性脛骨偽関節症、といった、いくつもの大テーマがある。このうち、NF1のdystrophic typeの脊柱変形は、10歳以前に側弯が現れ、成長と共に、また成長終了後も、カーブが進行する。範囲が狭く、短く鋭い弯曲を示す。腫瘍による脊髄圧迫があったり、高度な脊柱変形が進行した際には、麻痺を来すに至る。画像診断では、肋骨のpencilngや、椎体のscalloping・wedging、横突起のspindling、椎間孔の拡大、dural ectasia、椎弓根欠損などのdystrophic changeが、みられる。また、先天性脛骨異形成症は、前方凸の弯曲、外反変形、下腿短縮がみられるほか、骨折の際、単純X線写真で骨折端の先細りがあり、骨折の治癒過程がみられないことが特徴である。ここでは、図16-aにdystrophic typeの側弯症を、図16-bにdural ectasiaを載せるのみにし、詳細は、整形外科の成書に譲らせていただくこととする。

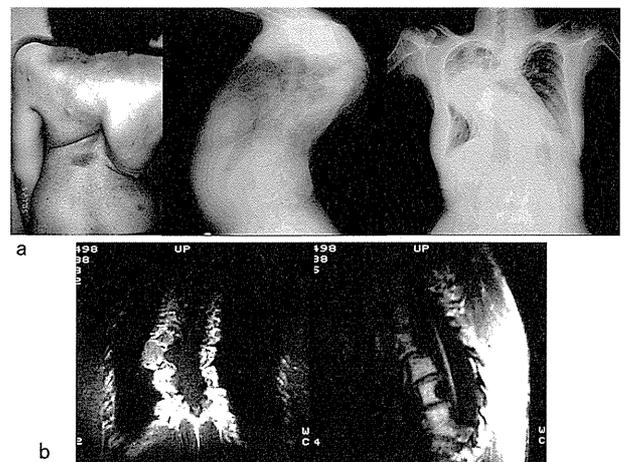


図16 a; dystrophic typeの側弯症  
b; dural ectasia

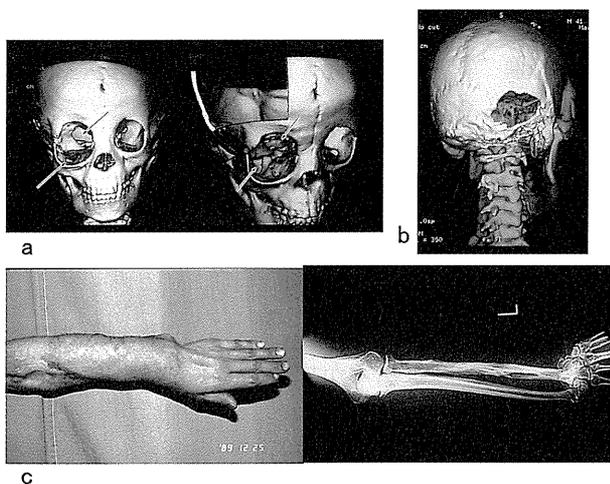


図15 a; 眼球腫大を呈した児の眼窩後壁の2か所の骨欠損  
b; 大きな頭蓋骨欠損  
c; 左前腕骨の高度の変形と菲薄化

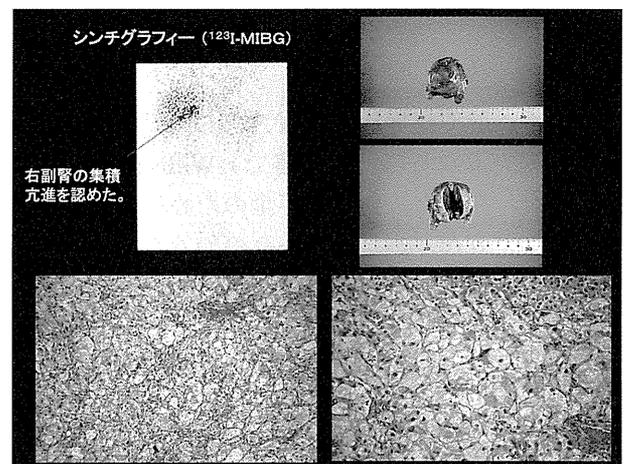


図17 NF1患者に生じたpheochromocytoma; <sup>123</sup>I-MIBGシンチは有用である

#### 【IV】褐色細胞腫 pheochromocytoma (図 17)

neural crest-derived tumor で、交感神経系の傍神経節から生じる腫瘍である（特に狭義には、副腎から生じたものを指し、副腎外発生ものをパラガングリオーマと呼ぶ）。NF1 に生じる本症は、NF1 型と呼ばれる。平田結喜男によれば、NF1 での合併は約 1% であり、また pheochromocytoma の側からみれば約 5% が NF1 型であるとされる。20 歳以上の成人で好発する。平田はまた、NF1 に生じる高血圧（6%）の原因には、褐色細胞腫以外にも大動脈狭窄・腎血管性高血圧があるので（一褐色細胞腫には症状のないインシデンタローマがあることもよく知られる）、NF1 の高血圧患者に関しては、褐色細胞腫のカテコールアミンの過剰分泌に由来するのか、腎血管狭窄に由来するレニン-アンジオテンシン系の亢進に由来するのか、その両者の検討が必要である、と述べている。画像診断としては、CT・MRI のほか、図 17 に示す  $^{123}\text{I}$ -MIBG シンチの所見が有用である（集積亢進を示す）。悪性化の際には  $^{18}\text{F}$ -FDG PET が汎用されるが、良性でも集積があり、画像による良・悪性の鑑別は困難なため、むしろ転移巣の検出・全身の評価を目的に、骨シンチと共に行われる。pheochromocytoma を主に生じる副腎髄質細胞は、腹側経路の体幹部 neural crest に由来する。（ほかにも NF1 で生じる内分泌腫瘍は、多くは neural crest origin である。）なお sporadic な褐色細胞腫でも、20~25% の頻度で somatic NF1 mutation が認められる。また腫瘍細胞では、mTOR の異常な活性化が認められる<sup>4)</sup>。

#### 【V】GIST; 消化管間質腫瘍 gastrointestinal stromal tumor (図 18)

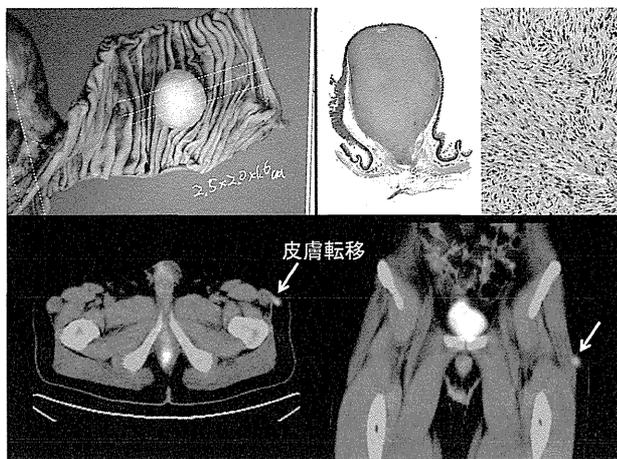


図 18 39 歳 NF1 男性患者に生じた消化管原発 GIST。  
 $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT にて皮膚転移が明らかとなった。

通常の GIST と異なり、NF1 の GIST では、KIT と PDGFRA 遺伝子の変異が認められず、NF1 が RAS に抑制効果を持つため RAS-MEK pathway の活性化がみられること、そしてイマチニブが効かないことが特徴で、また STAT1・STAT3 のリン酸化が殆ど無く、MEK-MAPK と PI3K-mTOR 経路の活性化が腫瘍細胞で認められることが、西田俊朗らにより、明らかにされている。NF1 の患者では、1~7% と高率に、GIST を生じ、多くが十二指腸から近位空腸に多発する、小腸の GIST である。消化管造影検査 (X 線検査)・内視鏡検査・超音波内視鏡・CT・MRI・FDG-PET 検査などが、適宜なされる。図 18 に GIST の 1 例を示す。この症例は、悪性度の高い症例で、 $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT で、皮膚転移が明らかになった症例である。

また、GIST でもう一つ大事なことは、GIST が一種の RASopathy (RAS/RAF/MEK/ERK などのシグナル伝達経路の dysregulation に基づく疾患) であると同時に、neurocristopathy でもあることである。GIST は、消化管筋層内の pacemaker である Cajal 介在細胞の腫瘍であるが、その Cajal 介在細胞は、neural crest origin である。

#### 【VI】乳癌 breast cancer (図 19)

NF1 の cancer susceptibility という性質を示すものに、乳癌がある。図 19 には、MPNST を疑い切除した際に、乳癌であることが判明した NF1 女性の症例を示すが、腫瘍は、術前の MRI で内部不均一性が明らかになったとともに（このことは、術前に、MPNST を疑わせる一つの根拠となった）、 $^{201}\text{Tl}$ 、また  $^{67}\text{Ga}$ -SPECT で集積がみられた。乳癌の通常の検査が、そのうち、短期間で（皮膚科医である筆者を）訪れた、多くの NF1 の乳癌を持った方たちに、乳腺腫瘍科に場所を移して、行われている。米国の調査では、50 歳未満の女性では、NF1 での乳癌の発症率は一般人口の 4.4 倍とされるため、通常の乳癌で推奨される検診、マンモグラフィーを、より早期に開始すべきだとする、NF1 女性独自の診療（検診）ガイドライン作成を、求める声がある<sup>5)</sup>。ところが同時に、NF1 では放射線被曝が、乳癌を含め悪性腫瘍発生のリスクを高めるとするデータもあるために、そのことに意義を唱えるグループもある。BRCA 変異保有者のみならず、non-NF1 女性でも、主に NF1 gene の突然変異によって乳癌が誘発されるグループがある。佐伯俊昭は、NF1 遺伝子は RAS/RAF/MEK/ERK や PI3K/AKT などのシ

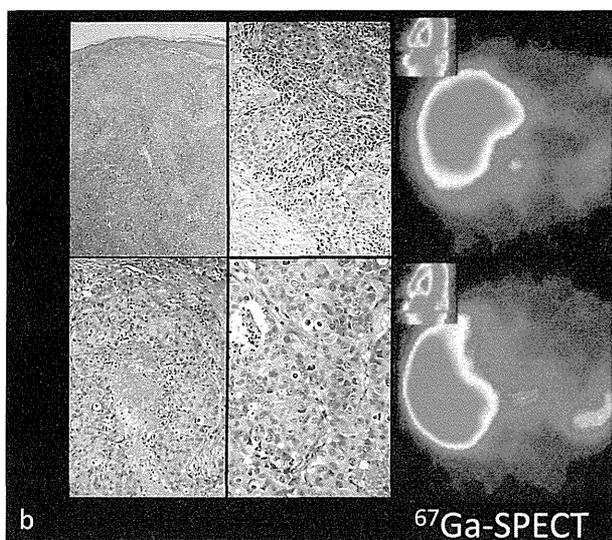
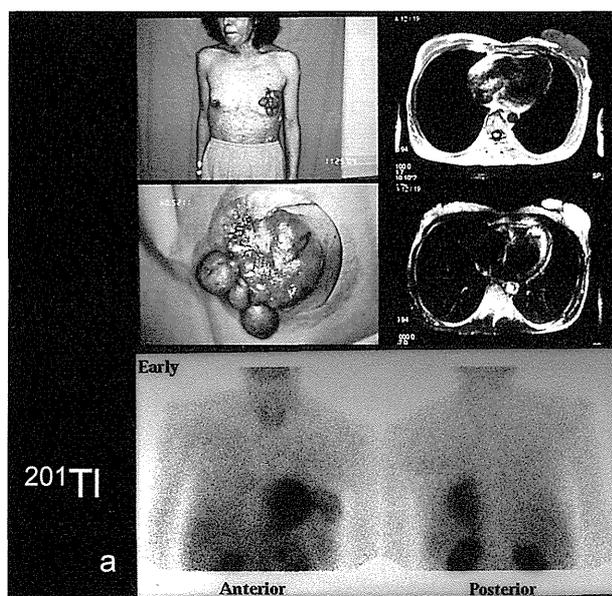


図 19 NF1 患者に生じた乳癌。  
<sup>201</sup>Tl および <sup>67</sup>Ga-SPECT で集積が認められた。

グナル伝達経路に関与し乳癌の発症に関わるとともに、NF1gene が乳癌細胞の増殖、また乳癌幹細胞の分化に関連する HER2 や Estrogen receptor などとも関連する、重要な遺伝子である、と述べている。

### 【VII】骨髄増殖性疾患 (図 20)

最後に、もうひとつ、NF1 の cancer susceptibility を示す代表の一つである骨髄増殖性疾患を挙げる。最も有名なものは若年性骨髄単球性白血病 (JMML) である。ただし非Hodgkin 悪性リンパ腫、および急性リンパ芽球性白血病も、non-NF1 に比し、高率に発症するという疫学データがある<sup>6)</sup>。図 20 には頸部の nodular PNF を疑い切除した病変の組織診断から、B cell lymphoma が明らかになった女性症例を示す。胃や硬膜外にも集塊をなして存在してい

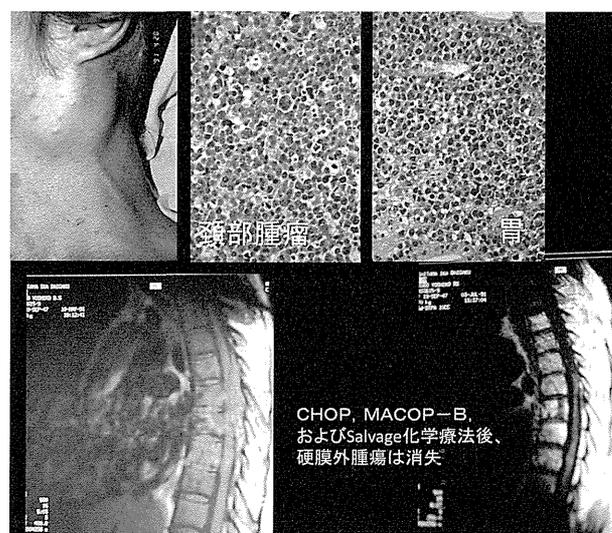


図 20 NF1 女性に生じた B cell Lymphoma。  
 CHOP、MACOP-B 療法により、硬膜外腫瘍は消失した。

たが、CHOP、のちに MACOP-B 治療を行い、胃病変・硬膜外の腫瘍の消失をみた。骨髄増殖性疾患 (MPD) で最も NF1 との関わりが強く、そして高い発症率が知られているものが、前述の如く若年性骨髄単球性白血病 (juvenile myelomonocytic leukemia; JMML) である。

林 泰秀は、NF1 患者に発症した MPD の NF1-GAP が顕著に低下しており、JMML の増殖機序として、RAS 経路遺伝子の活性化、もしくは NF1 遺伝子の不活性化が重要であるとした。NF1 の欠損は RAS の活性化を介して骨髄系細胞の増殖を来とし、ホモ接合体細胞をマウスに移植すると JMML 様の像が出現することが知られている。JMML の発症に NF1 が関与するとするもう一つの根拠として、次世代シーケンサーを用いた JMML の NF1 の解析で、約 10% に変異がみられたことを、林は挙げている。NF1 の JMML に於いて、NF1 の造血幹細胞は、NF1 の胚細胞変異、また NF1 のほかのアリルの変異や RAS、PTPN11 の異常が加わり JMML になり、更に p53 などの変異が加わって進展していく、という、多段階発癌のメカニズムが考えられている。

### C. 結語

NF1 診療に於いて、さらに何が画像診断に求められるか

画像診断は NF1 の診療に欠くことができない。また最良の医療を NF1 の方たちに提供する光源となるような NF1-ology を構築する上でも、画像診断

は必須である。それならば、どのような画像診断が、侵襲が少なく正確な情報を与えてくれるのか。或る病態に対して、どのようなイメージング・モダリティー（の組み合わせ）を選択したらよいか。現時点でこれらのことを考えたのが、今回の報告である。本邦・欧米でなされている、実験的・研究的な画像診断には一切ふれず、それらの文献の紹介もせず、実質的にNF1の方たちを診ていくために有用と考えられた画像診断のみを、わずかな自験例での所見から、まとめた。皮膚科領域に限り、いくつかの、今後も探求していくべき事柄を挙げる。

1) ひとつは、NF1に於けるQ.O.L.を左右する重要なファクターである、nodular PNFのことである。de novoに発生するMPNSTと異なり、多くのNF1に生じるMPNSTはnodular PNFから発生する。初期にはfocal malignancyと評価してよいものが、これを見逃すと悪性度を増しearly nodular plexiform MPNSTとなり、手術や化学療法による治療に抵抗し、更には肺転移を高率に生じるような予後不良のMPNSTになっていく。異時性・多中心性に、同様の経過を呈するようになる病変、特に深部に多発している病変を有する患者にとっては、早期にみつけだすことが、最重要の問題点となる。存在部位、存在する様式によっては、容易に発見できず、摘出して組織学的診断を早期に行うこともできないことから、初期の悪性変化を描出しうる画像のモダリティー、および生化学的マーカーを探ることが求められる。MRI上、early nodular plexiform MPNSTは、nodular PNFと同様の画像を示し、また拡散強調画像とPET/CTの組み合わせでも、初期病変が検出できなかったことは、一とくにPET/CTで、(良性病変でもSUVは比較的高値を示すが、)SUVの異常な高値ですら、決定打とならない症例も多かったことは一、臨床上の、大きな問題点となった。

2) もう一つは、NF1という疾患の持つ多様性のこと、そしてそのことを反映した画像診断が、(新たに)求められているということである。NF1に関連するdevelopmental anomaly / abnormality (scoliosis・bony abnormality・vascular dysplasiaなど)の検索、そしてastrocytomaやGIST・pheochromocytoma・JMML・breast cancerなど、NF1の持つ、cancer predispositionという性格に由来する、多臓器病変の診断と追跡に、画像診断は必須である。画像診断は、NF1がneurocristopathyであり、RASopathyである、という性格に基づいた、疾患の側から要請された診断法ともいえる。NF1診療のための画像診

断は、NF1患者のために存在する。

## D. 健康危険情報

なし

## E. 研究発表

### ①論文発表

○倉持 朗 いくつかのたいせつな母斑症、および血管腫・脈管形成異常の臨床；日本皮膚科学会認定皮膚科専門医講習会テキスト 日本皮膚科学会 2012年度、pp1-37、2012

○倉持 朗 本邦に於けるNeurofibromatosis type1(NF1)診療ネットワークの構築 日本レックリングハウゼン病学会雑誌 3 (1)、29-32、2012

○倉持 朗 神経線維腫症1型の結節状蔓状神経線維腫に於ける問題点 日本レックリングハウゼン病学会雑誌 3 (1)、46-55、2012

○倉持 朗 母斑症、血管腫・脈管形成異常、腫瘍のMRI診断 日本皮膚科学会雑誌 122 (13)、3095-3099、2012

○倉持 朗 血管腫・脈管形成異常に対する画像診断の有用性 医薬の門 53 (4)、234-238、2013

○伊藤彰紀、柴崎 修、水野正浩、倉持 朗、土田哲也 Neurofibromatosis type1(NF1)に対する神経耳科的検討 日本レックリングハウゼン病学会雑誌 4 (1)、67-71、2013

○緒方 大、難波純英、星野美奈子、宮野恭平、石川翔子、倉持 朗、新井栄一、土田哲也 多発リンパ節転移を来した上腕の悪性末梢神経鞘腫瘍 日本レックリングハウゼン病学会雑誌 4 (1)、43-47、2013

○倉持 朗 一扉をあける—(現代的なNF1-ologyの構築を目指して) 日本レックリングハウゼン病学会雑誌 4 (1) 1-14、2013

### ②学会発表

○倉持 朗 いくつかのたいせつな母斑症、および血管腫・脈管形成異常の臨床 日本皮膚科学会西部支部企画研修講習会(広島大)、2012、広島

○倉持 朗 一扉をあける—(—We Open the Door.—) NF1-ologyの構築を目指して 第4回日本レックリングハウゼン病学会学術大会(埼玉医大)、2012、

- 緒方 大、難波純英、小林久美子、星野美奈子、宮野恭平、石川翔子、倉持 朗、土田哲也 多発リンパ節転移を来たした上腕の悪性末梢神経鞘腫瘍 第4回日本レックリングハウゼン病学会学術大会(埼玉医大)、2012、東京
- 伊藤彰紀、柴崎 修、水野正浩、倉持 朗、土田哲也 Neurofibromatosis type1 (NF1) に対する神経耳科的検討 第4回日本レックリングハウゼン病学会学術大会(埼玉医大)、2012、東京
- 倉持 朗 血管腫・脈管形成異常に対する画像診断の有用性 第14回東京皮膚フォーラム、2013、東京
- 緒方 大、田中 愛、宮野恭平、外間ゆひ、村上拓生、中村晃一郎、倉持 朗、土田哲也 Trousseau 症候群発症が疑われた NF1 患者に生じた悪性末梢神経鞘腫瘍 第5回日本レックリングハウゼン病学会学術大会(慈恵医大・慶応大)、2013、東京
- 倉持 朗 レックリングハウゼン病診療のための画像診断 第5回日本レックリングハウゼン病学会学術大会(慈恵医大・慶応大)、2013、東京

## F. 知的所有権の出願、登録状況

なし

## 参考文献

### 1) 謝辞とともに

この論文でのひとつの主題は、NF1 が neurocristopathy であり、かつ RASopathy であるという観点から、この疾患を見直すということである。NF1 とは異なるものの、overlapping phenotype を有する Legius 症候群 (SPRED1 gene のヘテロ変異のために RAS-RAF 経路の抑制が失われることで発症する) だけでなく、他の RASopathy も NF1 類似の phenotype を持つ。NF1 の cancer predisposition/susceptibility も、じつは NF1 の RASopathy としての性格、neurocristopathy としての性格から説明できそうである。筆者が会頭をつとめた第4回日本レックリングハウゼン病学会(2012年11月)では、Legius 症候群を発見された Eric Legius 教授に Legius 症候群の話をして頂き、また、NF1 に関する学会では、初めてのこころみとなる、NF1 に於ける cancer predisposition/ susceptibility というシンポジウムを、開催させていただいた。本

稿の、“NF1 に生じる”中枢神経病変、褐色細胞腫、GIST、乳癌、JMML で述べた、“NF1 との association”の論拠は、まずはこの学会でのご発表に依るところが大きい。その先生方が、日本レックリングハウゼン病学会雑誌 第4巻 第1号に書いて下さった論文・抄録を挙げる。(以後、全ての領域で、進展がみられている。)

- Legius E ; Neurofibromatosis type1-like syndrome or Legius syndrome: an update. 日本レックリングハウゼン病学会雑誌 4 (以下同); 15-17, 2013
  - 西田俊朗、高橋 剛ほか; 神経線維腫症1型に伴う GIST 同; 18, 2013
  - 西川 亮; NF1 と脳腫瘍 同; 19, 2013
  - 佐伯俊昭; NF1 に合併した乳癌の遺伝子変化—最近の知見— 同; 20, 2013
  - 林 泰秀; NF1 と小児骨髄増殖性疾患 同; 21-26, 2013
- 2) 画像診断に関連して
- NF1 の画像診断に関する論文は非常に多い。筆者が拝読した論文は200を超えた。ここでは、筆者が作成した論文8編のみを、挙げさせていただく。
- 倉持 朗; 神経線維腫症1型の神経原性腫瘍に対する対応. 日本皮膚科学会雑誌 120; 2741-2768, 2010
  - 倉持 朗、水越和歌ほか; Neurofibromatosis type1 (NF1) にみられる Unidentified Bright Objects (UBOs). 日本レックリングハウゼン病学会雑誌 1; 39-48, 2010
  - 倉持 朗; 神経線維腫症1型の瀰漫性神経線維腫に対する対応. 日本レックリングハウゼン病学会雑誌 2; 27-39, 2011
  - 倉持 朗; 神経線維腫症1型の結節状蔓状神経線維腫に於ける問題点. 日本レックリングハウゼン病学会雑誌 3; 46-55, 2012
  - 倉持 朗; -扉をあける-. 日本レックリングハウゼン病学会雑誌 4; 1-14, 2013
  - 倉持 朗; 画像が開く世界; 皮膚科画像診断学—腫瘍・血管腫・母斑症を実際例として. 日本皮膚科学会雑誌 121; 2934-2947, 2011
  - 倉持 朗; 母斑症、血管腫・脈管形成異常、腫瘍の MRI 診断. 日本皮膚科学会雑誌 122; 3095-3099, 2012
  - 倉持 朗; 先天性血管拡張性大理石様皮斑、Klippel-Trenaunay 症候群、Sturge-Weber 症候群、神経線維腫症2型、Schwannomatosis, McCune-

Albright 症候群、母斑性基底細胞癌症候群、および神経線維腫症 1 型の結節状蔓状神経線維腫に対する対応補遺. 日本皮膚科学会雑誌 121; 2768-2804, 2011

3) 皮膚外病変に関連して

- 1) Habib AA, Gulcher JR, et al. The OMGP gene, a second growth suppressor within the NF1 gene. *Oncogene*.16; 1525-1531, 1998
- 2) Hyman SL, Gill DS, et al. T2 hyperintensities in children with neurofibromatosis type1 and their relationship to cognitive functioning. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*,78; 1088-1091, 2007

- 3) Salyer WR, Salyer DC. The vascular lesions of neurofibromatosis. *Angiology*, 25; 510-519, 1974
- 4) Dahia PL. Pheochromocytoma and paraganglioma pathogenesis: learning from genetic heterogeneity. *Nature Rev. Cancer*,14; 108-119, 2014
- 5) Madanikia SA, Bergner A, et al. Increased risk of breast cancer in women with NF1. *Am J Med Genet A*,158A; 3956-3060, 2012
- 6) Yohay K. Neurofibromatosis type1 and associated malignancies. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 9; 247-253, 2009

## Trousseau 症候群の併発が強く疑われた NF1 患者の悪性末梢神経鞘腫瘍

研究分担者 倉持 朗 埼玉医科大学皮膚科教授

### 研究要旨

トルソー（Trousseau）症候群は、潜在性の悪性腫瘍の遠隔効果（remote effect）により神経症状を生じる傍腫瘍性神経症候群（paraneoplastic neurologic syndrome）の一つとされ、悪性腫瘍に伴う血液凝固亢進により、脳卒中症状を生じる病態と定義される。原因となる悪性腫瘍は固形癌が多く、その中では乳癌や子宮癌などの婦人科的腫瘍が最も多いとされ、これまでには間葉系腫瘍である肉腫に合併した報告はみあたらない。

今回我々は NF1 患者の悪性末梢神経鞘腫瘍（malignant peripheral nerve sheath tumor: MPNST）に本症候群が併発したと考えられた 1 例を経験したので報告する。

緒方 大 同皮膚科助教

### A. 研究目的、および結果

トルソー（Trousseau）症候群は潜在性の悪性腫瘍の遠隔効果（remote effect）により神経症状を生じる傍腫瘍性神経症候群（paraneoplastic neurologic syndrome）の一つとされ、悪性腫瘍に伴う血液凝固亢進により脳卒中症状を生じる病態と定義される。原因となる悪性腫瘍は固形癌が多く、その中では乳癌や子宮癌などの婦人科的腫瘍が最も多いとされ、これまでには間葉系腫瘍である肉腫に合併した報告はみあたらない。

今回我々は NF1 患者の悪性末梢神経鞘腫瘍（malignant peripheral nerve sheath tumor: MPNST）に本症候群が発症したと考えられた 1 例を経験したので報告する。

#### 症例提示

症例：59 歳、女性。

主訴：右上腕腫瘍

家族歴：父・姉に NF1

既往歴：特記事項なし

現病歴：幼少期より右肘に腫瘤が存在し、カフェ・オ・レ斑が多発していたが、神経線維腫症の診断は受けていなかった。小学生の頃から肘の腫瘤が徐々に隆起してきたことを自覚していたが、医療機関を

受診しておらず、初診 3ヶ月前に転倒したことを契機に、近医整形外科を受診し、悪性腫瘍を疑われ

2012 年 7 月に当科を紹介され、受診した。  
初診時現症：初診時、右上腕に 20 x 10cm の弾性軟な皮下腫瘍があり、中央に 12 x 12cm の潰瘍・出血を伴う腫瘍を認めた。さらにその近傍には 5 cm の皮下腫瘤が存在していた。

腋窩には弾性硬な 8 cm の皮下腫瘍を触知した（図 1）。

血液検査所見：WBC: 48.76x1000/ $\mu$  SCC:0.5ng/ml CRP: 11.2mg/dl と、高度の炎症反応上昇と、貧血所

### 初診時臨床所見

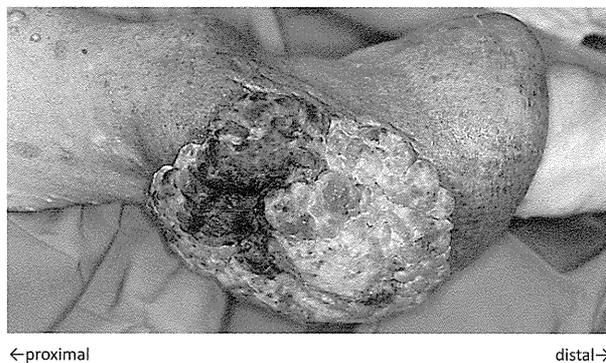


図 1 初診時臨床所見：カリフラワー状を呈する 12 x 12cm の潰瘍・出血を伴う腫瘍

見を認めた。

生検の上、びまん性神経線維腫内にある、結節状蔓状神経線維腫の悪性転化によって生じたMPNSTと診断し、腫瘍切除・全層植皮術、腋窩リンパ節郭清術 (Level IIIまで)を行った。組織学的に悪性所見のみられる部分への腫瘍の切り込みはなく切除縁はmarginal marginと判断した。摘出したリンパ節は35個中16個 (Level I: 12/16, Level II: 3/17, Level III: 1/2)に転移陽性で、最終診断はAmerican Joint Committee staging protocol (AJCC/UICC 5<sup>th</sup> edition)に基づいてT2bN1M0 (G3,4), stage IVと診断した。

### 経過

術後植皮の生着を待って、原発巣から腋窩部にかけての術後放射線療法を50Gy/25Fr行った。術後4ヶ月経過した時点で、歩行時の疼痛が出現したためMRI画像で確認したところ左腸骨転移を認めたため、姑息的照射として30Gy/10Frの照射を行った(図2)。

初診より6ヶ月まで全身状態に著変はなかった

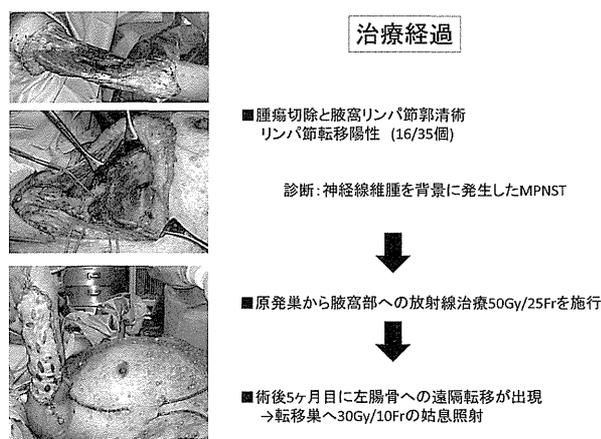


図2 脳梗塞発症までの経過

検査所見		
血算	生化学	凝固
WBC 5630/ $\mu$ l	T-P 6.4 g/dl	APTT 31.6sec
RBC 2.74 $\times$ 10 <sup>6</sup> / $\mu$ l	Alb 3.7 g/dl	PT 12.7sec
Hb 6.5g/dl	BUN 32 mg/dl	PT% 109%
Ht 22.0%	CRE 0.45 mg/dl	PT-INR 0.95
Plt 30.9 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	Na 141 mEq/dl	TAT 1.7 ng/ml
	K 4.3 mEq/dl	D-D精密 0.39
白血球分画	AST 10 U/l	血中FDP 2.5
Neut 76.4%	ALT 8 U/l	FIB 446mg/dl
Lymph 15.8%	T-Bil 0.5 mg/dl	
Mono 6.4%	LDH 127 U/l	
Eos 1.2%	CRP 0.16 mg/dl	
Baso 0.5%	フェリチン 5 ng/ml	
Ret 23.0%		

図3 脳梗塞発症後の血液学的検査所見

が、7ヶ月目の再診時に構音障害と歩行の不安定性が出現していたため入院の上精査を行った。

血液学的検査所見では、ヘモグロビンの低下はみられても、凝固系には明らかな異常は認められなかったが(図3)、頭部MRI検査にて、左中大脳動脈MCA領域に、新規梗塞巣が多発性に出現していた(図4)。

この時点で神経内科に診察を依頼し、経過から考えて今回の脳梗塞は1週間程度以前に発症していると考えられ、急性期治療の適応外で、抗血小板薬の内服のみを、開始する方針とした。

その後、最初の評価から4日後に再度MRIを撮影したところ、初回のMRIと比較し、左中大脳動脈(middle cerebral artery:MCA)領域に加えて、右前頭頭頂皮質下にも拡散制限域が出現しており、両側MCA領域多発梗塞の所見が得られた(図5)。器質的な脳梗塞の原因を除外する目的で、頸動脈エコー、ホルター心電図、下肢静脈血管エコー、心エコー、経食道心エコー、SPECTの各検査を追加で施行したが、脳梗塞の原因となる心原性、血栓性の動脈硬化性病変を認めなかった(図6)。

脳梗塞発症後は一時自宅退院したが、再発部位の

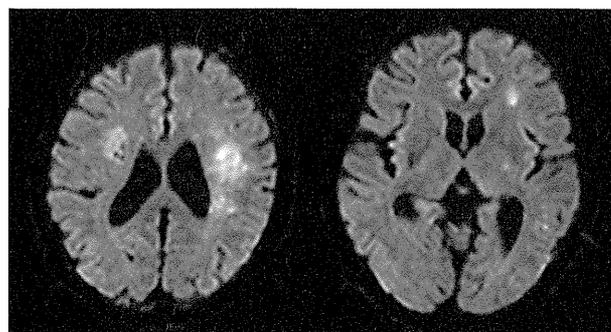


図4 MRI所見拡散強調像で左中大脳動脈領域に淡い高吸収域が多発している。

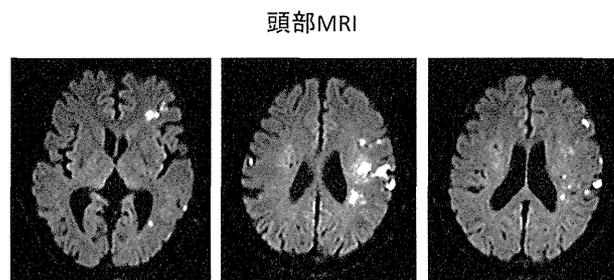


図5 左前頭頭頂葉の皮質皮質下の拡散制限域は若干拡大し、辺縁は不明瞭化している。また、右前頭様弁蓋上部の皮質にも数mmの拡散制限域が新たに出現している。

疼痛強く、局所制御の目的で初診9ヶ月目に肩甲帯離断術を施行した(図7)。しかしながらその1ヶ月後に撮影したPET-CTでは局所再発、多発リンパ節転移、腸骨転移の増大を来しており、最終的に初診から14ヶ月後に、肺転移の増悪による呼吸状態の悪化のため永眠された(図8)。

## B. 考察

トルソー (Trousseau) 症候群は潜在性の悪性腫瘍の遠隔効果 (remote effect) により神経症状を生じる傍腫瘍性神経症候群 (paraneoplastic neurologic syndrome) の一つとされ、悪性腫瘍に伴う血液凝固亢進により、脳卒中症状を生じる病態と定義される。原因となる悪性腫瘍は固形癌が多く、その中では乳癌や子宮癌などの婦人科的腫瘍が最も多い<sup>1)</sup>と

### 追加施行検査

[頸動脈エコー]	ブラークスコア2.0 判定:軽度動脈硬化
[ホルターECG]	Pafなし
[下肢静脈血管エコー]	血栓無し
[心エコー]	心内血栓無し
[経食道心エコー]	PFO(patent foremen oval)なし 心内血栓無し
[SPECT]	両側前頭葉~側頭葉にかけての血流低下はごく軽度
[頭部MRI]	両側MCA領域多発梗塞 MRAでの血管奇形なし

図6 除外診断のために行った検査結果

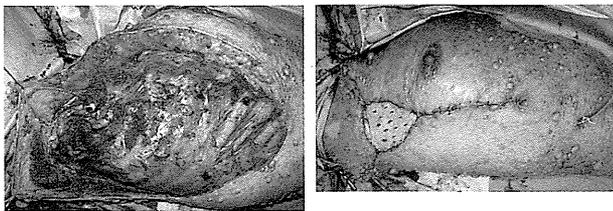


図7 肩甲帯離断術時の術中所見

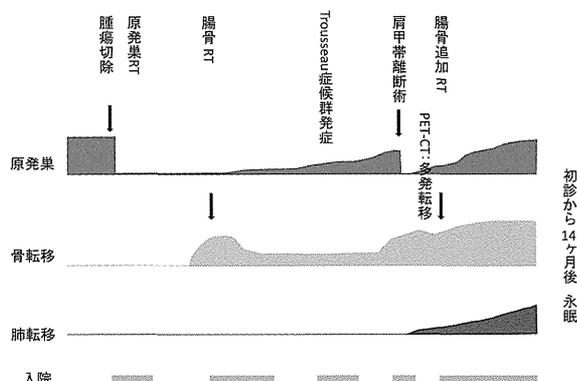


図8 全治療経過

され、これまでは間葉系腫瘍である肉腫に合併した報告はみあたらない。今回経験した報告においては、典型的な凝固能異常の所見は得られなかったものの、梗塞巣の出現した領域や、除外診断として行った各種検査において、脳梗塞の原因となる心原性、血栓性の動脈硬化性病変を認めなかったことから、肉腫に合併したトルソー症候群の発症と考えた。本症候群は疾患名というよりは悪性腫瘍の進行に伴う一つの病態として捉えられており、悪性腫瘍の病期や血栓症の既往の有無など、さまざまな患者背景因子も血栓症発症に影響を与えられている<sup>2)</sup>。

代償されている慢性DICの状態での発症が多く、梗塞巣は皮質に出現し、大部分が多発性の梗塞となり、診断においてはその他の脳梗塞の原因の除外を行う必要があるとされる<sup>3)</sup>。

## C. 結論

今回我々はMPNSTの進行に伴い、脳卒中症状を生じるTrousseau症候群が発症したと考えられた、女性NF1患者の1症例を報告した。梗塞発症後は、無治療で経過観察を行ったが症状は固定し経過を見ることが可能であった。一般に本症候群は固形腫瘍、とりわけ婦人科腫瘍に多いとされるが、腫瘍の進行に伴い肉腫などその他の悪性腫瘍においても発症しうることを認識する必要があると考えた。

## D. 研究発表

第5回日本レックリングハウゼン病学会;2013年10月20日;東京

## E. 知的財産権の出願・登録

なし

## 引用文献

- 1) 清水優子, 他: 子宮体癌により血管炎とTrousseau症候群を呈した若年性脳梗塞 臨床神経 42: 227-231, 2002.
- 2) Adess M, et al: Thromboembolism in Cancer Patients: Pathogenesis and Treatment. Thromb Haemost 12: 254-266, 2006.
- 3) 内山真一郎, 他. 抗リン脂質抗体候群とTrousseau症候群 脳卒中 27: 547-552, 2005.