

れ、UBO と呼ばれる [12]。UBO は加齢とともに徐々に見られなくなるため、治療の必要はない。

極めて稀ではあるが、若年性骨髄単球性白血病を合併することがある (<1%)。重篤な合併症がなければ、概ね半年～1年に一回の頻度で経過観察を行う。

②学童期

日本人では稀であるが、視神経膠腫がみられる時があるので、視力障害の有無に注意する。

脊椎の変形は 10%の頻度で見られ、ときに急速に進行する場合があるため (dystrophic type)、レントゲン撮影などで異常が疑われる時には、速やかに整形外科にコンサルトを行う。

学習障害や注意欠陥多動症がみられ、両親が不安を感じている場合には、小児科に相談する。

重篤な合併症がなければ、概ね半年～1年に一回の頻度で経過観察を行う。

③思春期以降

皮膚の神経線維腫がみられるようになるが、その数には個人差が大きい。治療の希望があれば切除する。びまん性神経線維腫は可能な限り、増大する前に外科的治療を行う。急速に増大する腫瘍がみられた時は、悪性末梢神経鞘腫瘍の可能性を念頭において精査を行う。

成人では稀に脳腫瘍の合併がみられるため、頭痛などの症状がみられた場合には必要に応じて画像検査を行い、脳神経外科にコンサルトする。

近年、NF1 で GIST の合併頻度が比較的高い (7%) と報告されており、下痢や腹痛などの症状が出現した場合は、消化器科に精査を依頼する。NF1 に合併した GIST では通常イマチニブは無効である [13]。

極めて稀ではあるが、褐色細胞腫 [14] や腎動脈の狭窄を合併することがある。時折血圧の測定し、高血圧がみられれば必要に応じてカテコールアミンの測定や画像検査を行い、泌尿器科にコンサルトする。

50 歳以下の女性では乳がんのリスクが健常人より高いため、定期的な健診をすすめる。

重篤な合併症がなければ、概ね 1 年～数年に一回の頻度で経過観察を行う。

注) NF1 は小児慢性特定疾病の対象疾患にも指定されている。医療助成の対象基準については難病の基準と同一ではないため、注意が必要である。

4) 鑑別診断

①疾患の典型的な経過と注意すべき非典型例の鑑別

NF1 の病変が限局してみられることがあり、NF1 モザイクと呼ばれる (NF1 の 10% 程度) [15]。NF1 モザイクは somatic mutation (体細胞突然変異) により生じた部分的な NF1 と考えられており、病変部では NF1 の変異があるが、健常

部において異常はみられない[16]。

②鑑別しなければいけない疾患と鑑別のポイント

近年、様々な先天性疾患や遺伝的モザイクにより発症する一部の疾患が RAS/MAPK 経路に關与する遺伝子の異常により生じることが明らかになってきており、RASopathies と呼ばれる[17]。NF1 は RAS/MAPK 経路を負に制御しており、RASopathies との鑑別を要する。

1) Legius 症候群

原因遺伝子は 15 番染色体上にある *SPRED1* である[18]。色素斑は生じるが神経線維腫, 虹彩小結節, 視神経膠腫などの腫瘍性病変の合併は通常みられない。NF1 の診断基準を満たした患者の 1-2%程度は Legius 症候群と考えられている。

2) 他の鑑別疾患

RASopathies では LEOPARD 症候群, Noonan 症候群, Costello 症候群, Cardio-Facio-Cutaneous 症候群などでカフェ・オ・レ斑がみられる場合があり、ときに NF1 との鑑別を要する。それ以外では McCune-Albright 症候群や Proteus 症候群などが NF1 の鑑別疾患にあがるが、いずれも疾患も神経線維腫を生じることはない。

5) 最近のトピックス

近年、様々な分子標的薬が開発され、海外では NF1 に対して新規治療薬を用いた数多くの臨床試験が行われている[19]。これらの薬剤は腫瘍の発生に必要な微小環境を標的とした薬剤と RAS/MAPK 経路や mammalian target of rapamycin (mTOR) などの細胞内シグナル伝達を特異的に阻害する薬剤に大別される[20]。これらの薬剤により、一部の例で腫瘍の縮小が認められている(保険収載なし)。

6) 本疾患の関連資料・リンク

社団法人日本皮膚科学会 (<http://www.dermatol.or.jp>)

日本レックリングハウゼン病学会 (<http://www.recklinghausen.jp>)

難病情報センター (<http://www.nanbyou.jp>)

小児慢性疾病情報センター (<http://www.shouman.jp>)

GENEReviews 日本語版 (<http://grj.umin.jp>)

7) その他(ケア)

a 遺伝相談

NF1 は常染色体優性の遺伝性疾患であり、浸透率はほぼ 100%である。よって本人が NF1 に罹患している場合には子供に遺伝する確率は常に 50%となる。ただし、患者の半数以上は弧発例で突然変異により生じる(約 1/10,000)。結婚, 妊娠, 出産等については十分な説明の後に患者の自己決定に任せる。なお、本邦においては NF1 には原則として出生前診断の適応はない。

b 神経線維腫

びまん性神経線維腫は打撲等の外力により腫瘍内に出血を起こすことがあるため、注意が必要である。可能であれば日常生活においてサポーター等で保護する。また、急速に増大する固い腫瘍がみられる場合には悪性末梢神経鞘腫瘍の可能性があるため、速やかに医療機関を受診するように説明しておく（悪性末梢神経鞘腫瘍は皮膚の神経線維腫から生じることは稀で、神経の神経線維腫やびまん性神経線維腫から生じる）。

c 患者教育

年齢に応じて合併する症状や頻度が異なるため、患者もしくは家族と注意すべき症状について情報を共有しておくことが極めて重要である。

(文献)

- 1) Cawthon RM, Weiss R, Xu GF, Viskochil D, Culver M, Stevens J, et al. A major segment of the neurofibromatosis type 1 gene:cDNA sequence, genomic structure, and point mutations. *Cell*. 1990;62(1):193-201.
- 2) Wallace MR, Marchuk DA, Andersen LB, Letcher R, Odeh HM, Saulino AM, et al. Type 1 neurofibromatosis gene:identification of a large transcript disrupted in three NF1 patients. *Science*. 1990;249(4965):181-6.
- 3) Xu GF, Lin B, Tanaka K, Dunn D, Wood D, Gesteland R, et al. The catalytic domain of the neurofibromatosis 1 gene product stimulate ras GTPase and complements ira mutations of *S. cerevisiae*. *Cell*. 1990;63(4):835-41.
- 4) Gottfried ON, Viskochil DH, Couldwell WT. Neurofibromatosis type 1 and tumorigenesis:molecular mechanisms and therapeutic implications. *Neurosurg Focus*. 2010;28(1):E8.
- 5) 吉田雄一, 久保田由美子, 金田眞理, 土田哲也, 松永佳代子, 中川秀己, ほか. 神経線維腫症 1 型 (レックリングハウゼン病) の診断基準および治療ガイドライン. *日皮会誌* 2008;118(9):1657-66.
- 6) Madden JR, Rush SZ, Stence N, Foreman NK, Liu AK. Radiation-induced gliomas in 2 pediatric patients with neurofibromatosis type 1:case study and summary of the literature. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2014;36(2):e105-8.
- 7) Walker L, Thompson D, Easton D, Ponder B, Ponder M, Frayling I, et al. A prospective study of neurofibromatosis type 1 cancer incidence in the UK. *Br J Cancer*. 2006;95(2):233-8.
- 8) Madanikia SA, Bergner A, Ye X, Blakeley JO. Increased risk of breast cancer in women with NF1. *Am J Med Genet A*. 2012;158A(12):3056-60.
- 9) Neurofibromatosis. Conference Statement. National Institutes of Health Consensus Development Conference. *Arch Neurol*.

- 1988;45(5):575-8.
- 1 0) Maruoka R, Takenouchi T, Torii C, Shimizu A, Misu K, Higasa K, et al. The use of next-generation sequencing in molecular diagnosis of neurofibromatosis type 1: a validation study. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2014;18(11):722-35.
 - 1 1) Ferrari F, Masurel A, Oliver-Faivre L, Vabres P. Juvenile xanthogranuloma and nevus anemicus in the diagnosis of neurofibromatosis type 1. *JAMA Dermatol*. 2014;150(1):42-6.
 - 1 2) Lopes Ferraz Fiho JR, Munis MP, Soares Souza A, Sanches RA, Goloni-Bertollo EM, et al. Unidentified bright objects on brain MRI in children as a diagnostic criterion for neurofibromatosis type 1. *Pediatr Radiol*. 2008;38(3):305-10.
 - 1 3) Kinoshita K, Hirota S, Isozaki K, Ohashi A, Nishida T, Kitamura Y, et al. Absence of c-kit gene mutations in gastrointestinal stromal tumors from neurofibromatosis type 1 patients. *J Pathol*. 2004;202(1):80-5.
 - 1 4) Walther MM, Herring J, Enquist E, Keiser HR, Linehan WM. Von Recklinghausen's disease and pheochromocytomas. *J Urol*. 1999;162(5):1582-6.
 - 1 5) Tanito K, Ota A, Kamide R, Nakagawa H, Niimura M. Clinical features of 58 Japanese patients with mosaic neurofibromatosis 1. *J Dermatol*. 2014;41(8):724-8.
 - 1 6) Tinschert S, Naumann I, Stegmann E, Buske A, Kaufmann D, Thiel G, et al. Segmental neurofibromatosis is caused by somatic mutation of the neurofibromatosis (NF1) type gene. *Eur J Hum Genet*. 2000;8(6):455-9.
 - 1 7) Tidyman WE, Rauen KA. The RASopathies: developmental syndromes of Ras/MAPK pathway dysregulation. *Curr Opin Genet Dev*. 2009;19(3):230-6.
 - 1 8) Brems H, Chmara M, Sahbatou M, Denayer E, Taniguchi K, Kato R, et al. Germline loss-of-function mutation in SPRED1 cause a neurofibromatosis 1-like phenotype. *Nat Genet*. 2007;39(9):1120-6.
 - 1 9) ClinicalTrials.gov. A service of the U.S. National Institutes of Health. <http://www.clinicaltrials.gov>
 - 2 0) Lin AL, Gutmann DH. Advances in the treatment of neurofibromatosis-associated tumors. *Nat Rev Clin Oncol*. 2013;10(11):616-24.

<図 1 説明>

図 1. 神経線維腫症 I 型にみられるカフェ・オ・レ斑と神経線維腫

神経線維腫症 II 型

齋藤 清 (福島県立医科大学脳神経外科)

1) 概要

a. 定義

神経線維腫症 II 型 (NF2, neurofibromatosis type 2) は、両側性に発生する聴神経鞘腫 (前庭神経鞘腫) を主徴とし、その他の神経系腫瘍 (脳および脊髄神経鞘腫, 髄膜腫, 脊髄上衣腫) や皮膚病変 (皮下や皮内の神経鞘腫, カフェ・オ・レ斑), 眼病変 (若年性白内障) を呈する常染色体優性の遺伝性疾患である [1]。

b. 疫学

発生率は出生 25,000~60,000 人に 1 人で、人種差はない。遺伝率 100% に近い優性遺伝性疾患であるが、約半数には家族歴がなく merlin 遺伝子に体発生時に新たに突然変異が生じた孤発例と考えられる [1-3]。

c. 病因・病態

NF2 の責任遺伝子は第 22 染色体長腕 22q12 に存在し、この遺伝子が作り出す蛋白質は merlin と名付けられている。merlin は 595 アミノ酸から成り、腫瘍抑制因子と考えられている。NF2 では、merlin の遺伝子に異常が生じ、正常な merlin ができないために発症する [1, 2]。同様に、NF2 以外の一般の神経鞘腫・髄膜腫・脊髄上衣腫などでも merlin の遺伝子に異常が見つまっている。

d. 症状

発症年齢は様々であるが、10~20 歳代の発症が多い。重症の Wishart type では、若年で発症し、両側聴神経鞘腫以外にも多数の神経系腫瘍が生じ、腫瘍の成長も比較的速い。軽症の Gardner type では、25 歳以降の後年に発症し、両側聴神経鞘腫以外の腫瘍は少なく、腫瘍の成長も遅い。同一家系内でも発症年齢や症状には違いがある [4]。merlin の遺伝子異常と臨床症状には関連が指摘されており、nonsense/frameshift mutation は重症型に関与している [2, 5]。

最も多い腫瘍は神経鞘腫である。聴神経鞘腫はほぼ全例に、脊髄神経鞘腫も多くに見られ、三叉神経鞘腫もしばしば伴う。髄膜腫は約半数に合併し、頭蓋内や脊椎管内に多発することも多い。他に脊髄上衣腫も伴うことがある (図)。

従って、最も多い症状は聴神経鞘腫による難聴・めまい・ふらつき・耳鳴などがある。次いで多いのは脊髄神経鞘腫の症状で、手足のしびれ・知覚低下・脱力などが出現する。また、三叉神経鞘腫の症状として顔面のしびれや知覚低下も見られる。その他、痙攣や半身麻痺、頭痛を伴うことや、若年性白内障のため視力障害を伴うこともある。末梢神経の神経鞘腫のために、四肢の神経麻痺や変形をおこすこともある [1-3]。

e. 治療

NF2に伴う腫瘍は良性であるが、多発するため治療は容易でない。必要に応じて手術による摘出または定位放射線治療を選択する（詳細は後に記載）。

h. 予後

腫瘍があっても何年も無症状で経過することや、急速に難聴などの神経症状が進行することもある。両側聴神経鞘腫を放置した場合や、まれに神経鞘腫が悪性化した場合には生命の危険が高い。一般に症状は緩徐に進行し、予後が良いとはいえない。過去の調査では、5年・10年・20年生存率は各々85%・67%・38%であった[6]。

2) 診断

①診断基準

下記の何れかであればNF2と診断する。

1. MRIまたはCT検査で両側に前庭神経鞘腫がみられる。
2. NF2の家族歴（親・子ども・兄弟姉妹のいずれかがNF2）に加えて、一側に前庭神経鞘腫がみられる。
3. NF2の家族歴（親・子ども・兄弟姉妹のいずれかがNF2）に加えて、神経鞘腫・髄膜腫・神経膠腫・若年性白内障のうちいずれか2種類が存在する。

②重症度分類

臨床調査個人票の神経症状 Score 合計から判定する。

	Score 合計	日常生活	社会生活
Stage 0	0	ほとんど問題ない	ほとんど問題ない
Stage 1	1	軽度の問題あり	軽度の問題あり
Stage 2	2	軽度の問題あり	問題あり
Stage 3	3	問題あり	重度の問題あり
Stage 4	4以上	支障が大きい	重度の問題あり

3) 治療

半年ごとにMRI検査を行い、腫瘍の成長を確認する。成長する腫瘍や神経症状の原因となる腫瘍には、手術による摘出またはガンマナイフなどの定位放射線治療が行われる。薬物療法、遺伝子治療は未だ困難である。

a. 聴神経鞘腫

腫瘍が小さいうち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[7]、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。

○ 一側目の治療方針：

経過観察中に増大を示すまたは聴力損失を伴うなら積極的に治療する[8]。早期治療が望ましい。手術による全摘出が望ましいが、小さな腫瘍には放射線手術も有効である[9, 10]。

○ 二側目の治療方針：

一側目の治療後に有効聴力が温存されれば、二側目にも手術または放射線手術を行う。一般に一側目は治療後に聴力損失となるため、二側目の治療は有効聴力がなくなってから行う。ただし、この間に二側目の腫瘍が増大して脳幹症状や小脳症状を呈するなら、聴力を犠牲にしても治療が必要となる。

b. 脊髄神経鞘腫

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。

b. 三叉神経鞘腫

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は定位放射線治療がすすめられる。

c. 髄膜腫

腫瘍に圧迫された脳に脳浮腫が見られる場合、腫瘍の成長が明らかな場合、脳神経症状を呈する場合には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。

d. 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。神経機能が残っているときには経過観察し、機能障害が出現したら摘出する。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。腫瘍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。また、脊髄上衣腫による脊髄症状が明らかであれば、摘出手術を行う。

4) 鑑別診断

多発性の髄膜腫や神経鞘腫がある場合に、NF2 との鑑別が必要になる。診断基準にあてはまれば NF2 と考えて良い。診断基準にあたらぬ場合にも定期的

にMRI検査を行うと、両側に聴神経鞘腫がみつかってNF2と診断されることがある。

5) 最近のトピックス

抗VEGFヒト化モノクローナル抗体であるベバシズマブの有効性が報告され、約半数の患者で腫瘍の縮小と有効聴力がある場合には聴力改善が認められた[11]。国内では保険適応がないが、病状が悪化する前に用いることができれば、長期予後を改善することが期待される。

国内では保険適応がないが、聴力回復のために蝸牛神経が解剖学的に残っている場合には人工内耳 (cochlear implant) [12, 13]、蝸牛神経が残っていない場合には聴性脳幹インプラント (auditory brainstem implant) の有効性が報告されている[14, 15]。

6) その他

a. ケア

経過観察中の聴力悪化や、手術および放射線治療に伴う聴力悪化は避け難い。聴力障害には手話や読唇術をすすめる。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り、脳幹圧迫により嚥下障害も進行する。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。これらの神経症状の応じた日常生活指導やリハビリテーション、車いす介助などを指導する。

b. 食事・栄養

嚥下障害が進行した時には、経管栄養を指導する。

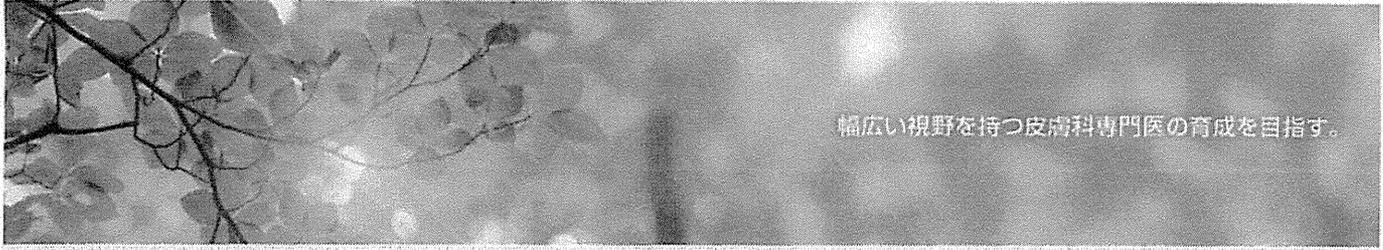
参考文献

- 1) Asthagiri AR, Parry DM, Butman JA, Kim HJ, Tsilou ET, Zhuang Z, et al. Neurofibromatosis type 2. *Lancet*. 2009;373:1974-86.
- 2) Evans DGR. Neurofibromatosis type 2 (NF2): a clinical and molecular review. *Orphanet J Rare Dis*. 2009;4:16. doi:10.1186/1750-1172-4-16 (accepted 2009-06-19).
- 3) 齋藤 清, 吉田 純. 神経線維腫症II型 (neurofibromatosis type 2). *日本醫事新報*. 2001;4010:33-6.
- 4) Di Maio S, Mrak G, Juric-Sekhar G, Born D, Mantovani A, Sekhar LN. Clinicopathologic assay of 15 tumor resections in a family with neurofibromatosis type 2. *J Neurol Surg B*. 2012;73:90-103.
- 5) Selvanathan SK, Shenton A, Ferner R, Wallance AJ, Huson SM, Ramsden RT, et al. Further genotype-phenotype correlations in neurofibromatosis type 2. *Clin Genet*. 2010;77:163-70.

- 6) Otsuka G, Saito K, Nagatani T, Yoshida J. Age at symptom onset and long-term survival in patients with neurofibromatosis type 2. *J Neurosurg.*2003;99:480-3.
- 7) Odat HA, Piccirillo E, Sequino G, Taibah A, Sanna M. Management strategy of vestibular schwannoma in neurofibromatosis type 2. *Otol Neurotol.* 2011;32:1163-70.
- 8) Samii M, Matthies C, Tatagiba M. Management of vestibular schwannomas (acoustic neuromas): auditory and facial nerve function after resection of 120 vestibular schwannomas in patients with neurofibromatosis type 2. *Neurosurgery.* 1997;40:696-706.
- 9) Phi JH, Kim DG, Chung HT, Lee J, Paek SH, Jung HW. Radiosurgical treatment of vestibular schwannomas in patients with neurofibromatosis type 2: tumor control and hearing preservation. *Cancer.* 2009;115:390-8.
- 10) Sharma MS, Singh R, Kale SS, Agrawal D, Sharma BS, Mahapatra AK. Tumor control and hearing preservation after gamma knife radiosurgery for vestibular schwannomas in neurofibromatosis type 2. *J Neurooncol.* 2010;98:265-70.
- 11) Plotkin SR, Merker VL, Halpin C, Jennings D, McKenna MJ, Harris GJ, et al. Bevacizumab for progressive vestibular schwannoma in neurofibromatosis type 2: a retrospective review of 31 patients. *Otol Neurotol.* 2012;33:1046-52.
- 12) Piccirillo E, Guida M, Flanagan S, Lauda L, Fois P, Sanna M. CNAP to predict functional cochlear nerve preservation in NF-2: cochlear implant or auditory brainstem implant. *Skull Base.* 2008;18:281-7.
- 13) Roeham PC, Clair JMS, Jethanamest D, Golfinos JG, Shapiro W, Waltzman S, et al. Auditory rehabilitation of patients with neurofibromatosis type 2 by using cochlear implants. *J Neurosurg.* 2011;115:827-34.
- 14) Sanna M, Di Lella F, Guida M, Merkus P. Auditory brainstem implants in NF2: results and review of the literature. *Otol Neurotol.* 2012;33:154-64.
- 15) 森田明夫, 鎌田恭輔, 赤松祐介, 山唄達也, 加我君孝. 聴覚再建の外科 : BRAIN MACHINE INTERFACE の第一歩 : 聴性脳幹インプラントの実際. *Jpn J Neurosurg (Tokyo).* 2008;17:511-8.

図 2 説明

A : 30 歳代男性, 脳幹を圧迫する両側前庭神経鞘腫。B : 20 歳代女性, 脳幹を圧迫する両側三叉神経鞘腫と脳槽にもその他の脳神経鞘腫。C : 40 歳代女性, 多発する髄膜腫。D : 20 歳代男性, 頸髄および胸髄神経鞘腫。E : 20 歳代女性, 腰髄



幅広い視野を持つ皮膚科専門医の育成を目指す。

当科のご紹介

about us

- 教室の沿革
- 教授あいさつ
- スタッフ紹介
- 関連病院
- 業績集

診療のご案内

practice

- 外来表
- 入院・手術について
- 先進医療について
- 診療について
- 研究について

News & Topics

▶ 過去の更新履歴

- 2014.07.01 [スタッフ紹介](#)、[外来表](#)を更新いたしました。
- 2014.04.01 [スタッフ紹介](#)、[外来表](#)、[後期研修プログラム](#)、[業績集](#)を更新いたしました。
- 2013.07.05 [スタッフ紹介](#)、[2012年入院実績・手術実績](#)、[外来表](#)、[先輩医師からのコメント](#)を更新いたしました。
- 2013.04.01 [スタッフ紹介](#)、[外来表](#)、[後期研修プログラム](#)、[業績集](#)を更新いたしました。
- 2012.09.01 [スタッフ紹介](#)、[業績集](#)等を更新いたしました。
- 2012.04.03 [スタッフ紹介](#)を更新いたしました。
[外来表](#)を更新いたしました。
- 2012.01.12 [関連病院](#)を更新いたしました。



子育て医師支援プロジェクト

色素性乾皮症 (XP)

XPについての質問はこちら

色素性乾皮症(XP)

Xeroderma Pigmentosum

ホーム

[患者さんへ](#)

[医療従事者へ](#)

[XP検査の流れ](#)

難病情報センター
Japan Intractable Diseases Information Center

ダウンロード(PDF)

色素性乾皮症状患者調査票(難治性) 

2014.8説明書・同意書(患者用) 

XP外部施設用依頼用紙20140730 

リンク

[難病情報センター](#)

[厚生労働省](#)

[全国色素性乾皮症\(XP\)連絡会](#)

[神戸大学病院皮膚科](#)

色素性乾皮症ってどんな病気？

日光によって引き起こされる遺伝子の傷を修復するしくみに障害があるために、遺伝子の傷が修復されないまま残ってしまう遺伝性の病気です。続く

最初にどう言う症状で気づかれますか？

重症例では、生まれてすぐの日光浴でほんの5分しか日に当たっていないのに、顔がぱんぱんに赤くはれ、その赤みと腫れが日を追う毎にどんどんひどくなり治まるのに1週間くらいかかる、といった異常な日焼けの反応で気づかれる事が多いです。続く

XPではどのような症状がおきますか？

型によって症状は異なります。共通する症状は、日光露光部に発生する皮膚がんです。しかし、すぐに皮膚癌が生じるわけではなく、最初のうちは日光に繰り返しあたるうちに、露光部の皮膚にしみが増え、皮膚が乾燥します。続く

どのように診断されますか？

皮膚科専門医が診察し、XPが疑われる場合には種々の検査を組み合わせることで確定診断を行ないます。神戸大学医学部部付属病院や大阪医科大学では遺伝子診断が可能です。続く

治療はどうしますか？

残念ながら、現時点で患者さんを完全にXPから解放できるような治療法はありません。皮膚症状については、遮光を確実にすることで皮膚癌発症をかなり防げるようになってきました。続く

[ページのトップへ戻る](#)

[ホーム](#) [患者さんへ](#) [医療従事者へ](#) [XP検査の流れ](#)

Copyright © 2015 神戸大学医学部皮膚科学 All Rights Reserved.

色素性乾皮症(XP)

Xeroderma Pigmentosum

[ホーム](#) -> XP検査の流れ

XP検査の流れ

[臨床調査票](#) (ダウンロード)

色素乾皮症 (xeroderma pigmentosum; XP)の診断のための検査の流れ

XPの8つのサブタイプに応じて検査の進め方が異なりますので基本的には受診をお勧めしますが、来院が困難な患者さんがついでには、下記の方法で当科と遺伝子検査部と協力して検査を実施しております。

臨床調査票をダウンロードし、病歴を添えて下記にメールをして下さい。

お送り頂く検体(皮膚組織 and /or 血液)と送付方法をお知らせします。
検査依頼用紙、同意書に必要事項を記入し、検体と一緒に平日着となるよう下記宛にご送付下さい。
依頼施設において“XPの遺伝子検査(4320点)”を請求して下さい。保険点数は1度しか請求できないので、臨床情報を参考に一番可能性が高いものを選択して検査致します。診断困難例は、修復テスト、相補性試験後、ウエスタンブロットを行なった後に遺伝子解析に進みますので時間を要します。
遺伝子変異が見つからない症例も5-10%あります。

本院の経理係が依頼書をもとに依頼施設に請求させていただきます。

結果がわかりましたら、皮膚科の担当医からお返事致します。

8-15-2014

[ページのトップへ戻る](#)

[ホーム](#) [患者さんへ](#) [医療従事者へ](#) [XP検査の流れ](#)

Copyright © 2015 神戸大学医学部皮膚科学 All Rights Reserved.

Ⅱ. 分 担 研 究 報 告

診療科横断的な神経線維腫症1型(NF1)の診療

研究分担者 倉持 朗 埼玉医科大学皮膚科 教授

研究要旨

NF1は multisystem disorder である。種々の病変の出現頻度や発症時期には一定の特徴があるが、1個人に全ての代表的な症状が出現するわけでもなく、intrafamilial phenotype variation もごく普通に認められる。NF1 に合併して診られる developmental anomaly/abnormality は（他の RASopathy に overlapping phenotype を呈するものがあったとしても）やはり NF1 に独特なものであり、また NF1 に生じる（NF1 以外の患者に診られるのとは別の）“NF1-specific な性状を有する幾つかの腫瘍”の生じやすさ(cancer proneness/cancer predisposition)は、NF1 が Neurocristopathy であり、独特な RASopathy であることに由来している。NF1 の児を、長期に亘り、しっかり診ていく必要性の根拠はここにある。皮膚科領域では神経原性腫瘍への対応・治療が最も重要であるが、種々の術前検査・術前手技や実際の手術に、複数科の協力を仰ぐことは多い。また経過中に、視神経膠腫・毛様細胞性星細胞腫・UBOs・類もやもや病・椎骨動脈瘤が生じたり、みつかったりすれば脳神経外科に、脊柱変形や高度な脛骨異形成症、脊髄腫瘍が生じたり、みつかったりすれば整形外科に、さらに褐色細胞腫・GIST・乳癌が生じれば各専門領域の外科に、若年性骨髄単球性白血病が発見されれば小児血液科に、それぞれ紹介し、相互に協力して、最良の治療・対応を行うことを目指している。NF1 の児に ADHD・ASD や LD などの発達障害があれば、このときも専門医に可及的早期にみていただき、また教育現場にも連絡をとり、継続的な支援をしていただいている。これら連携診療から得られる診療科横断的な知見や診療指針は、向後、より正確で妥当な診断基準・重症度分類・治療指針が構築・刷新されていく際に、最も重要な基盤となるものである。

A. 研究目的ならびに方法

NF1 は multisystem disorder であり、その臨床像の多様な拡がり、各症状の発現する時間的特徴から、専門的に（各専門診療科が）診ていくことと、一人一人の患者を継続して長期的に診ていくことの、両者が求められる。このような意味で、科学的根拠に基づいた各領域の最良の専門的診療がなされ、多様な臨床評価と、刷新され改善された診療手順・治療指針がしっかりと構築されていくことが、向後、NF1 の診断基準や診療指針、重症度分類の改訂に、資するはずである。

筆者が 28 年間、NF1 の診療を進めてきた

中で、『診療科横断的な対応・治療』が必要であった幾つかの症例に関し、簡潔に述べ、かつ、実際の対応については、最小限ではあるが、説明にあたり必要なものを図譜の形式で示した。また、多くの科の協力を得て始めて可能になる検査の実際についてもここに示した。（本報告書では、そのうちの僅かな実際例を示す。）

（倫理面への配慮）

患者には、現実的な対応の実践にあたり、検査法の手順・危険や、実際の診療・手術その他の対応に関しての科学的根拠・安全性を、納得してもらうまで、詳しく説明し、満足した結果が得られなかった際の代替治療・対応

などについても、患者・家族に充分説明し、同意を得、そのように実践した。臨床写真や、治療・検査で得られた検体の組織写真などを用い、記録・報告することに関しては、十分に説明し、同意を得た。本研究班の報告にあたり、本人を特定しうる全ての情報を削除し、また写真は、本人と同定できないようにするため、一部をブラックで覆った。

B. 研究結果

診療科横断的な NF1 診療の実際例を、数症例、提示する。

1) diffuse neurofibroma (pachydermatocele) に対する術前の選択的動脈造影・塞栓術

diffuse neurofibroma の大きな問題点は、腫瘍内の脆弱で豊富な血管の存在であり、しばしば外傷・打撲、また不用意な手術により、コントロール困難な大出血を来す。手術時の適応は、あくまでも症例を選んでではあるが（たとえば sinusoidal vasodilatation の高度な奇形血管が、腫瘍内の殆どを占拠していたり、筋層内が高度な anomalous vessel を有する diffuse neurofibroma により置換されている様な症例では有効性は低い）、図 1-4 に提示した症例のような場合では、出血量を減らす方法として、きわめて有効である。図 1 にシエーマを示すが、この方法は、腫瘍内の血管・供給される血流（すなわち動脈の血流と venous return の血流）を減少させ、血流が乏しくなった腫瘍内で切除を行う方法である。術前に選択的動脈造影（セルジンガー法）を行い、腫瘍に一致する腫瘍濃染を確認、その後マイクロカテーテルを用いてゼラチンスポンジ細片を注入（図 2）、塞栓の前後で腫瘍部の濃染・hypervascularity が明確に減り（図 3 左）、venous return もまた、明確に減ったこと（図 3 右）を確かめる（図 3）。この患者での術中出血量は 10ml 以下であった（図 4）。IVR 医学との共同で、このような手術が可能になる¹⁾。

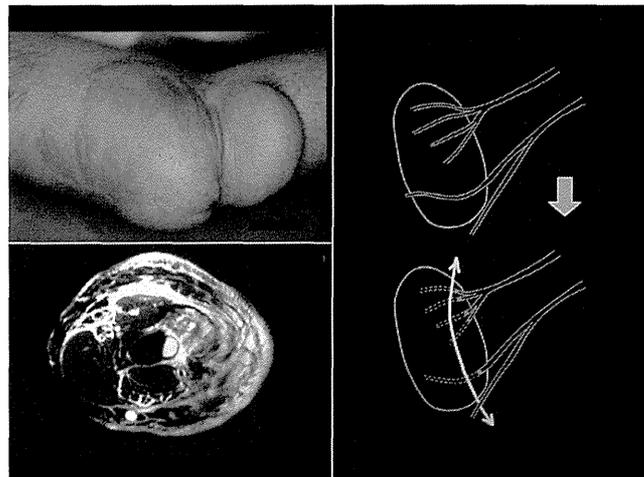


図 1 diffuse neurofibroma に対する術前の選択的動脈造影・塞栓術が有用な根拠

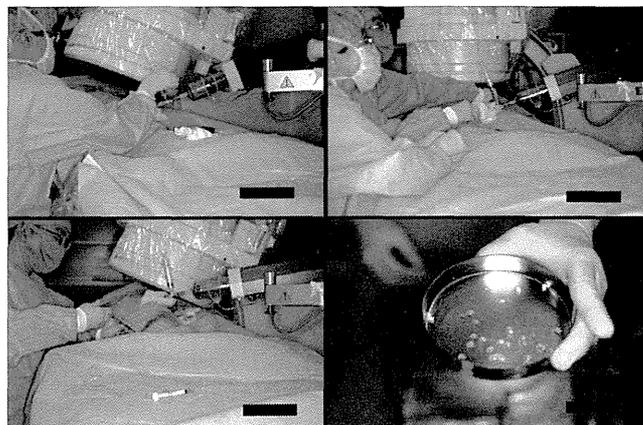


図 2 手技の実際（放射線医学のご厚意による）

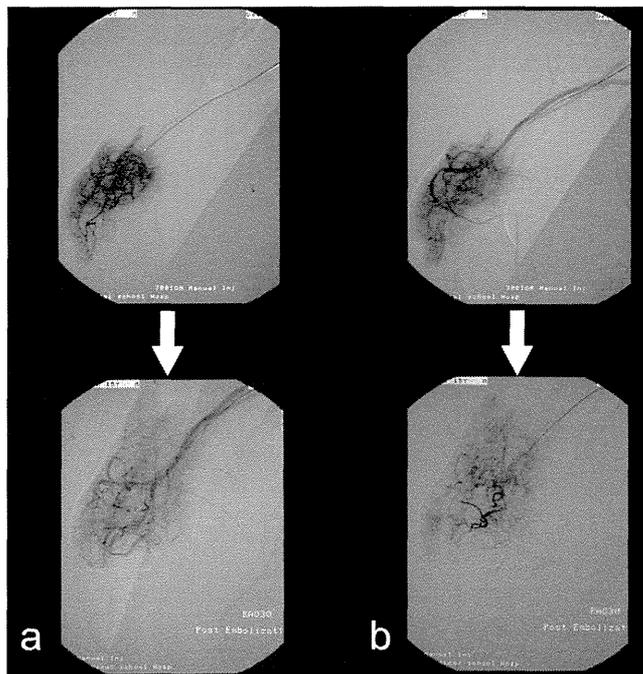


図 3 塞栓術前後の実際（上腕深動脈とその枝による hypervascularity は、塞栓ののち明確に減り（左）、venous return も塞栓術により明確に減少した（右））

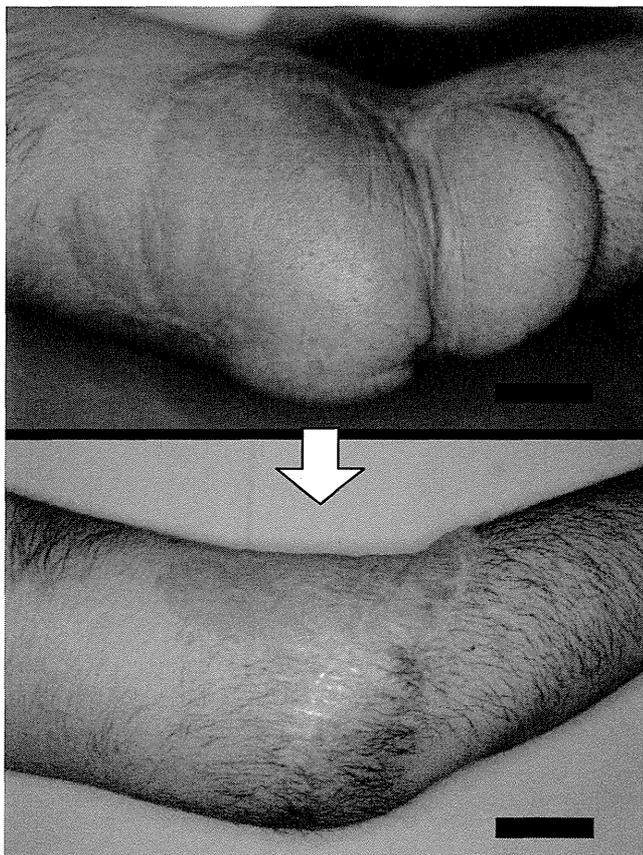


図4 出血量は10ml以下であった。

2) pachydermatocele 内の大出血を反復するも手術を拒否している症例への対応の1例

巨大な diffuse neurofibroma 内に大出血を反復しているものの手術を拒否している症例への対応の1例で(図5-6)、腫瘍内に残存している巨大な血腫を無理の無い小手術で除去(図5)、創部が安定した時点で型取りを



図5 diffuse neurofibroma 内の大出血を繰り返すも、手術を拒否された症例で、内部の血腫を数回に分けて除去、圧迫療法を加え、安定したのちに衝撃吸収材の服を作成した。

し、pachydermatocele の出血を反復する部位をショックアブソーバーである SORBO fiber (ポリウレタンと MDI から成るエーテル系ポリウレタン) で覆い、体にかかる外圧力の衝撃エネルギーの 94.7%を熱変換により横方向に分散させてしまう方法である。内側をムートン、外側をPライト(硬質穴あきスポンジ)で覆い、服のような体裁でまとってもらい、また動きを妨げることなく、出血を未然に防ぐことが出来た¹⁾。

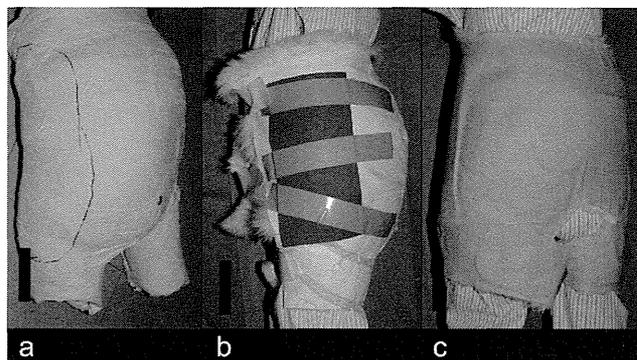


図6 型取りと SORBO fiber の固定・装着、体に接する部位にはムートン素材を使用、以後腫瘍内の出血は、ごくわずかとなった。

3) MPNST に対する全科的な対応

肩こりと疼痛を訴えはじめ、頸部左側にしこりを触知、13日間で300%の増大、脊髓横断症状による完全麻痺を生じた女兒で、多くの科で協力して行った手術・化学療法、放射線療法、その他の対応にて、長期生存は得られなかったものの、映画館や買い物に、筆者らと出かけるなどのことまで、出来るようになった症例である。整形外科脊椎外科班により、図7のような手術を施行、MAID療法を行うと共に、遅れて生じた頸部左側の2方向測定可能な MPNST 病変に、MAID療法と、ライナック 10MVX 線対向二門照射を行った。最終的には誤嚥性肺炎で死亡退院となったが、ターゲットにしていた頸部腫瘍(MPNST)では、ほぼ完全な壊死が認められた(図8)。(ただし剖検で肺転移と肝転移が確認されている。) MPNST は、現実的に腫瘍の大きさと発生部位によって予後が決定され、たとえば大腿

や上腕に生じても、広範切除縁以上の切除縁での腫瘍切除が、不可能なことも多い（一切断術施行例での長期生存例がある）。術後放射線療法の効果は明確ではないが、局所再発の抑制を期待して行われ、有効例もときにみられる。進行例に対し化学療法は一般的に行われるが、現時点ではまだ、明らかな予後の改善をもたらすとはいえない状態である。小型の症例に対する速中性子線の有効例がある。MPNST に対しても、その初期病変に対して治療がなされれば、長期生存が得られる。MPNST は初期に診断されることが求められる。

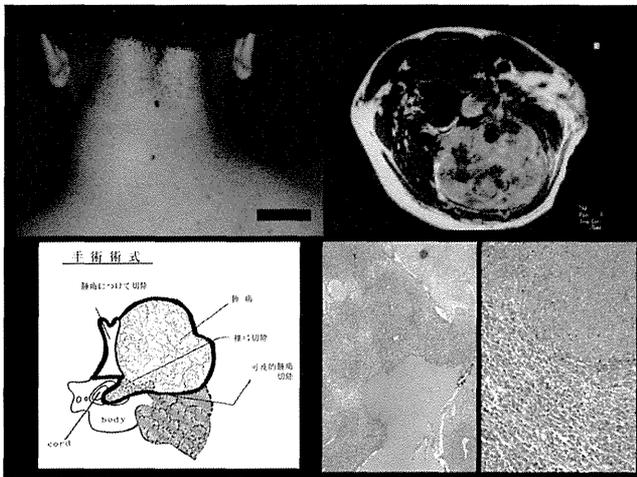


図 7 脊髄横断症状による完全麻痺を呈した MPNST。可及的広範切除、除圧のための椎弓切除術、また腫瘍と共に棘突起部で切断、椎弓切除を施行したのち、MAID 療法を施行。

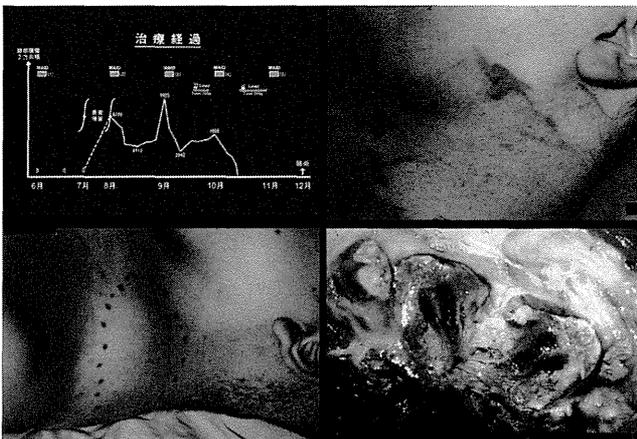


図 8 遅れて出現した頸部左側の MPNST は MAID 療法とライナック対向二門照射によりほぼ完全な壊死に至らしめることが出来た。（ただし死亡退院。肺・肝転移を剖検で確認した。）

4) NF1 に生じる NF1 に関連した中枢神経病変・褐色細胞腫・GIST・乳癌への対応

NF1 に関連する中枢神経病変や、また NF1 がひとつの RASopathy であり、また Neurocristopathy であることに由来する NF1 関連腫瘍・developmental anomaly / abnormality については、本研究班で筆者は繰り返し報告してきた。皮膚科で NF1 患者を長期間診ていく間に、それらの疾患が患者に生じたり、発見される機会は、当然のことながら多く、その際、筆者はなるべくその専門科の医師に連絡をとり、共同して最良の対応をとるようにしている。ここではごく一部を示す。図 9 は optic pathway glioma であり、自然に消褪した症例である（図 9）。人種差があ

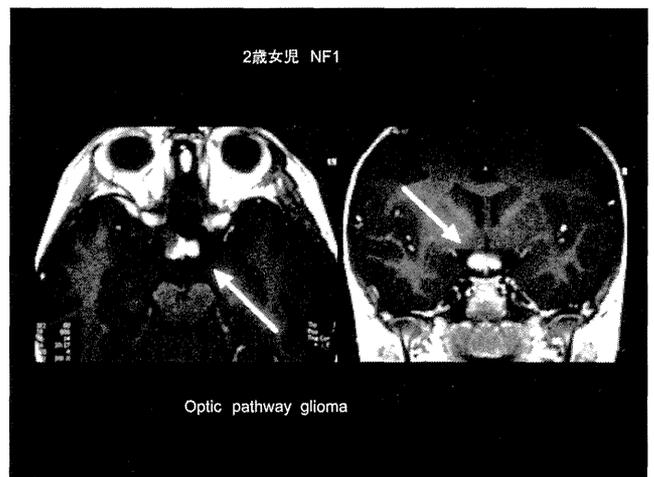


図 9 自然消褪がみられた NF1 児の optic pathway glioma

り日本人 NF1 では少なく、一般に経過は良好で、視神経に留まり視覚路に沿って成長しないで経過するものや、本例のように自然に消褪するものも多い。中には進行性で症状を呈するものもあるが、小児 NF1 では二次癌発生・血管障害のリスクを回避するためにカルボプラチン・エトポシドによる化学療法が選択される。図 10 には pilocytic astrocytoma の女兒例を示す。最大の好発部位は小脳虫部で（また視神経や脳幹部にも発生するが）、ときに小脳虫部から半球内、くも膜下腔にも進展する。NF1 にみられる本症では BRAF に

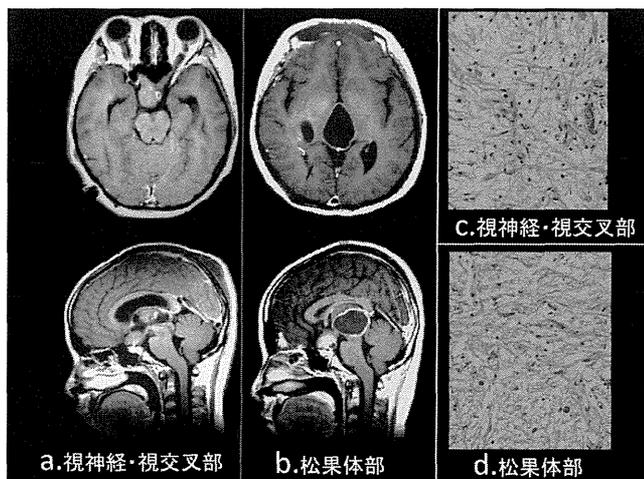


図 10 視神経・視交叉部、および松果体部の毛様細胞性星細胞腫。典型的な組織像 (spindle-shaped cells with hair-like process and Rosenthal fibers) を示す。

関するゲノム変化 (癒合遺伝子など) は通常みとめられず、*NF1* 変異による Ras/MAPK 経路、もしくは PI3K/AKT 経路の活性化が腫瘍発生の成因と考えられている (図 10) ²⁾ ³⁾。図 11 上段には Unidentified Bright Objects (UBOs) を示す。2 歳以降に淡蒼球・内包・大脳脚・小脳・脳幹を好発部位として現れる、MRI T2 強調画像で高信号で、mass effect を伴わない病変であり、線維性グリオシスが観察され、また視床病変 (の数・容積) が、*NF1* 児の学習認知障害と相関する可能性が近年疑われている病変である ⁴⁾。図 11 下段には *NF1* でやはり高率に診られる類もやもや病を示す。小児期では脳虚血症状の、成人例では頭蓋内出血の原因となる。

図 12 には褐色細胞腫を示すが、*NF1* での合併は約 1% であり、褐色細胞腫の側から見れば 5% が *NF1* 型である。副腎髄質細胞は腹側経路の体幹部 neural crest 由来であり、本症は Neurocristopathy として理解され、また second hit としての *NF1* の somatic mutation に基づく RAS/RAF/MEK/ERK pathway の活性化が第一義的な原因であるため、RASopathy としても理解される。*NF1* 型はアドレナリン産生型が多く、高分化型、また比較的稀な混合型が多い (図 12)。図 13

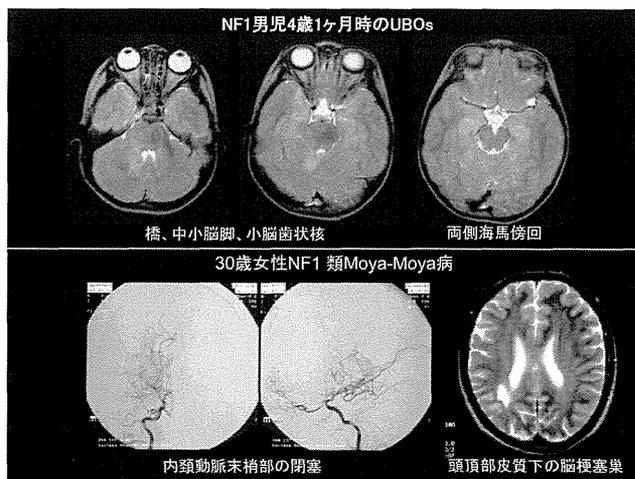


図 11 上段；UBOs—いずれも好発部位である。下段；類もやもや病と脳梗塞像。

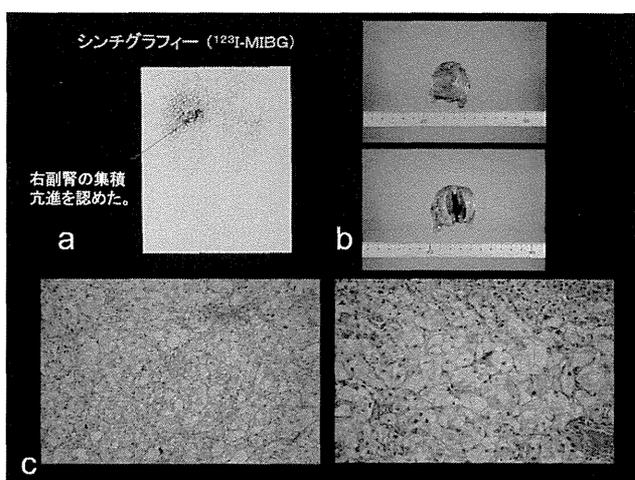


図 12 *NF1* 患者に生じた pheochromocytoma。¹²³I-MIBG シンチは有用である。

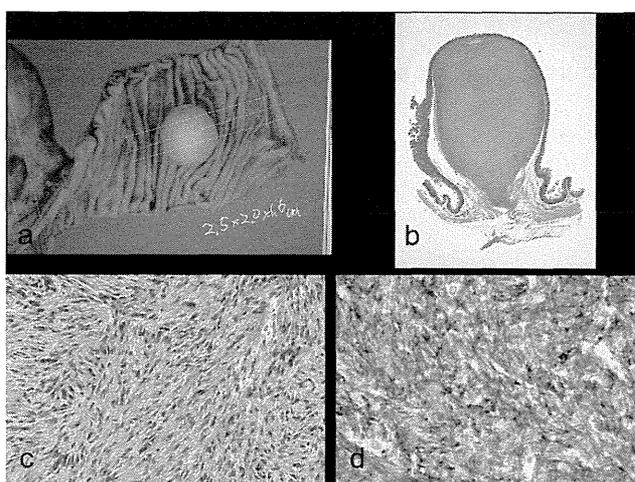


図 13 *NF1* に生じた GIST。右下は c-kit 陽性所見である。

は GIST で、non-NF1 患者に生じる GIST とは異なり、十二指腸から近位空腸に多発する小腸の GIST であり、*KIT* や *PDGFRA* の変異を認めず、*NF1* が *RAS* に抑制効果を持つため、*NF1* 変異により RAS-MEK pathway の活性化が生じていることが特徴である。GIST は RASopathy であると同時に、Neurocristopathy である。消化管筋層内の pacemaker である Cajal 介在細胞の前駆細胞に遺伝子変異を来たし、生じた腫瘍であるが、Cajal 介在細胞、および前駆細胞は、神経冠由来である (図 13)。図 14 は MPNST を疑い切除したところ、乳癌であることが判明した症例で、NF1 では 50 歳未満での乳癌発症率が、一般人口の 4.4 倍であることが判明している。従って NF1 ではマンモグラフィを含む検診をより早期に開始すべきである、という独自の診療ガイドラインを求める声も生まれたが、同時に NF1 では、放射線被曝が乳癌を含む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、異議を唱えるグループも出てきた。NF1 gene は乳癌細胞の増殖、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、重要な遺伝子と考えられている (図 14)。ここで述べた全ての NF1 患者は、それぞれ専門の担当科で、直ちに最良の治療を受けた^{3) 5)}。

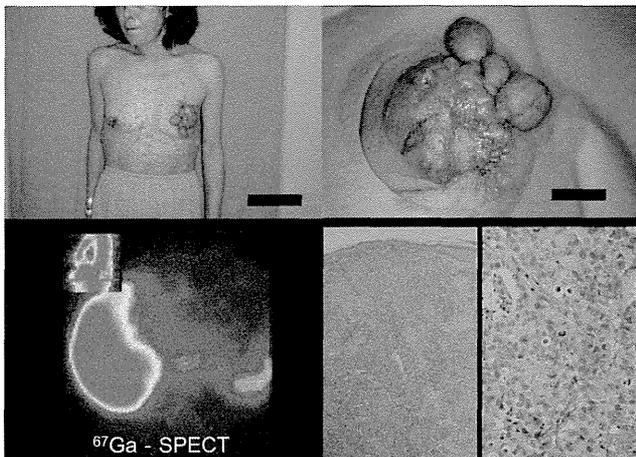


図 14 NF1 患者に生じた乳癌。後に右側にも乳癌を生じた。

5) NF1 診療のための画像診断⁶⁾

NF1 患者に対し、侵襲が少なく、正確な情報が得られる画像診断を探求し、また或る病態を正確に検出するための画像 modality の組み合わせが何であるかを探求することは、最も重要なもののひとつである。図 15 は diffuse neurofibroma 内にあり、触診上明らかではない nodular plexiform neurofibroma を描出するために、elastography が有用であることを示したものであるが、zonal distinction まで明確になった (図 15)。図 16 には MPNST(advanced) の MRI 所見を示す。中央、および右下に示した Gd 造影 T1 強調画像でみられる不均一性は、悪性を示す、最も有用な所見である (図 16)。図 16 と同

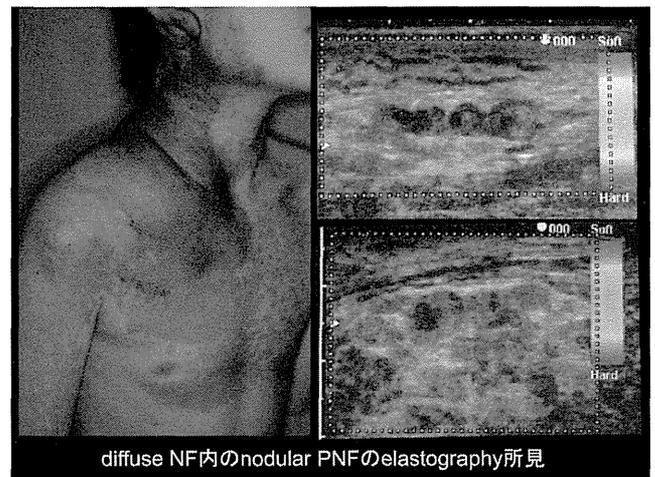


図 15 diffuse neurofibroma 内にある、触診上明らかではない nodular plexiform neurofibroma が、elastography では、明瞭に描出された。

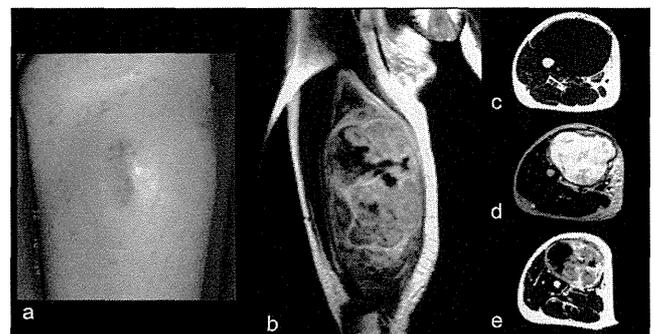


図 16 MPNST の MRI 所見。中央・右下に示す、Gd 造影 T1 強調画像に於ける内部の不均一性は、悪性を示す最も有効な所見である。

一の病変に対し施行された種々のシンチグラム所見を図 17 に示す。核医学の盲点の一つはここにあつて、或る方法で取り込み所見が得られない際に、そのことだけで判断することが正確とはいえないことを示す (図 17)。なお MPNST の初期病変を検出する有用な画像診断は、まだ明らかでない。拡散強調画像と FDG-PET/CT の組み合わせでも明らかにできない。神経原性腫瘍では、良性の、例えば nodular plexiform neurofibroma でも SUV がしばしば高い^{6) 7)}。

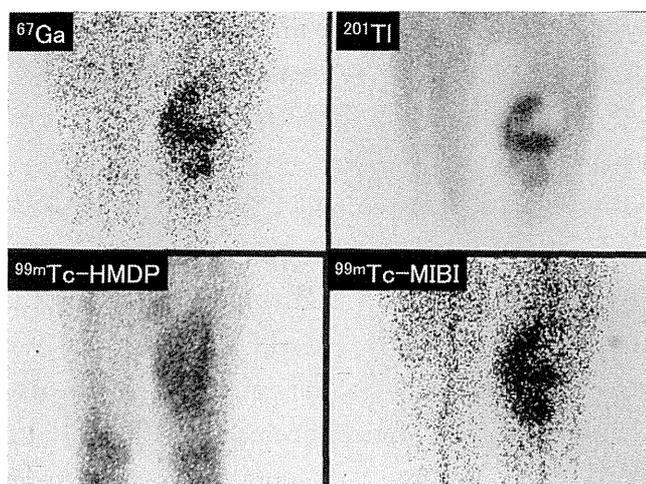


図 17 図 16 症例の MPNST の、各核種シンチグラフィによる陽性所見。

6) 病理と臨床

病理組織診断は neurogenic tumor、および、NF1 に生じるすべての腫瘍の診断に最も大きな意味を持つが、それだけではなく、NF1 の病態の形成を考える、様々なヒントも与える。図 18-20 には、神経線維腫にみられる mast cell の挙動をみたものである。内部に多数の nodular plexiform neurofibroma を包含した diffuse neurofibroma (図 18・19) の切除標本に於いて、トリウジンブルーで異染性を示す mast cell は、neurofibroma 周囲でも多数認められ、それらは紡錘形の形態を示した (図 20 a) が、腫瘍の深部に向かうにつれて、類円形を呈するようになった

(図 20 b・c)。腫瘍周囲 (図 20 a) と、diffuse neurofibroma 内 (図 20 b) に於いて、



図 18 多数の nodular plexiform neurofibroma を容れた diffuse neurofibroma

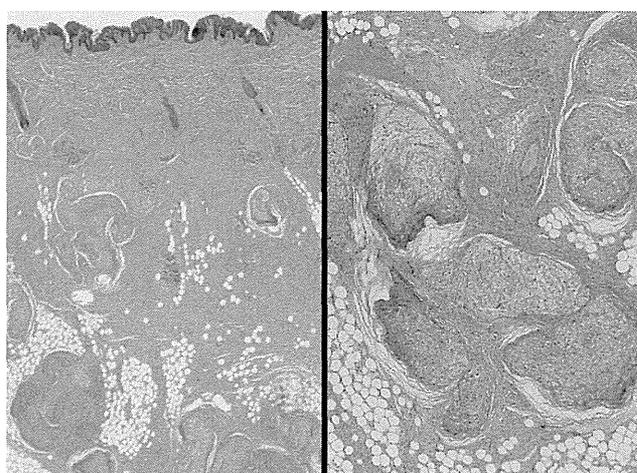


図 19 diffuse neurofibroma と nodular plexiform neurofibroma

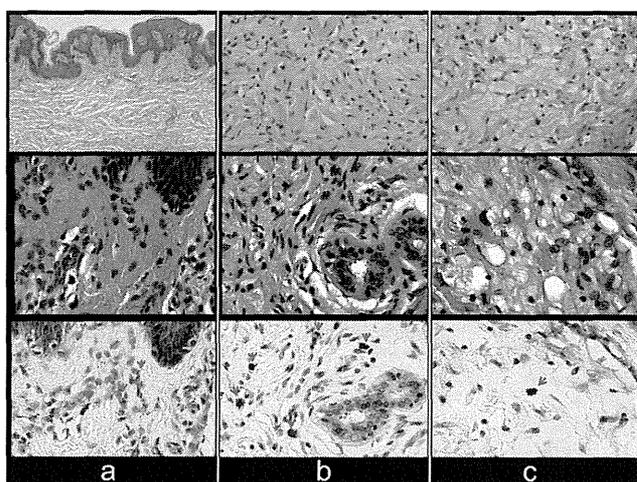


図 20 a ; neurofibroma の周囲、b ; diffuse neurofibroma、c ; nodular plexiform neurofibroma (mast cell を多数含む)