

図1 GLA, KLA(kaposiform lymphangiomatosis)に認める内臓病変とKLAの病理組織像

a-d. 1歳発症のGLA. 呼吸苦で発症. 縦隔浸潤, 心嚢水, 胸水のほか, 全身骨溶解, 多発脾嚢胞, 両頸部の皮下腫瘍, 凝固異常を認める.

a. 胸部単純X線写真: 縦隔の拡大と肺門部から末梢にかけての浸潤影, 左胸水を認める.

b. 胸部単純CT肺野条件画像: 右肺には小葉間隔壁の肥厚を認める. 肺野条件画像のためわかりにくいだが, 左優位の胸水, 後腹膜の傍脊椎にリンパ組織と思われる軟部腫瘍(矢頭)を認める.

c. 胸部MRI冠状断脂肪抑制T2強調画像: 縦隔, 肺のリンパ組織増殖と両頸部の皮下にリンパ組織増殖を示唆する高信号域を認める.

d. 腹部MRI横断脂肪抑制T2強調画像: 両側胸水に加え, 脾臓に多発性の嚢胞性病変を認める.

e-g. KLA患者の肺組織の病理所見. (文献<sup>12)</sup>より引用)

e, f. HE染色: 拡張したリンパ管内皮細胞(\*), 気道(Aw), 肺動脈(PA)と紡錘形細胞の集簇(矢頭)を認める. 細胞質のヘモジデリン顆粒を伴った紡錘形の細胞(矢印)と散在した赤血球(山形).

g. D2-40染色: D2-40陽性の紡錘形細胞.

## 2) 骨溶解の機序, 病態

もともとGSDは‘disappearing bone’といい, 皮質骨が欠損, 消失することを特徴としているため, Lalaら<sup>4)</sup>は骨単純X線写真所見によって, GSDとGLAを分けた. GSDは定義どおり皮質骨から進行性に溶解するのに対して, GLAは骨髓質中心の嚢胞病変で全身骨に多発し, 長時間

かけて進行していた(図2, 3). このことは2つの疾患の病態を示唆する重要な所見, かつ鑑別点となるだろう<sup>5)</sup>. 「なぜ, 骨が溶けてしまうのか」という疑問に対する明確な答えはないが, 幾つかの仮説が考えられている<sup>6)</sup>(図4).

GSD患者の破骨前駆細胞は破骨細胞産生因子であるCSF-1, RANKLへの感受性が上昇し



図2 GSDの骨病変画像

- a. 19歳，前頭部の痛みで発症．頭部CT骨条件画像では，前頭骨の外板に骨溶解を認める．
- b. 49歳，右足と背部痛で発症．腰椎部CT骨条件矢状断再構成画像では，第4腰椎主体の溶骨性変化を認める．(文献<sup>26)</sup>より引用)
- c-h. 19歳，右膝痛で発症．右大腿骨遠位部から発症．
- c. 発症時の単純X線写真では，大腿骨前面の皮質に溶骨性変化を認める(矢頭)．
- d. 発症から4カ月で連続性に進行している．
- e. 7カ月では，病的骨折を起こしている．
- f. 骨折時の患側と健側の3D-CT画像では，溶骨性変化は膝関節を超え，骨幹部にも認める．
- g. 骨折時の大腿部MRI矢状断脂肪抑制T2強調画像では，骨髓内の進展と病変周囲軟部組織のリンパ浮腫が高信号域として認められる．
- h. 病巣搔扱，人工骨充填，大腿骨両側のプレート固定後の単純X線写真．

ていたという報告や<sup>7)</sup>，破骨細胞形成を誘導するインターロイキン(interleukin: IL)-6が患者血清で高値であるため，局所の破骨細胞の増殖が骨溶解の一因とする説がある<sup>8)</sup>．また電顕で病変周囲のマクロファージ様の単核球が酸性ホスファターゼ豊富なリソソーム体をもっており<sup>9)</sup>，pH低下によって骨溶解を起こすという説もある．GSD患者の血清VEGF-AやCが上昇し<sup>10)</sup>，その受容体であるVEGFR-2，3が周囲のマクロファージに過剰発現していたとする報告もある．こうした微小環境のリンパ管形成に関わる増殖因子やその受容体の発現が活性化することで，局所にリンパ管組織が増殖し，機械的

に骨を圧迫，骨溶解を起こしている可能性が考えられている．

## 1. 国内外における研究の動向

### 1) 脈管異常の国際分類

1992年に設立された脈管異常の主要な国際学会であるInternational Society of Studying Vascular Anomaly(ISSVA)は，いわゆる‘血管腫(hemangioma)’や‘リンパ管腫(lymphangioma)’，‘母斑(nevus)’という呼称を廃止し，病理学的に脈管腫瘍(vascular tumor)か脈管奇形(vascular malformation)に分けるISSVA分類を作成した．この分類は2014年にアップデート

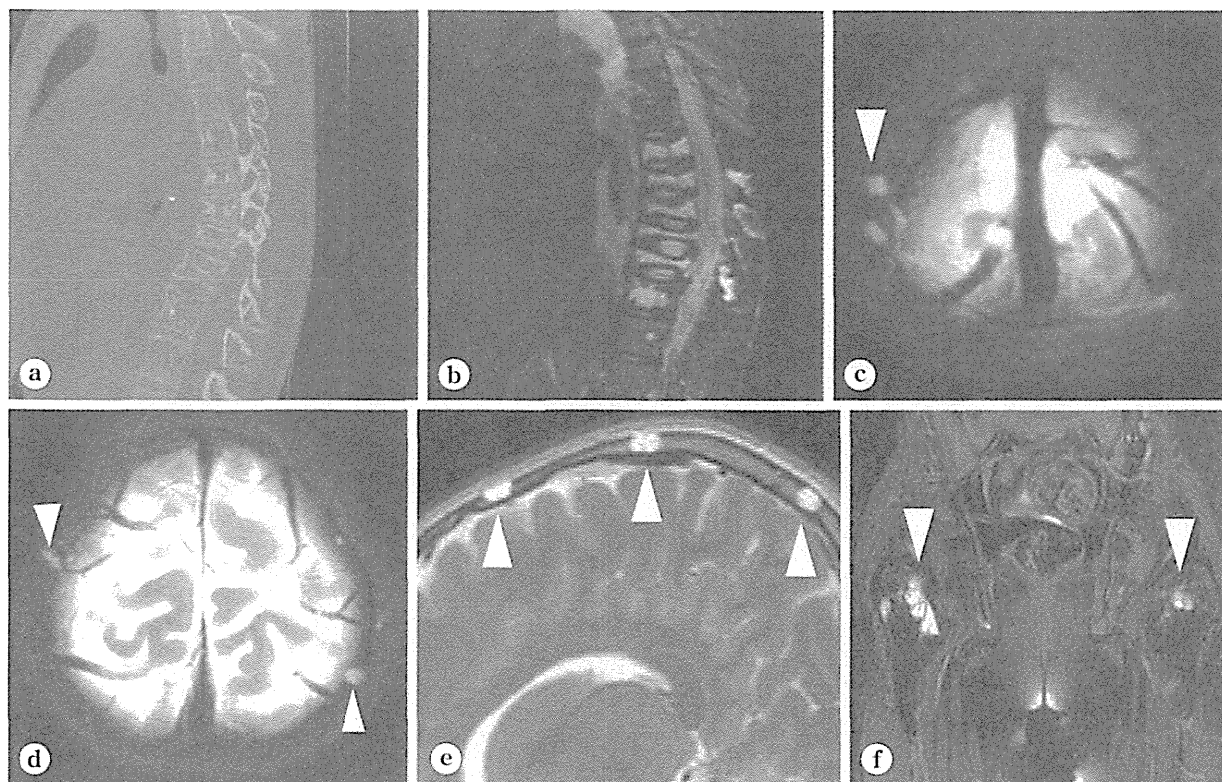


図3 GLAの骨病変画像

a-f. 6歳, 腰痛で発症. 第5-12胸椎の病的骨折で発症. 全身骨スクリーニングで頭蓋骨, 両上腕骨, 骨盤骨, 大腿骨にも無症候性の溶骨性病変を認めた.

a. 脊椎CT.

b. MRI矢状断脂肪抑制T2強調画像: 髓質を中心とした骨溶解と圧迫骨折を認める.

c, d. 頭部MRI横断脂肪抑制T2強調画像.

e. 矢状断T2強調画像: 髓質を中心として多発する骨溶解像(矢頭).

f. 骨盤骨冠状断脂肪抑制MRIT2強調画像: 髓質中心として多発骨溶解像を認める(矢頭).

され, リンパ管奇形(lymphatic malformation: LM)がさらに細かく分類され, 前述したようにリンパ管腫症は「generalized lymphatic anomaly (GLA)」となり, GSDは「LM in GSD」として分類された<sup>1)</sup>(ISSVAホームページを参照, <http://www.issva.org>).

こうした病理学を基礎としたISSVA分類だけでなく, 分子細胞学的研究や遺伝子解析技術の向上によって, 多くの先天性リンパ浮腫などのリンパ管疾患の原因遺伝子が同定されてきており, この分野に関する研究は, 近年大きく進歩してきている. 国内でも小児リンパ管疾患に対する症例調査や基礎研究などが積極的に進められており, 2015年2月には国内で初めて本疾患に関する研究発表の場として, 「第1回小児リンパ管疾患シンポジウム」が開かれ, 医療従

事者の情報交換や患者交流の機会が提供された. また2014年5月に成立した難病医療法に基づき, 指定難病が56疾患から約300疾患に拡大することとなったが, 「リンパ管腫症/ゴーム病」もその一つとして選定された.

## 2) 新しい疾患概念, 呼称

### a. Kaposiform lymphangiomatosis (KLA)

もともと lymphangiomatosis や GLA と診断されている症例の中に, 病理組織で異常な紡錘形のリンパ管内皮細胞の集簇があることは知られていた. 2014年にボストンのグループが, こうした病理像をもつ症例は胸水や肺浸潤, 凝固異常が多く, 予後も不良であったことより, kaposiform lymphangiomatosis (KLA) という新しい疾患概念を提唱した<sup>2)</sup>(図1-e~g). この病理像は kaposiform hemangioendothelioma

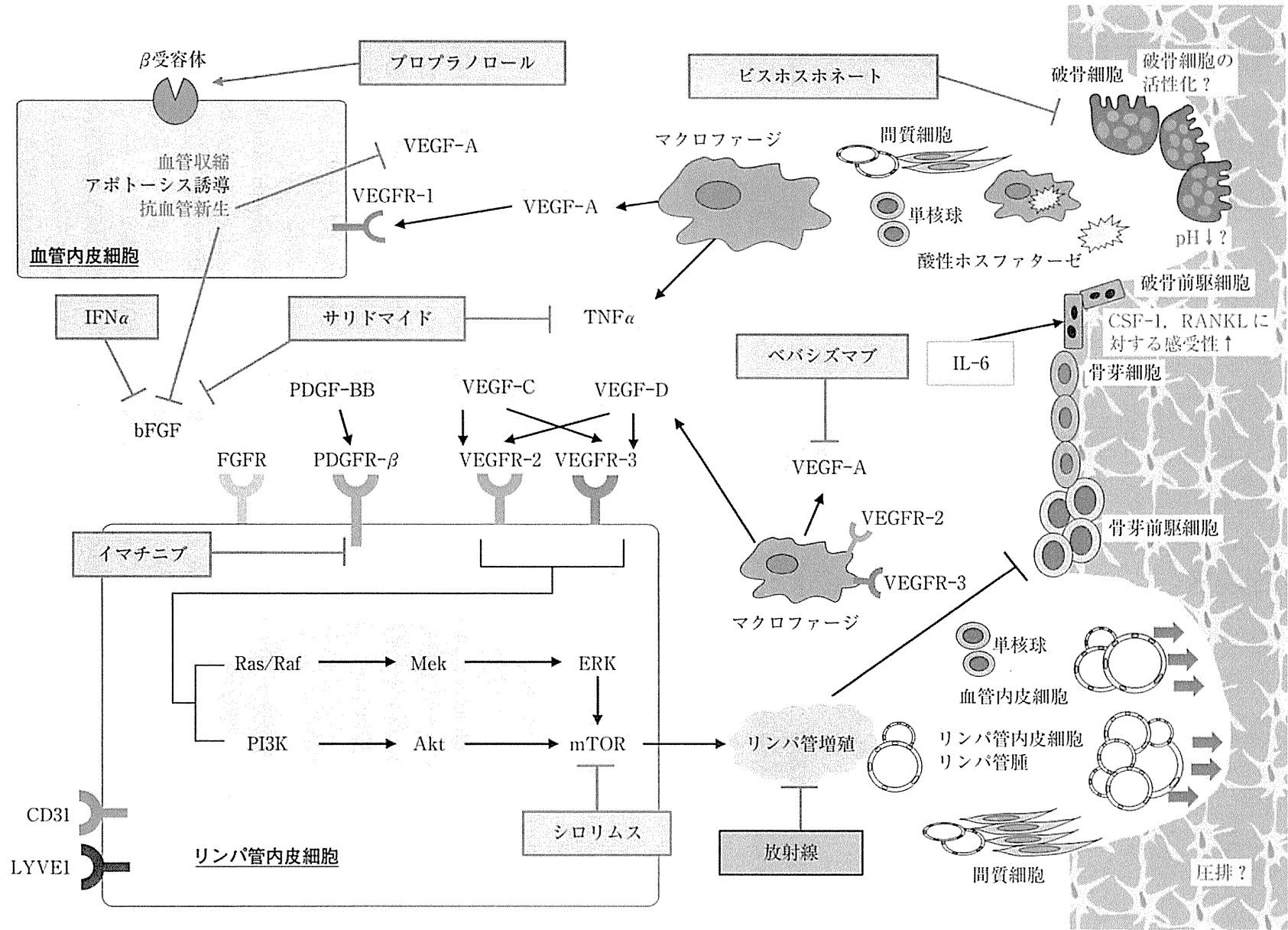


図4 予想されている骨溶解の起こる機序と各治療の作用点

(小関道夫ほか：lecture リンパ管腫症・ゴーハム病の診断と治療，臨床整形外科 50(6)：p536(図3)，2015，より転載)



(KHE)の病理所見に類似しているが、KHEは通常、Kasabach-Merritt phenomenon(KMP)を伴う単発性で浸潤性の血管性腫瘍で、病理では紡錘形細胞がびまん性に広がっていることが多く、鑑別は可能である。またKLAとGLAは臨床症状や浸潤臓器、画像所見などは類似した点が多く、病理像以外の違いなどについてはまだ不明である。

#### b. Central conducting lymphatic anomaly (CCLA)

リンパ管の拡張(リンパ管拡張症)や運動障害、末梢閉塞によってリンパ管のうっ滞と還流異常が起こり、リンパ液を十分に排泄できなくなる疾患のことをcentral conducting lymphatic anomaly(CCLA)と呼ぶ。胸水(肺リンパ管拡張症)や蛋白漏出性胃腸症、皮膚嚢胞、表皮乳び漏、骨透過性亢進を起こすといわれているが、あまりよくわかっていない<sup>5)</sup>。

#### c. Complex vascular anomaly(CVA), complex lymphatic anomaly(CLA)

複雑型脈管異常(complex vascular anomaly: CVA)は脈管異常の中でも、KMPを起こすKHEなどのvascular tumorや難治なvascular anomaly、混合型脈管異常(combined vascular anomaly)を総称したものである。その中でもGLA、GSD、KLAなどの難治性リンパ管系異常を複雑型リンパ管異常(complex lymphatic anomaly: CLA)と呼ぶ。CLAは臨床症状や画像所見、病理所見、血液学的異常、合併症がオーバーラップしており、診断や治療に苦慮する<sup>5)</sup>。

## 2. GLA, GSDの臨床像

### 1) これまでの文献報告例、自然歴

GLA、GSDに関する文献は症例報告がほとんどで、多数例の解析はない。過去の文献を基にしたレビュー論文からGLA、GSDの特徴を挙げる。

2004年にAlvarezら<sup>10)</sup>がthoracic lymphangiomatosisを中心に52例をレビューしたところ、発症年齢は0-76歳まで全年齢に分布していたが、37例(71%)は20歳までに発症し、1歳未満は10例であった。症状は咳、疼痛、呼吸苦、

喘鳴で、49%に胸水、47%に縦隔および肺門部、傍気管支、傍脊椎病変、45%に肺浸潤を認めた。頸胸部にリンパ管奇形が進展していた症例は15%であった。その他、骨病変は39%、脾腫、脾病変が19%で皮膚病変は7%と少なかった。また播種性血管内凝固症候群(disseminated intravascular coagulation: DIC)などの慢性的な凝固異常を9%の症例に認め、重篤な血小板減少を伴った症例もいた。フォロー可能であった48例の予後については、小児(16歳まで)31例中、12例(39%)が死亡し、若年例ほど予後不良であった。全例とも胸水や肺浸潤で死亡していた。反対に胸部浸潤を認めた成人7例の中で死亡例はなかった。

GSDは1955年にGorhamとStoutら<sup>11)</sup>が'disappearing bones'を示す疾患として24例を報告して以来、300例を超える報告がある。Michaelら<sup>6)</sup>はGSD185例についてレビューを行ったところ、平均発症年齢は25歳(7カ月~83歳)と、GLA同様に若年例が多く、性差や家族歴はなかった。全身骨のどこからでも発症し、顎骨、鎖骨、肋骨、脊椎、骨盤、大腿骨に多かった。溶骨は一つの病変から連続性、破壊的に進展し、骨端に至ると、関節を破壊することなく相対する隣接骨を侵す。画像上は骨髓内や骨皮質下に、境界不鮮明なX線透過性の亢進した病変として始まり、徐々に拡大、融合する。単純X線写真上は先細りや薄い殻状となるが、他の溶骨性疾患と違い、骨新生や反応性骨形成などは認められない(図2に典型的なGSDの骨病変の画像を示す)。症状は浸潤部位によるが、局所の疼痛、腫脹、脆弱性、病的骨折を起こす。頭蓋骨、脊椎病変の場合は、重篤な神経症状や麻痺などを起こす可能性がある。また約25%の症例が乳び胸を合併し、呼吸苦や呼吸不全を起こしていた。

### 2) GLA, GSDの特徴の違い

GLAとGSDはそれぞれ特徴があるが、オーバーラップした臨床像をもつ。Lalaら<sup>9)</sup>はGLA、GSDと診断されている51例の骨単純X線写真、CT、MRI画像を評価し、その特徴の違いをまとめた。皮質骨欠損もしくは進行性骨溶解を起

こしている症例(19例)をGSDに分類し、残りの32症例はGLAと分類した。GLAの骨病変は髄質を中心に散在性に骨溶解するのが特徴で、平均溶解病変数はGLAが有意に多かった(図3にGLAの典型的な骨病変の画像を示す)。また骨浸潤部位については、87.5%のGLA患者に付属骨(肩甲骨、骨盤、上下肢)病変を認めたと、GSD患者は26.3%と少なかった。またGSD症例の94.7%に骨病変周辺の軟部組織異常を認め、GLA(18.7%)より有意に多かった。内臓病変としては、胸水はGLAとGSDで同程度に認めたと、脾臓と肝臓の嚢胞性病変および頸部などの嚢胞性リンパ管奇形はGLAに多かった。こうした病変部位や特徴の違いは、これらの病態の違いに関係している可能性がある。

### 3) 国内症例の調査研究

これまで本邦では症例報告が散見されるのみで、疫学的なデータは存在しなかった。平成24、25年度に厚生労働省難治性疾患克服研究事業の「リンパ管腫症の全国症例数把握及び診断・治療法の開発に関する研究班」で全国調査を行い、国内症例の患者情報をまとめた。GLAが42例、GSDは40例が登録され、その特徴や予後などを解析中である。

## 3. 診 断 法

### 1) 診断法と診断基準について

骨病変は単純X線撮影もしくはCT検査で診断可能であるが、骨髄内の変化や、軟部組織への浸潤の拡がりの評価はMRI検査が望ましい(図2-g)。また疼痛や骨折がない場合でも骨病変(無症候性溶骨性病変)をもっている可能性があるため、本症と診断した際にはX線写真などで全身骨スクリーニングを行い、早期診断と骨折リスクの回避が重要である。

胸部病変は縦隔浸潤や胸水、肺浸潤を認めるが、評価には高分解能CTやMRIが有用である。肺門から気管支血管周囲に沿った病変や気管支血管束の周辺と肺小葉間中隔の肥厚を認めたり、傍脊椎にリンパ組織が広がっていることが特徴であり、MRIの脂肪抑制T2強調が有用である(図1-b, c)。

病理組織学的にはHE染色において一層のリンパ管内皮細胞によって裏打ちされた拡張ないし複雑化した管腔を認めることが特徴である。紡錘形のリンパ管内皮細胞の集簇を認めた場合は、KLAも考慮する。免疫組織染色では細胞増殖マーカーであるMIB-1は陰性で、リンパ管内皮の同定にはD2-40やProx-1などが有用である。同時にこれらの細胞が血管内皮であることを否定することも必要である。また骨病変からの生検は十分な検体量が得られ難く、リンパ管内皮細胞が極少数で偽陰性となり、診断困難な場合もあるため、注意が必要である。

臨床検査所見としては、FDP、Dダイマーの高値や血小板減少を認めることが多い。これらの機序はよくわかっていないが、KMPで起こるDICと類似しており、血小板が異常なリンパ管内皮細胞に取り付くことで起こるlocalized intravascular coagulopathy(LIC)であると考えられている。また中程度以上の血小板減少(5-10万以下)は感染、より重篤な状態やKLAなどを示唆する。

GLA、GSDの臨床症状は重複点が多く、明確に区別した診断基準を作成することは困難であった。我々の研究班(厚労科研、難治性疾患等政策研究事業、難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究、三村班)では、これらの疾患の患者が難病助成を得るため、漏れなく診断することを目的とし、「主要臓器である骨、胸部、腹部の中の一つ以上の臓器にリンパ組織やリンパ液が貯留すること」と、「病理学的検査で鑑別すべき疾患を否定し、拡張したリンパ管内皮細胞を証明すること」を必須とした「リンパ管腫症・ゴーハム病の診断基準」を作成した。また症例によっては生検が困難な場合もあるため、病理検査がない場合でも他の疾患を否定できれば、臨床的に診断可能とした。

### 2) 鑑別すべき疾患

GLA、GSDは非常にまれな疾患であるが、原因不明の‘骨溶解’や‘胸水、腹水’、‘多発性脾嚢胞、凝固異常’などの症例では本症も疑うべきである。その際に鑑別すべき疾患を挙げる<sup>1)</sup>。

表 1 リンパ管腫(Common(cystic)LM), リンパ管腫症(GLA)(KLA含む),  
ゴーハム病(GSD)の臨床像の比較

	リンパ管腫 (Common(cystic) LM)	リンパ管腫症(GLA) (KLA含む)	ゴーハム病(GSD)
発症年齢	小児(90%は2歳未満, 多くは 生下時)	多くは小児期に発症	小児期に多いが, 成人まで幅広い
自然歴, 予後など	自然寛解はまれ, 病変範囲の変 化はない, しばしば内部に出血 ・感染を発症する.	胸部病変(乳び胸など)は予後不 良, 骨病変, 軟部組織浸潤のみ であれば予後良好, 発症後, 急 速に進行する場合もある.	リンパ管腫症と同様に, 胸部病変 は予後不良, 骨病変, 軟部組織浸 潤のみであれば予後良好, 急速な 骨溶解を起こすが, 一時停止やま れに自然に寛解する場合もある.
考えられ る病因, 病態	不明, 胎生期のリンパ管形成期 の異常と考えられるが成人発症 もある.	不明, 胎生期のリンパ管形成期 の異常? 全身臓器にリンパ管組 織が拡張, 増殖する.	不明, 破骨細胞活性化や, 血管, リンパ管内皮細胞やサイトカイン などによる骨溶解や骨新生の欠如 など様々な説がある.
病変部位, 症状など	大小の単房性もしくは多房性の 嚢胞性病変, 多くは頭部や縦隔, 腹腔内, 皮下などに発生, 脾臓 に病変が併発することもある.	肺, 縦隔, 肝臓, 脾臓, 軟部組 織, 骨など全身組織(中枢神経 を除く), 症状は病変部位による. 乳び胸による呼吸苦や咳, 血痰, 骨病変の疼痛, 腹水, 血液凝固 異常など.	骨溶解は全身骨に起こり, 疼痛, 病的骨折, 側弯, 四肢短縮など, 病変周囲の軟部組織の浮腫, リン パ管腫病変など, リンパ管腫症同 様に, 内臓病変(肺, 脾臓, 腹水 など)も合併する.
骨病変の 特徴	骨病変は認めない.	細かい嚢胞のような骨溶解が髓 質から起こり, 徐々に皮質に至 る, 多発性で全身骨に起こるが 脊椎に多い, 進行は緩やかで病的 骨折はゴーハム病より少なく, 無症状の場合もある.	皮質から連続性, 進行性に溶解し, 骨欠損を起こす, 関節は越えて隣 接する骨に至る, 疼痛, 病的骨折, 側弯などの頻度が高い, 急速に進 行するが, 一時停止や寛解例もあ る.
病理組織	リンパ管内皮で覆われた大小 様々な嚢胞状もしくは不規則に 拡張したリンパ管組織の集簇	リンパ管内皮によって裏打ちさ れた不規則に拡張したリンパ管 組織よりなり, 一部に紡錘形細 胞の集簇を認めることがある (KLAの特徴).	骨溶解部位に血管, リンパ管内皮 細胞の浸潤, 病変周囲に破骨細胞 の増殖, 浸潤を認める場合もある.
治療法	外科的切除, 硬化療法	外科的手術, 放射線治療, 内科 療法(ステロイド, インターフェ ロン, プロプラノロール, シロ リムスなど)	外科的手術, 放射線治療, 内科療 法(ステロイド, インターフェロ ン, ビスホスホネートなど)

(小関道夫ほか: lecture リンパ管腫症・ゴーハム病の診断と治療, 臨床整形外科 50(6): p535(表3), 2015. より  
転載)

溶骨性疾患では, 悪性腫瘍を含む腫瘍性疾患,  
ランゲルハンス細胞組織球症(Langerhans cell  
histiocytosis), 多発性骨髄腫(multiple myeloma),  
線維性皮質欠損症(fibrous cortical defect), 非  
化骨性線維腫(nonossifying fibroma), 類骨骨腫  
(osteoid osteoma), 遺伝性先端骨溶解症(Hajdu-  
Cheney syndrome)などが挙げられる. これら  
のほとんどがまれな疾患であり, 確定診断のた  
めに生検は必須である.

また同じリンパ管奇形としては, いわゆるリ

ンパ管腫(ISSVA2014ではcommon(cystic)LM  
とされている)が混同しやすい(表1にそれぞ  
れの疾患の違いを示す). 通常, common LMは頸  
部などに生下時より局所に嚢胞性, 海綿状の病  
変がある場合が多いが, なかには多発性, 浸潤  
拡大傾向のある場合もあり, 厳密に区別できな  
い症例も存在する.

その他, 類似した症状を示すリンパ管疾患も  
鑑別が必要である. リンパ管拡張症(lymphangiectasia)は先天性に拡張した肺や腸管のリン

パ管からリンパが漏出し、胸水や呼吸障害、蛋白漏出性胃腸症、吸収不良症候群を起こす。リンパ脈管筋腫症(lymphangiomyomatosis: LAM)は妊娠可能な年齢の女性に発症し、LAM細胞が肺や縦隔のリンパ節で増殖し病変を形成する疾患である。原発性リンパ浮腫(primary lymphedema)はリンパ管の先天性低形成や無形成、機能不全により発症し、蜂窩織炎、リンパ漏、皮膚潰瘍などを起こす。最近、これらの疾患はリンパ管形成に関わるシグナル伝達経路に原因遺伝子があることがわかってきたため、疑った場合は遺伝子解析も有用である(ISSVA2014, Appendix, causal genes of vascular anomalies 参照)。

#### 4. 治療法

##### 1) 外科的治療

本疾患に対する根治的な治療法は存在せず、多くの場合は対症療法となる。病変が局所であれば、外科的治療が主となるが、全身性、びまん性の場合には他の薬物療法や放射線治療などが必要となる。

胸部病変に対する外科的治療は、胸水貯留に対する胸腔穿刺・ドレナージのほか、胸膜癒着術や硬化療法、胸管結紮術、外科的切除などを行い、ある程度の症状緩和効果が期待できる。しかし症例によっては1日数リットルの排液がある場合や、病変がびまん性であるため、しばしば治療が奏効せず、完治は難しい。リンパ管造影を行い、局所のリンパ漏出部位が特定できれば、局所手術や胸管の塞栓術なども有効であるといわれる<sup>15)</sup>。

骨病変は溶骨が進行し、病的骨折を起こした場合に整復術や固定術、人工関節置換術などの整形外科的手術を行う。術前に正常組織と病変部位の境界をMRIのT2強調画像などで確認し、可能なかぎり病巣を搔爬、切除することが再発予防として有用である。術後はリンパ漏などの合併症に注意する。骨欠損部位は再建術を行うが、病勢の強い状態では、急速に骨溶解が進行し、移植した骨片も溶解してしまうことがある。そのため病勢が内科療法などでコントロールで

きた状態で、病変部位を搔爬した後に人工骨などの生物学的材料で骨欠損を再建するのが望ましい<sup>16)</sup>。

##### 2) 放射線治療

放射線治療は外科的治療が不能な場合や、その他の治療と組み合わせて行う。骨病変に対しては古くから試みられており、有効であったとする報告が多い。Heydらは多施設で10例が30-45 Gyの照射を受け、8例が進行停止を認めたとしていた。また過去の文献をレビューし(38文献, 44例), 77.3%に効果があったと報告している<sup>17)</sup>。同様にDunbarら<sup>18)</sup>も40-45 Gyの照射が有効かつ安全であったとしている。しかし、これらの報告の多くは成人例であり、小児例では照射後の晩期合併症(骨の成長障害、二次がんなど)を考慮する必要があるため、照射量の抑制や陽子線など正常部位への照射量を減らす方法も考慮するべきである。

乳び胸、心嚢水に対し、16-20 Gyの低用量の照射が有効かつ合併症を最小限に抑えられたとする症例報告は多数ある<sup>19)</sup>。コントロール困難な乳び胸、心嚢水の症例や胸壁、胸膜に腫瘍性病変がある症例は、不可逆的な呼吸障害に進行する前に、低用量の照射が考慮される。同時にその照射部位によっては、肺や心臓に影響が出る可能性があるため、晩期合併症を抑えるための工夫が必要である。

##### 3) 薬物療法

本疾患に対する薬物療法は確立されたものは存在しない。対症療法としては、肺病変に対し、積極的な気管支拡張薬、ステロイドなどによる肺クリアランスの改善策が症状改善と回復を促進する可能性がある。また大量胸水や蛋白漏出性胃腸症の症例などは、低アルブミン血症や低ガンマグロブリン血症、低栄養をきたすため、重症例はアルブミン製剤や免疫グロブリン製剤などが必要となる。

病態や原因を考慮した治療として、インターフェロン(interferon: IFN)やビスホスホネート(bisphosphonate)をはじめ、様々な分子標的薬などの報告がある。これらの作用機序と合わせて解説する(図4に各治療の作用点を示す)。



まず、IFN $\alpha$ は塩基性線維芽細胞増殖因子(basic fibroblast growth factor: bFGF)の産生抑制による抗血管新生作用があるといわれており、IFN $\alpha$ 2b単剤あるいは他の治療との併用によって臨床症状が改善したという症例報告は多数ある<sup>20)</sup>。不応例の報告や発熱や倦怠感のほか、うつ病、神経麻痺などの重篤な副作用に注意しなければならないが、現時点では有望な選択肢の一つである。ビスホスホネート製剤は抗破骨、骨形成促進作用があり、骨粗鬆症や悪性腫瘍の骨転移、骨形成不全などの骨溶解過剰疾患に使用されるが、GSDでも放射線治療、IFNとの併用例の報告は多い<sup>46)</sup>。サリドマイドは腫瘍壊死因子(tumor necrosis factor: TNF) $\alpha$ やIL-12、bFGF阻害による抗血管新生作用をもつため、GSDにも有効であったという報告がある<sup>21)</sup>。プロプラノロールは高血圧など循環器領域で使用される $\beta$ 受容体拮抗薬であるが、2009年に乳児血管腫(infantile hemangioma: IH)(いちご状血管腫)に対し有効であることがわかり、世界的にはIHに対する第一選択薬となっている。血管収縮作用とVEGF、bFGFの産生抑制、血管内皮細胞のアポトーシス誘導作用をもつと考えられ、少数例だがGLA、GSDに対する報告がある<sup>22,23)</sup>。

最近では血管増殖因子などの経路をターゲットとした分子標的薬が注目されている。VEGFを抑制するベバシズマブや、血小板由来成長因子受容体(platelet-derived growth factor receptor: PDGFR)- $\beta$ がGSD患者の組織に発現し、血清中にPDGF-BBが上昇しているといわれるため<sup>24)</sup>、abl、c-kit、PDGFRのチロシンキナーゼ阻害剤であるイマチニブの使用報告もある<sup>25)</sup>。これらは重要な因子を阻害しているが、抑えられていない他の経路が活性化し、不応性となる可能性があるという指摘されている。

シロリムスはmammalian target of rapamycin(mTOR)経路の阻害剤で、LAMに対する有効性が確立し、2014年に国内でも承認が下りた。理論的には受容体やリガンドを阻害するのと比較して、mTOR阻害剤は完全にそのシグナルを阻害するため、効果が高い可能性がある。

2011年にGLAに対するシロリムス療法が初めて報告されて以来<sup>26)</sup>、海外からはGLAやGSDのほか、KHEやKLAへの有効例も報告されており<sup>27)</sup>、海外では既に2つの臨床試験が進んでいる(www.clinicaltrials.gov:NCT00975819、NCT01811667)。

このようにリンパ管異常に対する全身薬物療法は、近年急速に進歩している。残念ながら、ここに挙げた薬剤のほとんどが、国内では保険適応外であり、容易に使用できないため、使用の際には、臨床試験に参加するか、施設の倫理審査などが必要である。いずれにせよ、シロリムスなどの新しい薬剤の臨床試験の結果が注目される。

### おわりに

GLAとGSDは非常にまれな疾患で国内でも認知度が低く、診断法も確立されていなかった。近年、脈管異常の病態、病理像、原因遺伝子などの研究が進み、国際分類を基に着実に進歩を遂げた。それに伴い、これらの疾患概念や呼称まで変化してきている。しかし、いまだ診断と治療が困難な難病であることは変わらない。今後さらに病態や原因などの研究を進め、より良い診断技術や最適な治療法などが進歩することを期待する。

謝辞 平成医療短期大学 近藤直実先生、慶應義塾大学小児外科 黒田達夫先生、清宮真理様、聖マリアンナ医科大学放射線医学講座 三村秀文先生、大阪大学整形外科 濱田健一郎先生、国立成育医療研究センター生殖細胞医療研究部 中村直子先生、外科 高橋正貴先生、総合診療部 前川貴伸先生、岐阜大学整形外科 永野昭仁先生、小児科の先生、また症例調査に御回答頂きました先生方をはじめ、多くの先生方に御協力頂きました。ここに深謝致します。また本稿は小児リンパ管疾患研究班、成育医療研究開発費(24-19)および厚労科研難治性疾患実用化研究事業(H26-委託(難)-一般-070)、厚労科研難治性疾患等政策研究事業(H27-難治等(難)-一般-013、H26-難治等(難)-一般-031、H26-難治等(難)-一般-045)による研究成果である。

國文 献

- 1) Blei F: Lymphangiomas: clinical overview. *Lymphat Res Biol* 9: 185-190, 2011.
- 2) Gorham LW, et al: Disappearing bones: a rare form of massive osteolysis. Report of two cases, one with autopsy findings. *Am J Med* 17: 674-681, 1954.
- 3) Heffez L, et al: Perspectives on massive osteolysis. Report of a case and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 55: 331-343, 1983.
- 4) Lala S, et al: Gorham-Stout disease and generalized lymphatic anomaly—clinical, radiologic, and histologic differentiation. *Skeletal Radiol* 42: 917-924, 2013.
- 5) Trenor CC 3rd, Chaudry G: Complex lymphatic anomalies. *Semin Pediatr Surg* 23: 186-190, 2014.
- 6) Michael TD, et al: Viewpoints on vessels and vanishing bones in Gorham-Stout disease. *Bone* 63: 47-52, 2014.
- 7) Hirayama T, et al: Cellular and humoral mechanisms of osteoclast formation and bone resorption in Gorham-Stout disease. *J Pathol* 195: 624-630, 2001.
- 8) Devlin RD, et al: Interleukin-6: a potential mediator of the massive osteolysis in patients with Gorham-Stout disease. *J Clin Endocrinol Metab* 81: 1893-1897, 1996.
- 9) Dickson GR, et al: An investigation of vanishing bone disease. *Bone* 11: 205-210, 1990.
- 10) Brodzki N, et al: A novel treatment approach for paediatric Gorham-Stout syndrome with chylothorax. *Acta Paediatr* 100: 1448-1453, 2011.
- 11) Dasgupta R, Fishman SJ: ISSVA classification. *Semin Pediatr Surg* 23: 158-161, 2014.
- 12) Croteau SE, et al: Kaposiform lymphangiomas: a distinct aggressive lymphatic anomaly. *J Pediatr* 164: 383-388, 2014.
- 13) Alvarez OA, et al: Thoracic lymphangiomas in a child. *J Pediatr Hematol Oncol* 26: 136-141, 2004.
- 14) Gorham LW, Stout AP: Massive osteolysis (acute spontaneous absorption of bone, phantom bone, disappearing bone): its relation to hemangiomas. *J Bone Joint Surg Am* 37: 985-1004, 1955.
- 15) Nadolski G, Itkin M: Thoracic duct embolization for the management of chylothoraces. *Curr Opin Pulm Med* 19: 380-386, 2013.
- 16) Kuriyama DK, et al: Treatment of Gorham-Stout disease with zoledronic acid and interferon- $\alpha$ : a case report and literature review. *J Pediatr Hematol Oncol* 32: 579-584, 2010.
- 17) Heyd R, et al: German Cooperative Group on Radiotherapy for Benign Diseases (GCG-BD): Radiation therapy for Gorham-Stout syndrome: results of a national patterns-of-care study and literature review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 81: 179-185, 2011.
- 18) Dunbar SF, et al: Gorham's massive osteolysis: The role of radiation therapy and a review of the literature. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 26: 491-497, 1993.
- 19) Kandil A, et al: Successful control of extensive thoracic lymphangiomas by irradiation. *Clin Oncol* 9: 407-411, 1997.
- 20) Ozeki M, et al: Clinical improvement of diffuse lymphangiomas with pegylated interferon alfa-2b therapy: case report and review of the literature. *Pediatr Hematol Oncol* 24: 513-524, 2007.
- 21) Puzner R, et al: Successful thalidomide treatment of persistent chylous pleural effusion in disseminated lymphangiomas. *Ann Intern Med* 146: 75-76, 2007.
- 22) Nir V, et al: Propranolol as a treatment option in Gorham-Stout syndrome: a case report. *Pediatr Pulmonol* 49: 417-419, 2014.
- 23) Ozeki M, et al: Propranolol for intractable diffuse lymphangiomas. *N Engl J Med* 364: 1380-1382, 2011.
- 24) Hagendoorn J, et al: Platelet-derived growth factor receptor- $\beta$  in Gorham's disease. *Nat Clin Pract Oncol* 3: 693-697, 2006.
- 25) Grunewald TG, et al: First report of effective and feasible treatment of multifocal lymphangiomas (Gorham-Stout) with bevacizumab in a child. *Ann Oncol* 21: 1733-1734, 2010.
- 26) Reinglas J, et al: The successful management of diffuse lymphangiomas using sirolimus: A case

- report. *Laryngoscope* 121: 1851-1854, 2011.
- 27) Hammill AM, et al: Sirolimus for the treatment of complicated vascular anomalies in children. *Pediatr Blood Cancer* 57: 1018-1024, 2011.
- 28) Kakuta Y, et al: Gorham disease of the lumbar spine with an abdominal aortic aneurysm: a case report. *Spine J* 14: e5-9, 2014.

## 母斑症：アップデート

倉持 朗

**Key words** : 結節性硬化症複合, 神経線維腫症1型, 神経線維腫症2型, 大頭症-毛細血管奇形/巨大脳症-毛細血管奇形-多小脳回症候群, 母斑性基底細胞癌症候群

### 要 旨

Neurofibromatosis type1 (NF1) と4つの母斑症—Neurofibromatosis type2 (NF2)・Tuberous Sclerosis Complex (TSC)・Nevoid Basal Cell Carcinoma Syndrome (NBCCS)・Macrocephaly Capillary Malformation (MCM)—に於いて, 近年明らかになった遺伝と臨床の進歩につき, 述べた。NF1に関しては以下の事柄が明らかになった。(1) 次世代シーケンサーによる *NF1* 遺伝子変異の検出は有用である。(2) NF1が neurocristopathy であり RASopathy でもあるという性格が, 多くの事実から明らかになった。(3) NF1は臨床的に heterogeneity を示す多系統疾患であることから, 患者に対して multidisciplinary な対応をしていくことが最も重要である。(4) 画像診断は, NF1が neurocristopathy であり RASopathy であるという性格そのものから要求されたモダリティーである。(5) NF1の神経原性腫瘍は, 生物学的ふるまいにより主に4つに分けられる。我々はその各々に対して, それぞれに即した, 的確な対応・治療の方法を考案する必要がある。

また, NF2・TSC・NBCCS・MCMについても, 重要な進歩につき, 短く論じた。

### はじめに

母斑症は, morphogenesis の観点, tumorigenesis の観点から, 慎重に診ていくことが求められる疾患群である。(1) シグナル伝達のダイナミクスを成立させる多くの要素が発見され, その時空間的制御が明確にされてきたこと, (2) 細胞の運命の決定が, 内在するシグナル間の相互作用, また微小環境との相互作用による制御機構から, 解釈されるようになったこと, また, (3) それらの破綻がどのような形態形成プロセス上のゆらぎ(たとえば誘導されるべき細胞群の応答の欠如に基づく誘導現象の破綻)を与え, phenotype の大きな変化をもたらすかが(—母斑症の特徴である, 多様性と多面発現とともに—), 無理なく解釈されるようになってきたこと, などによって, 母斑症の理解は進んだ。現在では, これらの知見を応用し, 分子標的治療の種々の方法が具体化されてきただけでなく, “healthy microenvironment” を維持することで, 母斑症に生じる形態形成異常を阻止し, 腫瘍発生を阻止することを目指す, 微小環境や epigenetics へのアプローチを中心に据えた治療・対応までが, 考えられるようになっていく。ただし現在のところは, まだ, 現実的な対応が最良のかたちで遂行されることが, 母斑症の臨床, 最も大切なことである。本稿では頁の関係上, 小児科医・皮膚科医がみていくことも多い5



つの母斑症についてのみ述べたが、その各々の疾患は他の母斑症と同様、multisystem disorderであり、どの担当科の医師が最初に遭遇しようとも、全科的な対応 (multidisciplinary approach) が必要であれば、直ちにそれを実践し、最良の対応を行っていくことが求められる疾患群である。

## 1. 神経線維腫症1型 Neurofibromatosis type1 (NF1) をめぐって

### 1) 病態

NF1は腫瘍抑制遺伝子 *NF1* の機能喪失型変異に基づく常染色体優性遺伝疾患である。*NF1* の遺伝子産物 neurofibromin は Ras-GAP 相同領域を有し、Ras に対する抑制的制御により細胞内シグナル伝達の調節因子として機能するが、NF1では *NF1* (neurofibromin) の発現低下による Ras の恒常的活性化のため、Ras/MAPK 経路 (Ras-Raf-Mek-Erk-Myc) の活性化に基づく細胞増殖 (cell proliferation) と PI3K/AKT 経路 (Ras-PI3K-AKT-mTOR) の活性化に基づく細胞死の抑制 (cell survival) とが生じ、増殖と生存が担保された状態にある。NF1では一方のアレルのみに *NF1* 変異を生じているが、一部の細胞で体細胞レベルで他方のアレルにも2番目の新規変異 (second hit) を生じ neurofibromin の機能消失 (loss of heterozygosity; LOH) を来すと、神経線維腫・視神経膠腫・褐色細胞腫・パラガングリオーマなどを生じ、さらに *CDKN2A*・*PTEN*・*p53*、そのほか多数の腫瘍関連遺伝子の変異が加わると悪性末梢神経鞘腫瘍を生じると考えられている。ただし近年、NF1 個体でみられる種々の腫瘍・形成異常の発生にも、second hit としての “somatic *NF1* mutation” が関わるということが判ってきた。LOH の証明されたものには、GIST (Cajal 細胞で証明)、若年性骨髄単球性白血病 (myeloid precursor cell で)、視神経膠腫・毛様細胞性星細胞腫 (astrocyte で)、褐色細胞腫 (chromaffin cell で)、先天性脛骨偽関節症 (osteoblast または osteoclast で)、カフェオレ斑 (melanocyte で証明) などがある<sup>1)~3)</sup>。

NF1 で tumor・developmental anomaly を来た

す細胞・器官は neural crest 由来のものが多く、NF1は、それらの母細胞とそれらが置かれた環境因子を基盤に形成された neurocristopathy であるが、前述のとおり RASopathy でもあり、他の RASopathy の中にも ( - 例えば *SPRED1* gene のヘテロ変異が原因で、神経線維腫や骨病変を生じることは無いが、色素斑自体が NF1 と区別のつかない Legius syndrome は、その代表である - )、NF1 類似の phenotype を呈しうる疾患があることは認識しておく必要がある。日本人 NF1 患者について、次世代シーケンサー (MLPA 法を一部併用) に依る *NF1* 遺伝子変異解析がなされ、この検査の有用性が明らかとなった。*NF1* 変異の内訳は、nonsense 25.6%・frame shift 33.5%・splice site 10.3%・missense 8.9% である<sup>4)</sup>。

“NF1 のモザイク” も重要で、モザイクとは、受精後分裂が始まり胎児が形成されていく過程でひとつの細胞に接合後突然変異が生じ、その細胞の娘細胞に遺伝子変異が伝わっていく結果、体の一部のみに変異細胞がみられる現象を指すが、この接合後に first hit として起きる *NF1* の somatic mutation が、mosaicism of NF1 の原因で、体の一部に NF1 といい得る病変 (色素斑や神経線維腫) がみられるようになる。somatic mutation が胚発生の初期に起きるか、後期に起きるかにより、モザイクの臨床は異なる。皮膚病変が性腺近傍に存在する場合には、親になった際、生まれる児が NF1 である可能性がある (体細胞と生殖細胞にまたがるモザイクの発生)。体細胞モザイクに比し遥かに低い頻度であるが、両親ともに NF1 の表現型が認められないのに複数の NF1 の児が出生した -、というような “生殖細胞系モザイク” も生じる可能性があり、実際に父親の側の生殖腺モザイクが明らかになった報告がある<sup>5)6)</sup>。

Genotype-phenotype correlation に関しては、*NF1* 全欠失という遺伝型が早期の皮膚神経線維腫の発生、重度の認知障害、手・足の overgrowth, facial deformity の発生と相関があり、また exon17 の3塩基欠失 (c.2970-2972 del AAT) が、(色素斑は典型であっても) 皮膚 - 結節状

蔓状神経線維腫は生じにくい，という軽症の phenotype と，相関があることが知られている。しかし遺伝子変異が同等と考えられる親子でさえ臨床像が大きく異なる，というような症例は多々みられ，遺伝子変異だけでなく，ホルモン・微小環境や，種々の因子が，発症と症状の進行に関わると考えられている。

## 2) 臨床像・診断・治療

代表的な臨床所見—本稿では，皮膚科学的所見が中心となるが—を，多くは臨床像を示す図を併用しながら，述べさせて頂く。母斑症では，多彩な organ manifestation が，しばしば（それぞれが受診した科において）みいだされる。全ての症候に対し，全科的に協力して，最良の対応・治療を実践することとなる (multidisciplinary approach to care)<sup>7)</sup>。

(1) 色素斑：色素斑を先に示す (図 1)。a が，多くは出生時，遅くとも 2 歳までには診られる，扁平，長円形で丸みを帯びた輪郭を持ったカフェ・オ・レ斑で，b が，巨大レックリングハウゼン斑とよばれる，出生時に 5% 程度にみられる，背部・腰部，大腿・上腕を好発部位とするやや色調の濃い大きな色素斑である。この a・b は実は兄 (a)・妹 (b) であり，intrafamilial phenotype variation を呈している。c・d は雀卵斑様の色素斑であるが 3～5 歳ころに出現，年を経るにつれ数が増えるもので，腋窩 (c；これは axillary freckling と呼ぶ) や鼠径部，口囲 (d；これは perioral ephelides-like spot とよぶ)・眼囲，肘窩に好発するものである。体幹には小 Recklinghausen 斑が増えてくる。e にはモザイクの典型を示した。通常正中を超えない淡い褐色斑が存在し，この中に雀卵斑様色素斑がばらまかれているような臨床である。皮膚神経線維腫は，この局面内に (生じる場合は) 生じるのが一般である。

これらの色素斑に対し，レーザー療法は再発の問題がある。カバーマークは有用である。

(2) 神経原性腫瘍：臨床的には大きく次の 4 つの phenotype に分けられる。

①皮膚神経線維腫；常色から淡紅色調の柔軟な半球状の腫瘤であるが，有茎性の結節になったり，

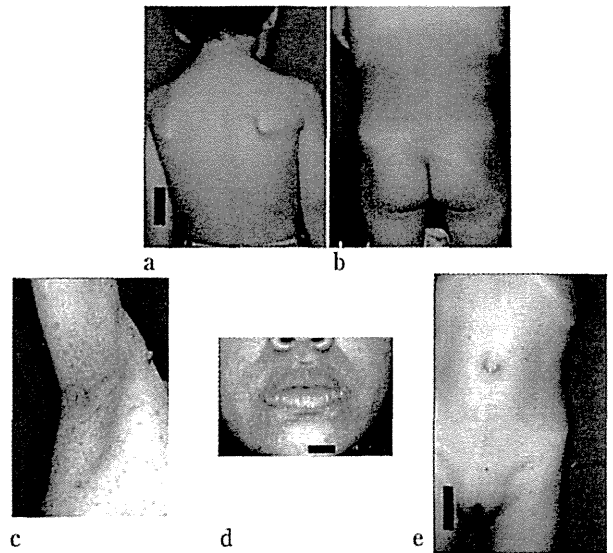


図 1 a：カフェオレ斑，b：巨大 Recklinghausen 斑。a・b は兄・妹であり，intrafamilial phenotype variation を呈した。b の色素斑部は，後に瀰漫性神経線維腫を生じ，隆起した。c：axillary freckling，d：perioral ephelides-like spot，e：NF1 のモザイク

ヘルニア状に触れる平坦な局面になることもある。思春期頃からの発症が一般的である。切除術が有効である。

②結節状蔓状神経線維腫；末梢神経の perineurium の中に生じ，3～6 歳頃に，四肢・頸部などに神経の走行に沿って念珠状に触知されるようになる皮下結節である。瀰漫性神経線維腫内にもしばしば生じ，異時性・多中心性の発生，悪性変化という問題点がある。切除・摘出術がなされる。図 2 に瀰漫性神経線維腫内に集簇して生じた典型例を示す。患児が小さいうちに集簇した塊状物の形状を呈することがあり，この時期での切除は推奨できる。“NF1 患者で最も早期に出現する神経線維腫は結節状蔓状神経線維腫（もしくは瀰漫性神経線維腫）で，皮膚神経線維腫の発症は遅れ，思春期ころから生じる”という重要な臨床の事実は，皮膚神経線維腫と結節状蔓状神経線維腫における Schwann cell の lineage が異なることに由来する<sup>8)</sup>。

③悪性末梢神経鞘腫瘍 malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST)；図 3a・b に示したが，実はこの a・b は同一の患者である。a

は12歳時に生じた low-grade MPNST, bは18歳時に生じ、脊髄横断症状を来たした MPNST である(図4にbの腫瘍の断面と病理組織像を示した)。MPNSTの50~60%はNF1患者に生じ、結節状蔓状神経線維腫からの(一部は瀰漫性神経線維腫内の結節状蔓状神経線維腫からの)発生が多い。悪性化に際し *p53* の不活化と miR-34a の発現低下が関与し<sup>9)</sup>, またNF1関連MPNSTでは non-NF1 に生じる MPNST に比し miR-10b の発現レベルが高いことが示されている<sup>10)</sup>。早期診断のポイントは皮下腫瘍の急速な増大と疼痛で、大腿・殿部・頸部、また由来する神経としては坐骨神経・腕神経叢・仙骨神経叢に多い。原発巣の根治的切除術が原則である。また化学療法(MAID; 出血性膀胱炎予防のための Mesna + Adriamycin (心毒性軽減のため Farmorubicin にしばしば変更) + Ifosfamide + Dacarbazine)・放射線療法併用が行われる。転移は肺が最多である。NF1 関連 MPNST でも、低悪性度で腫瘍径が小さいときに発見されれば、予後が改善される可能性がある。

④瀰漫性神経線維腫: 図5に典型的な2症例を示す。aのように色素斑を伴わずに生じるものもあるが、多くはbのように巨大レックリングハウゼン斑の部位が3~5歳頃に隆起することに始まり、増大、ときに懸垂するに至る腫瘍である。弛緩的で柔軟な腫瘍で、淡紅色から褐色調を呈するが、それらは腫瘍内部の脆弱な多数の奇形血管の存在と腫瘍内メラノサイトの増殖に基づく。奇形血管の存在は、外傷・打撲の際の高度な出血、また切除の際の止血困難な出血の原因となる。手術の際には出血対策が重要である<sup>11)</sup>。手術不能例に対し MEK 1/2 inhibitor (Selumetinib) が有効である可能性が、米国国立がん研究所の Widemann BC から2013年に示された。

なお、神経線維腫は Schwann cell・fibroblast・perineurial cell・endothelial cell など全ての末梢神経鞘構成細胞から成り、腫瘍内には mast cell がみられる<sup>12)</sup>。またヒアルロン酸・フィブロネクチンなど細胞外マトリックスの集積が観察される。NF1 変異により活性化される TGF- $\beta$  シグ

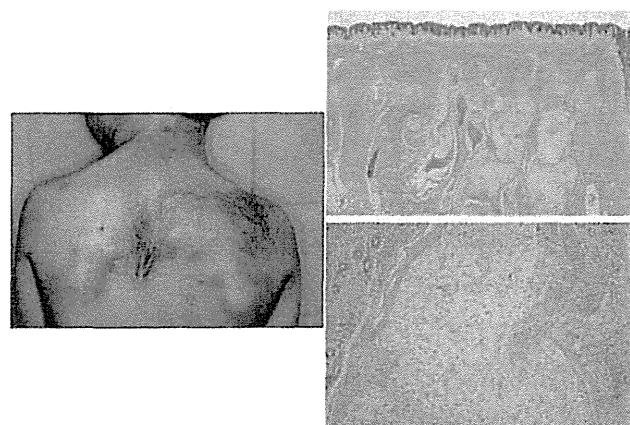


図2 結節状蔓状神経線維腫—瀰漫性神経線維腫内にスジコ状に集簇しており、一塊に切除しえた、典型的な nodular plexiform neurofibroma の組織である。

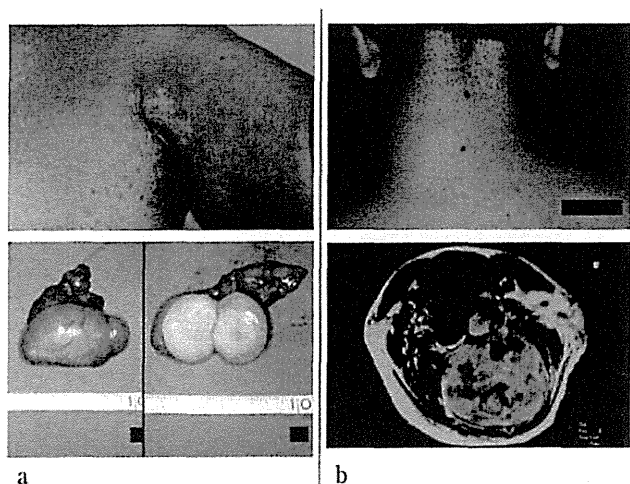


図3 MPNSTの異時性・多中心性の発生。aは12歳時に pigmented diffuse neurofibroma 内に生じた low-grade malignancy の, early nodular plexiform MPNST, bは18歳時に生じた悪性度の高い MPNST で、椎間孔から脊椎管内に入り込み脊髄を圧迫、脊髄横断症状・完全麻痺を来たした。

ナルや Ras-MAPK 経路は、上皮間葉転換 EMT を誘導・維持する機能を有する因子であるが、神経線維腫の病理像は NF1 変異に基づく EMT シグナルの亢進により惹起される線維性疾患に類似した所見であり、この間葉系細胞としての性質(細胞運動能亢進と線維性集塊の形成)を抑制する EMT 阻害薬は、神経線維腫に対する治療の戦略となりうる。

その他の皮膚症状(若年性黄色肉芽腫・貧血母斑など)や、様々な臓器に生じうる腫瘍・形成異常(櫻井—Lisch 結節・類もやもや病・椎骨動靜

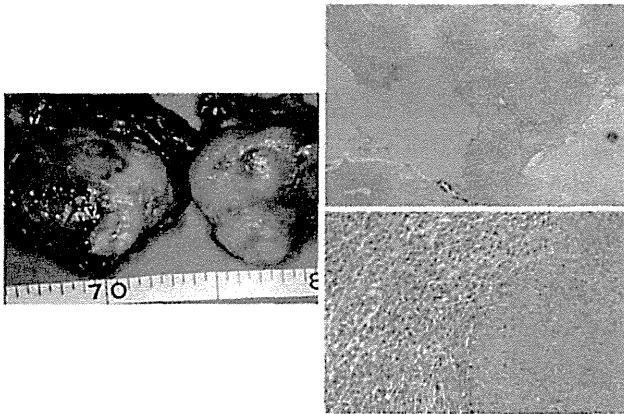


図4 図3bの病理。マクロ・ミクロ所見で、組織学的には粗密構造を呈し、多数の核分裂と異型な細胞・巨細胞の出現。脈管内塞栓、出血、さらに広範な壊死が認められた。

脈瘻・NF1-vasculopathy・骨病変・脊髄腫瘍・脊柱変形・先天性脛骨異形成症・発達障害・褐色細胞腫・乳癌・若年性骨髄単球性白血病など)については、別稿(文献3~5)を参照頂きたい。ここでは小児NF1に高率にみられる視神経膠腫と、いわゆる unidentified bright objects (UBOs・T2 hyperintensities)のみ、図6により示す。

### (3) 視神経膠腫, 毛様細胞性星細胞腫といわゆるUBOs

①視神経膠腫は日本人NF1では少ない。組織学的には毛様細胞性星細胞腫であり星細胞腫 grade I (WHO分類)として分類されている。NF1関連視神経膠腫は経過は良好で、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、自然に消退する例が多数みられ、MRIでの追跡がまず優先される(図6a)。進行性で症状を呈するものがあったとしても、小児例では放射線照射は二次癌発生と血管障害のリスクのため行わず、カルボプラチンとエトポシドによる化学療法が選択される。NF1でも毛様細胞性星細胞腫の最大的好発部位は小脳虫部で(また前述の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に生じる本症は *BRAF* に於けるゲノム変化(癒合遺伝子など)に基づくのではなく、*NF1* の変異・欠失による Ras/MAPK 経路、もしくは PI3K/AKT 経路の活性化に基づくと考えられる。second hitとしての so-

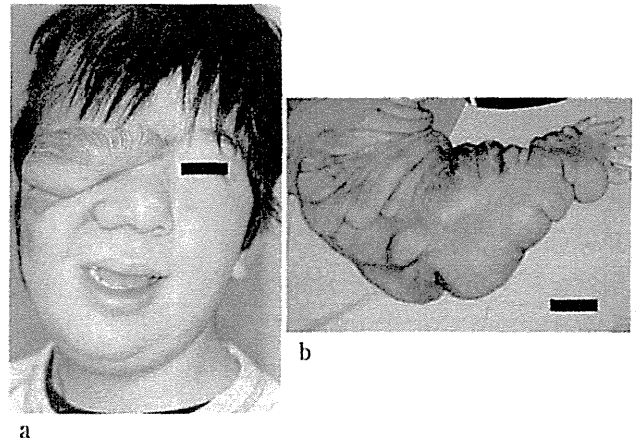


図5 瀰漫性神経線維腫の2つの典型的な臨床像。(説明は本文中)

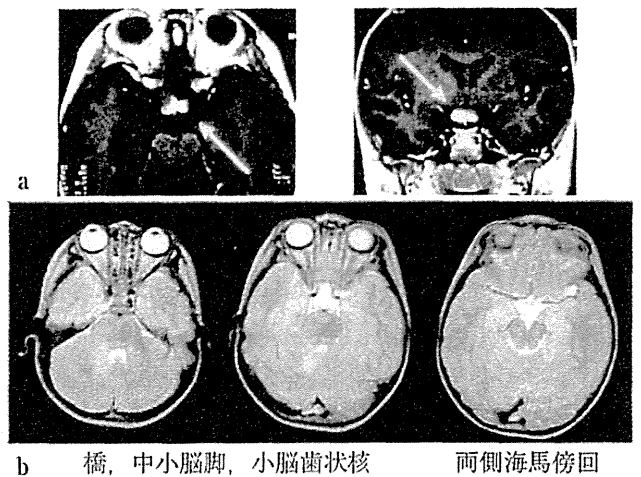


図6 a: 視神経膠腫, b: UBOs・T2 hyperintensities (いずれも好発部位である)

matic *NF1* mutation (体細胞の *NF1* の LOH と大欠失) が neurofibromin の下流にある Ras に作用し、シグナル伝達に作用することから、この腫瘍も、“NF1に生じた” GIST, JMML, pheochromocytoma と同様、一種の Rasopathy として理解される。多くは全摘により完治を得られる。

②UBOs / T2 hyperintensities ; NF1で2歳以降に、淡蒼球・内包・大脳脚・小脳・脳幹を中心に、MRI T2強調画像で高信号を呈し、mass effectを伴わない病変がしばしばみられ、UBOs / T2 hyperintensities と呼ばれる(図6b)。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が観察されているが、UBOの存在し



た部位には線維性グリオシスが認められ、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する報告がある。T2・FLAIRで高信号、拡散強調画像で高信号、ADC値は高値を示し、またUBOs部位では拡散テンソル画像でFA値の低下をみる。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ためである。なおNF1遺伝子は、中枢神経系の髄鞘形成・維持細胞であるoligodendrocyteに発現するoligodendrocyte-myelin glycoprotein gene (OMGP)をイントロンに含むことが知られている。oligodendrocyteはその解糖活性を通じ、軸索の代謝を支え、髄鞘と長期に亘る軸索完全性の維持にあたる<sup>13)</sup>。

## II. 神経線維腫症2型 Neurofibromatosis type 2 (NF2) をめぐって

### 1) 病態

NF2の責任遺伝子NF2は染色体22q12.2に局在し、遺伝子産物はmerlin (moesin-ezrin-radixin like protein)と命名されている。N端側の約半分の構造は、protein4.1, ezrin, radixin, moesin (この4者はFERM, 後3者はERM蛋白と呼ばれる)や、talin, protein tyrosine phosphatase (PTPH1やPTPMEG) —すなわちband 4.1 superfamily proteinと、高い相同性を有している。一般にband 4.1 superfamily proteinは細胞膜の裏打ち蛋白で、細胞膜上の膜蛋白と細胞骨格構成蛋白、更には種々の機能蛋白質とを結びつけることで、細胞増殖を制御するシグナルを細胞内に伝達すると考えられている（—例えばERM蛋白はCD44, actinとcomplexを形成し、actin filamentと細胞膜間のcross-linkerとして機能する。またtalinは、膜貫通蛋白・細胞接着因子のintegrin, および細胞骨格関連蛋白のvinculinの両方と結合し、talinとvinculinは共にactinと結合、かつintegrinは $\alpha$ -actinと結合することが判っている—）が、merlinも同等の働きを有すると推測されている（ただしmerlinはERM蛋白とは異なる固有の機能も有している）。merlinに

は細胞内で会合する5種類の結合蛋白 (Ku-antigen p70, Ku-antigen P85, Poly ADP ribose polymerase (PARP) など)があり、これら細胞内局在や細胞の接着性を制御する分子との相互作用を介して、細胞膜、細胞質、核へと“シャトル”しながら、細胞増殖抑制の細胞内シグナルを伝達していると考えられている。merlinは、細胞膜上の分子と細胞骨格を結びつけることで、種々のシグナルを伝達する役割を担っていると推測されている。現時点で、merlinの不活化が、どのような機序で腫瘍発生を来たすのか、という見地からは、“接触シグナル”の異常に基づく、という考えが有力である。細胞には、隣接した細胞と接着したり、細胞外マトリクスと接触した際、その接触が組織の構築を保つだけでなく、細胞同士で互いにシグナルを送りあうことで、増殖や浸潤を停止させる（—細胞密度が高くなって細胞間の接着が成熟すると、増殖が抑えられる）メカニズムがあり、これを接触阻止 (contact inhibition) という。したがって、merlinの不活化は、接触シグナルの不全、すなわち接触阻止のシグナルの伝達不全や、アポトーシスを制御するシグナルの伝達不全（接触シグナルは、直接アポトーシスや分化を制御する機能も有する—）を惹起し、細胞の異常増殖（細胞数を増やす—）を継続させることとなる。ここでのひとつのキーワードは、“Hippo pathway”である。細胞外からのsignalを、リン酸化 cascadeにより核内転写因子に伝達することで、組織・器官のサイズを制御する経路と当初考えられてきたHippo pathwayは、apoptosisやtumorigenesisとの関わりで、解釈されるようになり、現在ではさらに、進化的に保存された、細胞増殖の制御、かつ細胞競合 (cell competition) を制御する pathway、と理解されるようになった。すなわち、同じニッチ・発生コンパートメントにある細胞 (群) が、細胞コミュニティーの中で、相互依存的に、apoptosisを生じ排除される group と、自然選択の元に生存・増殖が維持される細胞とに分けられ、かつ細胞の総数や器官の形態は保たれるシステム、と考えられる。“merlinに関連した接触阻止とHippo path-

wayとの関わり”を単純に細胞競合の観点でいえば、最終的に細胞密度が高い状態ならば、細胞間の接触が多いため、Hippo pathwayの強いactivationが生じ細胞増殖は停止するし、細胞密度が低い状態ならば、細胞間の接触が少ないためHippo pathwayのactivationは弱く、細胞増殖の促進が引き起こされる。ただしmerlinには、まだ多くのinteraction partnerがあることが分っており、それぞれについて、NF2の腫瘍発生に関連した機能が調べられている<sup>14)15)</sup>。NF2患者に生じた神経鞘腫・髄膜腫では、NF2遺伝子の正常側アレルが欠失し、変異側アレルのみが残存するという所見がみられ、腫瘍抑制遺伝子にみられる2ヒット不活化がNF2遺伝子に於いても成立することを示すが、non-NF2患者の散発性の神経鞘腫・髄膜腫・脊髄上衣腫、さらに悪性中皮腫に於いても、NF2遺伝子の体細胞変異が高率にみられることが知られている。(悪性中皮腫の多くはmerlin-Hippo pathwayのシグナル伝達系の不活化が原因と考えられるようになった。)また環状22番染色体(r(22))症候群ではときにNF2に似た臨床像を呈し、複雑な神経鞘腫の発症機序が調べられている。NF2に於いてはnonsense / frameshift変異によるtruncationの際に重症になりやすい<sup>16)</sup>。

## 2) 臨床像・診断・治療

NF2は両側の聴神経鞘腫(前庭神経鞘腫)を主徴とし、また他の中枢神経腫瘍や、皮膚病変、眼病変を生じる常染色体優性遺伝性の疾患である<sup>17)</sup>。出生25,000~60,000に1人の割合で見られるが、半数は突然変異による発症である。神経線維腫症2型(Neurofibromatosis type2)と呼称されるが、腫瘍(の主体)は神経鞘腫(schwannoma・neurilemmoma)であり、両側性に前庭神経鞘腫(vestibular schwannoma)があれば(図7a)、その時点でNF2と診断される。三叉神経鞘腫がしばしばみられ(図7b)、他の脳神経にも神経鞘腫が生じるほか、髄膜腫(45%)、脊髄神経鞘腫、脊髄上衣腫、さらに皮下や皮内に(末梢神経の)神経鞘腫(図8・図9)を生じる。脊髄神経鞘腫(図10a)をMRIで追跡する際に、

小骨盤内にも神経鞘腫(ときに巨大化する)がみつかることがある(図10b)。神経線維腫症1型のカフェオレ斑に似た茶褐色斑がみられることも多い。後囊下白内障が、欧米と比べると本邦のNF2の患者では低率であるが、みられ、これは若年発症である。両側性にvestibular schwannomaがある際はただちにNF2と診断されると述べたが(一なお神経鞘腫の検出・診断には、症状がみられない時期であってもGd-DTPA造影MRIが有用である)、一親等家族にNF2患者のある際には、片側性に30歳以前に生じた前庭神経鞘腫があるか、髄膜腫、他部位の神経鞘腫、神経膠腫、若年性後囊下白内障のうち2つがあるときに、NF2と診断される。NF2の頭部CT像では脈絡叢の石灰化が高率にみられ、ときに結節性硬化症複合として紹介されるので、十分な注意を要する。2つのサブタイプがある。ひとつは25歳以降の(晩期)発症で、両側前庭神経鞘腫以外には腫瘍を生じることが少なく、全体に緩徐な経過をとるGardner型(軽症型)であり、もうひとつは若年発症で、両側性前庭神経鞘腫に加え、多発性に神経系腫瘍を生じ、急速に増加・増大、症状が進行するWishart型(重症型)である。後者では急速な症状の進行がときにみられ、皮膚科領域では皮下神経鞘腫が急激に巨大化することがあり、変性・壊死をきたすと、多数の蜂巣を有するリンパ管奇形の如くになり(MRIでもそのように診断される)、さらに自壊して外部と交通すると、なかなか気づかれない重症細菌感染症を惹起することがある。ときにDICの原因となる。また頭蓋内では、急速な神経鞘腫の増加を来たした際、頭蓋内圧亢進に基づく失明のリスクがあるので、嚴重な注意を要する。

治療としては、まず前庭神経鞘腫が問題になる。症例ごとに、左右の腫瘍のサイズと残存する聴力に対応した治療方針が立てられる。例えば両側で有効聴力があるのであれば、腫瘍の大きい側、または増大の明らかな側の手術を行う。腫瘍が小さければ放射線手術(ガンマナイフ)も有効である。術後に有効聴力が温存されるならば反対側も手術、または放射線手術で治療することも選

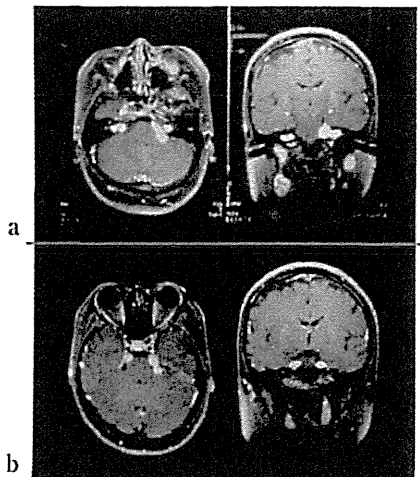


図7 NF2 a: 両側性の前庭神経鞘腫, b: 両側性の三叉神経鞘腫

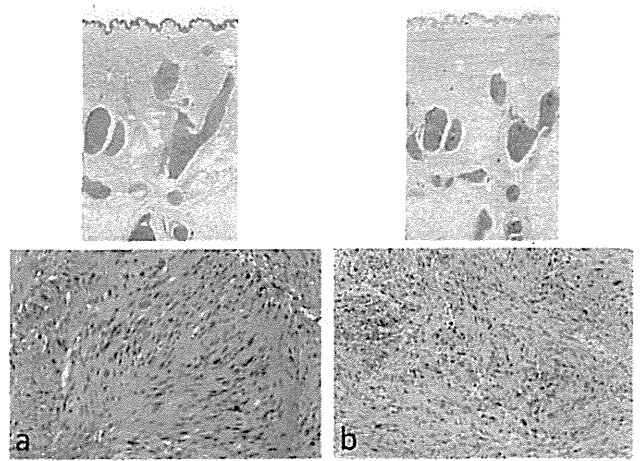


図9 図8の背部神経鞘腫の病理組織像, bはS-100蛋白染色である。この標本では Antoni A patternが主体であった。

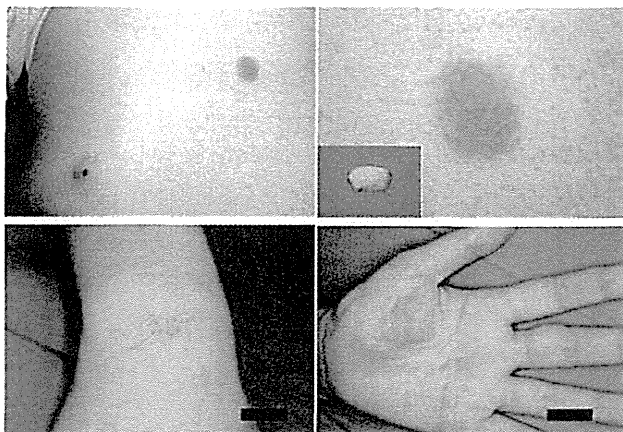


図8 皮膚の神経鞘腫。淡紅色から茶褐色を帯びた色調でこれらの症例では主に皮内に存在している。

扱されうる。いずれの腫瘍に対しても、無症状の際は、半年毎のMRI検査を併用した慎重な経過の追跡を要する。補聴器の導入、手話の取得、ときには人工内耳の埋め込みなども、時期を逸さないようにして、行われる。抗VEGF抗体である bevacizumab が腫瘍の縮小と、有効聴力がある際には聴力の改善が約半数でみられたため、症状が悪化する以前からの投与が、始められようとしている。

### Ⅲ. 結節性硬化症複合 Tuberous Sclerosis Complex (TSC) をめぐって

#### 1) 病態

TSCは、2つの腫瘍抑制遺伝子—*TSC1* (9q34

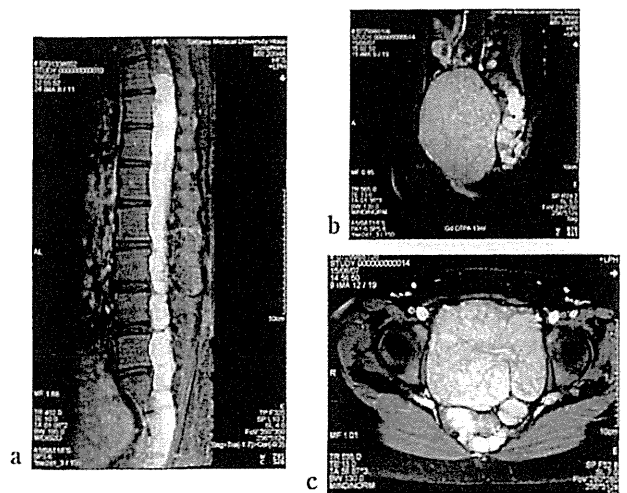


図10 a: 多発性硬膜内髄外腫瘍としての schwannoma であるが、全胸椎のレベルで腫瘍は充満していた。b: 脊柱管内および仙椎の神経孔領域に多発する schwannoma がみられるとともに、小骨盤内を占拠する、巨大な骨盤神経叢由来の schwannoma が認められた。

に座位し hamartin をコードする) か、*TSC2* (16p13.3に座位し tuberin をコードする) のいずれかに生じた機能喪失変異を原因とする、常染色体優性遺伝疾患である。*TSC1* と *TSC2* は複合体を形成、細胞環境中のエネルギーストレスや細胞増殖因子の刺激下に、主に mTOR (mammalian target of rapamycin) が形成する複合体のシグナルを介して、細胞周期や細胞の成長、タンパク質合成などを、主体的に調節する役目を負う<sup>18)</sup> <sup>19)</sup>。mTORは、アミノ酸を中心とした細胞を取り巻く栄養環境を感知すると共に、下流エフェク

ターを介してタンパク質翻訳制御を司り、cell growth (細胞の“サイズ”に関わる) を調節する、細胞の成長に関する情報伝達システムの中樞を担う分子である。mTORは機能の異なる複合体を形成している。mTORとRaptor, mLST8とが結合したmTORC1と、mTOR, Rictor, mLST8, SIN1の結合したmTORC2である。TSC1とTSC2は結合していなければ、各々ユビキチン-プロテアソーム系による分解を受ける。TSC1/TSC2複合体はRhebに対するGAPとして作用し、Rheb-GTPを不活化することで、mTORC1を抑制する。TSC1/TSC2複合体に上流シグナルからのinputがあった際には、PI3K, AKTの経路がTSC2をリン酸化し、TSC1/TSC2複合体の活性を抑えるため、mTORC1が高い活性を示す。mTORC1の制御がなされず高い活性のままでは、さまざまに腫瘍の形成を来す。さらに上流のPI3K/AKTの活性が高い細胞では、増殖がmTORC1に強く依存することが知られる。従ってmTOR阻害薬であるラパマイシンは(ここでは例として、ラパマイシンを挙げる)、抗腫瘍効果を期待しうる。ラパマイシンはVEGFの発現を抑制することも知られている。腫瘍ではhypoxiaのためHIF-1の活性化に伴うVEGFの発現誘導により腫瘍血管の新生を来すが、mTORC1自体もS6K1/2を活性化し、かつ4E-BP1の下流のeIF4E結合蛋白を不活化することでHIF-1を含む蛋白の翻訳の調節に関わっており、VEGF産生を促している。ラパマイシン投与でHIF-1の発現が減少、VEGFの産生が低下するため血管新生が阻害され、抗腫瘍効果が得られると考えられている。TSCに関するtumorigenesisの、もうひとつのキーワードがERKで、TSCのSEGAやcortical tuber, renal angiomyolipoma, pulmonary LAM, Koenen tumorでは、TSC1/TSC2のLOHが認められなくとも、ERKのリン酸化・活性化が生じている。AKTの活性化のないneoplasm / hamartomatous lesionでも、ERKのリン酸化・活性化は多く検出される。ERKのリン酸化・活性化によるTSC2リン酸化・不活

化(TSC2のposttranslational inactivationである)は、mTOR signalの活性化を来し、腫瘍形成に関わる。ERK関連のmTOR活性化に関しては、S664 TSC2リン酸化・不活化が指標となる。病態の形成はmTOR系活性の亢進に基づくため、mTOR阻害剤(エベロリムス・シロリムス)による治療が行われるが、腎AMLや肺のLAMに対する有効例があるほか、脳のSEGAの縮小効果、てんかん発作の頻度の抑制効果、またTSC2マウスの学習障害に対する改善例、facial angiofibromaに対する縮小効果など、有効性が確認され、現在用いられている<sup>20)~23)</sup>。

TSCでは体細胞の全てにTSC1かTSC2のいずれかの方のアレルに変異(生殖細胞変異)があり、脳では、このhaploinsufficiencyに基づき自閉症や知的障害といった機能不全を生じる。TSCの腫瘍・過誤腫では、これに加え、体細胞分裂の過程でsecond hit(微細欠失が多い)を起こし、正常TSC遺伝子アレルの喪失、すなわちLOHを来すが、皮質結節など局所性の形成異常ではLOHはないか、あるとしても稀である<sup>24)</sup>。

なおTSCに於いても孤発例は多く(70%)、TSC2変異例での割合が高い。また体細胞モザイクは少なくない。なおTSCの発生頻度は出生5000に対し、1の割合と、推定されている。

## 2) 臨床像・診断・治療

ここでは、皮膚科で診断するskin・organ manifestationを挙げる<sup>25)~27)</sup>。

### (1) 皮膚病変

①顔面血管線維腫; 4~5歳ころから、顔面の中央-鼻部・鼻周囲・頬部や顎部に、対側性に(片側例は5%程度である)、蝶形の拡がりを持って生じ、年齢と共にその数を増す、常色から暗赤色、または淡褐色の、尖形状・半球状の硬い丘疹である。個疹は油性の光沢を有し、毛細血管拡張を伴う。散在かつ集合し(とりわけ鼻周囲では集簇し、弧を描く)、また融合してなだらかな局面を形成したり、集簇して桑の実状の結節をつくることもある。図11にその臨床を示す。aはTSCを最初に報告したRayerの原書からとったスケッチである<sup>28)</sup>。bはPringleが論文で掲げたスケ