

ッチである<sup>29)</sup>。cはa・bとほぼ同様の臨床，dは個疹が大きくなったもの，eは個疹が集簇して生じた大きな結節である（fibrous plaqueも同時にみられる）。治療としては筆者はもっぱらa～cのような症例には，皮膚剥削術・雪状炭酸圧抵併用療法を行っている。dは切除術を行い，eは現在考慮中である（このような症例の治療は難しい）（図11）。mTOR阻害剤外用薬の有効例が報告されている。組織学的には，（ア）真皮上層での血管の増殖と拡張，および血管周囲・付属器周囲での膠原線維の層状の増殖と多数の細胞の出現，（イ）間質—とりわけ血管周囲で顕著なGFAP陽性グリア様の星芒状細胞や，リンパ球様形状の細胞の増殖—この細胞は単純に線維芽細胞，および組織球由来とはいきれない—，（ウ）弾力線維の高度な減少，或いは欠如（—血管壁の弾力線維も減少がみられる），（エ）脂線の萎縮—が特徴で，fibrous plaqueや，Koenen tumor，Shagreen patch，facial angiofibromaの組織も，この組織に類似している。

② **Hypomelanotic macule**：皮疹としては最も早期にみられる。すなわち出生時にみられるか，あるいは生後2～3年までには出現する不完全な脱色素斑で，本症の90%にみられ，また年齢を経るにつれ徐々に薄くなり，目立たなくなってくる。Ash-leaflet hypopigmented macule（図12a）と，Confetti hypopigmented maculeの2種類がみられる。Wood灯での観察は有用で，薄くなった脱色素斑が，分りやすくなる。被髪頭部にあるとPoliosis（白毛）を生ずる。葉状の脱色素斑は，殿部，胸部などの体幹，四肢で多く，3個以上の存在は，本症の確定徴候のひとつになる。また脱色素斑を持つ新生児が痙攣発作を契機に，しばしばTSCと診断される。組織学的に，脱色素斑部ではmelanocyteの数は一般に正常であるが，melanin産生の低下（すなわちDOPA反応の減弱と，melanosomeの小型化，および減少）がある。

③ **Shagreen 斑**：Peau de Chagrin（= Skin with the appearance of untanned leather）に基づく呼び名（Hallopeau, Leredde, 1895）の通り，特に腰仙部，背部で，鞣さないために表面が粒粒とな

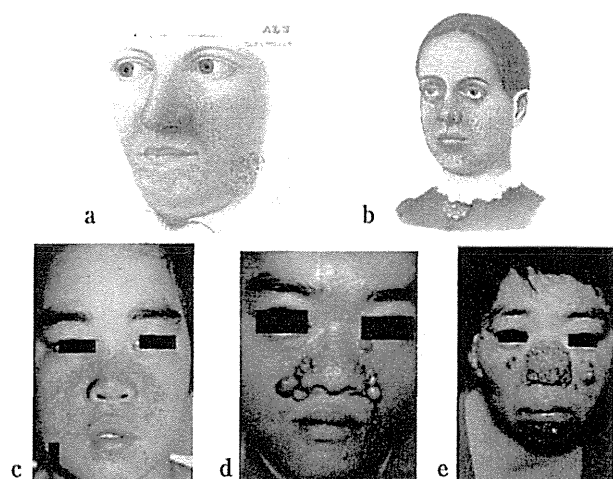


図11 facial angiofibroma.

a：Rayerのスケッチ，b：Pringleのスケッチ，  
c・d・e：さまざまな顔面血管線維腫。

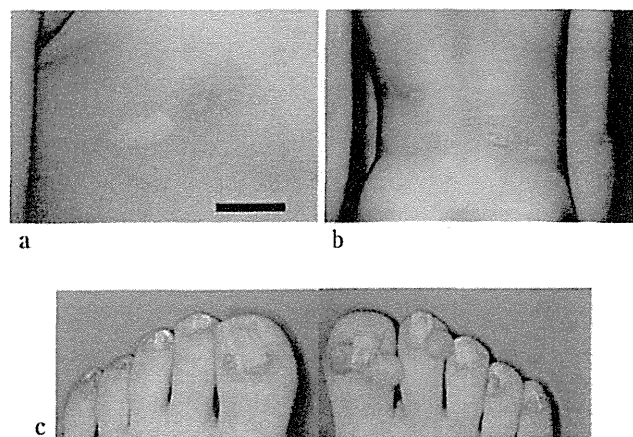


図12 a：Ash-leaflet hypopigmented macule  
b：Shagreen patch，c：Koenen tumor

った粒起革（オレンジの皮様ともよく表記される）に似た局面として観察される皮疹（図12b）である。組織学的には結合織母斑の中のcollagen nevusのひとつとされるが，基本的には顔面血管線維腫と同等のものである。

④ **Koenen 腫瘍 (periungual fibroma / unguinal fibroma, non-traumatic)**：Kotheによる，いわゆるadenoma sebaceum（もちろんfacial angiofibromaである）との合併例での報告（1903年）を嚆矢とするが，オランダ人の複数のTSC家系での報告をしたKoenenの名に基づき命名されている（1932年）。手指よりも足趾の爪に多く，また爪下ではなくて，爪基部・爪甲縁部・爪甲上に

生じる，通常の皮膚色，或いは暗紅色・褐色で，米粒大，蕾型に突出した小腫瘤である（図 12c）が，豌豆豆大にまで増大することがある。思春期までの患者の約半数で生じ，30歳を超えると約9割の患者で認められる。2個以上生じた場合に診断的意義は高いが，概ね多発する。組織学的には，弾力線維を欠いた結合組織の増生，血管の増生・拡張と，多数の特異な形態の細胞とが観察される。GFAP陽性のグリア様細胞・リンパ球様細胞などの細胞成分は腫瘍の先端部ほど富み，深部に至るにつれ，数を減らす。

(2) 中枢神経病変；TSCではてんかん発作は80%に生じるが，乳児期では點頭てんかん（West症候群）が，学童期以降では複雑部分発作が多い。早期に，とりわけ點頭てんかんを発症した児で，精神遅滞が多い。subependymal nodule（脳のdevelopmentに於ける形成異常・germinal mantleで，遊走障害により生ずるとされる。大きなastrocyte内には，小型のprimitive neuroblastが認められる。乳幼児期からみられ，CTでは，石灰化した結節として認識される一），subependymal giant cell astrocytoma（SEGA；一Monro孔付近に生じるため，水頭症の原因となる。10歳ころに，多くは発見される。subependymal noduleそのものの増大からSEGAに移行するものがある一），cortical tuber（てんかんの原因となる）のほか（図 13），大脳白質でも結節，および放射状遊走線（cerebral white matter radial migration line - これも神経細胞のmigrationの障害による）をみることがある。また，前頭葉に孤立性にあつて，手術適応のあるcortical tuberもある。発作型に応じ，抗てんかん薬が投与される（欧米ではvigabatrinが奏功する例が多いとされ，第一選択薬となることが多いが，本邦では使用できない）。またSEGAに対しては，腫瘍切除や，脳室腹腔短絡術が行われるが，現在では，しばしばmTOR阻害薬が用いられる。

(3) Cardiac rhabdomyoma：50%以上にみられ，男児に多く，生じる場合は出生時に既にみられるか，そうでなければ1歳までに生じることが多い。単発のものもあるが，多くは多発性で，殆

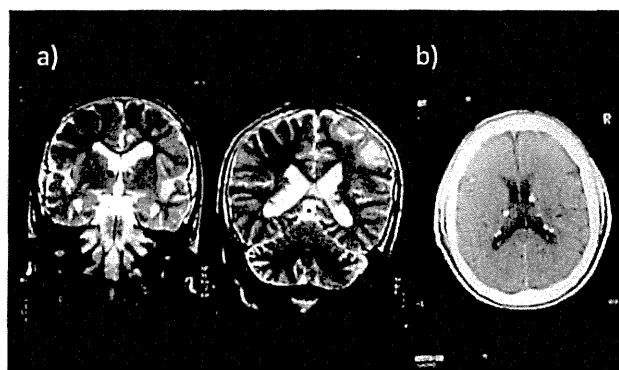
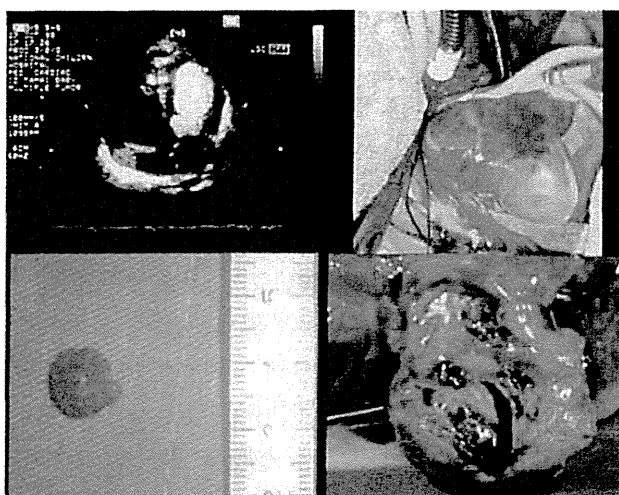


図 13 a：cortical tuber と subependymal nodule (MRI). b：脳室壁にみられる結節の石灰化 (CT)



摘出標本；マクロ

剖検所見；左室内腫瘍

図 14 左室流出路狭窄・低拍出を呈した巨大腫瘤を含む多発性心臓横紋筋腫 - 日齢1の経胸壁エコーの四腔断面像では，左室内腔を殆ど占拠する巨大腫瘤と心室中隔にも多発する腫瘤が認められた。右上は術中所見で右心房壁の膨隆を示す。組織学的にはグリコーゲンを有する空胞を持った横紋筋細胞と，核から末梢に拡散する線維の突起で連続したspider cellが認められた。

どは無症状のまま，自然に消褪する経過をたどる。ただし伝導系障害を生じた場合には，sudden deathの原因となる。断層心エコーで，診断そのものは容易である（図 14）。TSCの児では，新生児期から慎重にみていく必要がある。TSCのcardiac rhabdomyomaではS6K1やElk-1 (Erkのsubstrates)のリン酸化，活性化が生じていることが知られている。なおcardiac rhabdomyomaの症例の80%は，TSCの患者である。TSCを2番目に報告したvon Recklinghausenの論文は，実際に読むと，脳に多数の硬化（結節）を有し，

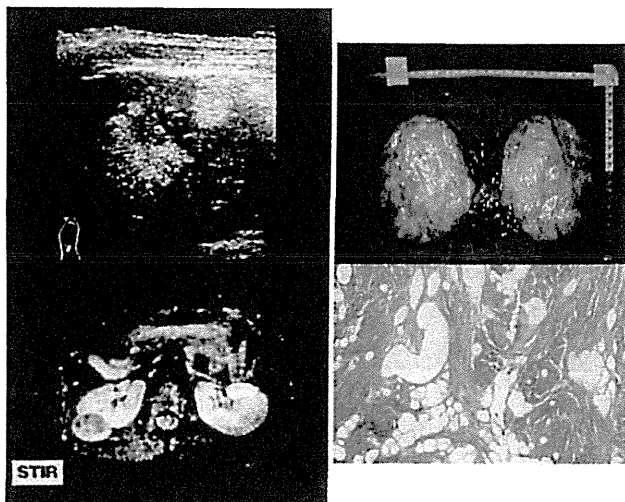


図15 renal angiomyolipomaのUS, MRI (STIR法), 病理 (マクロ・ミクロ) 所見。

出生後間もなく死亡した児の、心臓の腫瘍に関するもので、心室壁、とりわけ左心室壁にハトの卵ほどの腫瘍があり、「顕微鏡による研究によって」、その形態は「Weismannが下等脊椎動物について記述した筋形質の形と完全に一致しており、周辺部の大きさ、数の点でも Billrothがいわゆる筋腫において分離した形態と殆ど差がない」としている (von Recklinghausen, Monatsschr. f. Geburtsh., XX, 1862)。過誤腫的な性格を有し、横紋筋細胞は大きく、グリコーゲンを豊富に有する空胞と、形質膜から核に向かう線維様構造による区切り (そのため spider cell と呼ばれる) を特徴とする。

**(4) 腎臓の血管筋脂肪腫 angiomyolipoma (AML), 多発性腎嚢胞:** 両側・多発性の腎 AML (腎臓の皮質・髄質・被膜に生じる間質結節から生じる) と多発性腎嚢胞が高率で、前者は巨大になると、打撲・外傷のため大出血を来し、死因ともなるため、腹部超音波や、CT, MRIなどで、慎重にフォローしていく必要がある (図15)。脂肪織の多寡により、種々画像ではヴァリエーションがみられる。通常は保存的に、画像診断を併用しつつ、経過をみていくが、4cm以上の腫瘍径を有するものは破裂のリスクが高く、mTOR阻害剤、塞栓術、部分切除を行う。また稀に、腎内の静脈系、下大静脈、右心房に腫瘍塞栓の進展を来すことがあるが、その際は手術的介入を要す

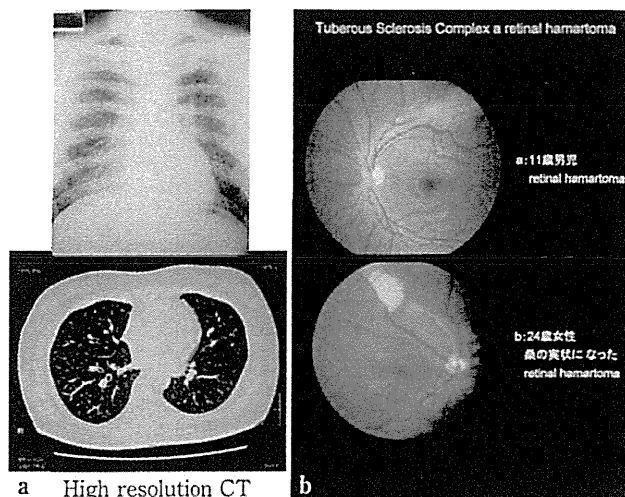


図16 a: pulmonary lymphangiomyomatosis  
b: retinal hamartoma

る。AMLの細胞は、後述の pulmonary lymphangiomyomatosis (LAM) のLAM細胞と、同一の起源を有すると想定されている。ひとつの、従来よりある主張は、perivascular epithelioid cell (PEC) を共通の発生母地とする腫瘍が、TSCではさまざまに臓器特異的に生じるというもので、一すなわち、AMLもLAMも、いわゆる sugar tumor (肺・脾臓に生じる) も、“PE-Coma” に属する、TSCの腫瘍である、一という主張である。AMLもLAMも sugar tumor も、melanogenesis marker (HMB-45やHMSA-1) に陽性、という特徴を有する。TSC2 mutantである Eker ラットでは、腎細胞癌は高率であるが、ヒトのTSCでの発症は稀なものである。ただしこのヒトTSCに生じる renal cell carcinoma は、やはりHMB-45が陽性であり、TSCに特異的と考えられている。誤解のないよう記載するが、TSCにおける腎細胞癌の発生頻度は一般より高い。なお polycystic kidney の合併もみられる。但しこれは隣接遺伝子症候群 (TSC2/PKDI contiguous gene syndrome) としての合併、と理解されている。

**(5) Pulmonary lymphangiomyomatosis (LAM), Multifocal micronodular type2 pneumocyte hyperplasia (MMPH):** MMPHは2型肺胞上皮過形成で、両側の肺に時に瀰漫性に

観察される過誤腫であるが、経過観察でよい。問題となるのは肺胞の平滑筋様細胞 (LAM 細胞) の増殖のために肺実質を壊し、多発性の嚢胞の形成をきたす LAM で、女性に生じ (稀に男性にも生じる)、40 歳以上の TSC の女性の死因に、ときになるものである。進展期では肺の high resolution CT が有用である (図 16a)。労作性呼吸困難発症群と、気胸発症群 (胸痛, 咳, 痰, 血痰) があり、前者のほうが混合性障害, 低酸素血症などへの症状の進行が早い。対症的治療・ホルモン療法, 欧米では肺移植がなされている。乳糜胸水, 肺外 LAM (後腹膜・骨盤腔) に対する治療も場合により必要となる。準呼吸不全症例では、航空機による旅行では酸素吸入を準備する。mTOR 阻害剤 (シロリムス) が使用されるようになったが有効例と無効例がある。MMP の産生を抑える doxycycline により、呼吸困難を改善させた症例がある。LAM の平滑筋様細胞は AML の平滑筋様細胞と、ほぼ同等のものである。かつてから、重症の LAM の肺移植症例で、LAM の再発が生じることが知られ、腎臓の AML が、遊離し肺に定着したのではないかと推測 (benign metastasis (!) hypothesis と呼ばれている) されてきた。estrogen は TSC2 の制御に関与しており、腎の AML で、motility と migration の能力の付与された平滑筋様細胞が、肺に到達し、benign metastasis が成立した、という仮説である。LAM 細胞はまた、体軸リンパ系にも不連続な病巣を形成する。すなわち体軸リンパ節の LAM, などの「肺外病変」の存在であるが、LAM 細胞によりリンパ管新生が誘導され、このリンパ管を介して、リンパ行性に LAM 細胞が転移するメカニズムが、想定されている。LAM 細胞は、estrogen receptor・progesterone receptor 陽性,  $\alpha$ -SMA・desmin 陽性, HMB-45 陽性, MMP-2・MMP-9 陽性を呈する。陽性を呈さないこともある。

(6) **Multiple retinal nodular hamartoma** : 網膜の過誤腫が、多くは網膜神経線維層に生じ、これは網膜の astrocyte の分布領域に一致して mass lesion を生じた、astrocytic hamartoma で

ある。後極に好発し、凹凸が表面にあって隆起性となる、桑の実状、白色の病変と、平坦で円形、半透明の病変とがある (図 16b)。約 20 % は両眼性で多発性である。稀に石灰化を生じる。腫瘍に浸出性変化があつて視力の不良を来す際は、レーザー凝固の適応となる。網膜には無色素斑がときにみられる。

(7) **Dental enamel pitting** : 文字通り、歯牙のエナメル質の欠損 (小孔, クレーター状, もしくは細い線状の欠損) であるが、このエナメル質の低形成は、TSC そのもののエナメル芽細胞の機能異常に基づいている。エナメル質は、象牙質に支えられることで存在しえ、両者の関係は、相互誘導という、生物学の重要な概念を、最も雄弁に示すひとつの実例である。エナメル質の形成は、常に象牙質の形成のあとを追う。TSC ではそのシステム自体に変化が生じており、その結果、象牙質細胞とエナメル芽細胞の interaction に異常を来す。TSC 患者のエナメル質象牙質境界部に於いては、通常のハイドロキシアパタイト微結晶に至る工程では決してみることのない、amorphous material が観察されるようになる。

(8) **TAND** : TSC では体細胞のすべてに TSC1 か TSC2 のいずれか的一方のアレルに変異 (生殖細胞変異) があり、脳におけるこの haploinsufficiency のために生じる機能不全が、TSC の自閉症や知的障害を惹起している可能性については述べた。現在これらの TSC における neuropsychiatric disorder は TAND (Tuberous sclerosis associated neuropsychiatric disorder) と呼ばれている。behavioral level, psychiatric level, intellectual level, academic level, neuropsychological level, psychosocial level の各項目でのチェックリスト (TAND checklist) も作成され、これらの検討が、将来の有効な治療指針の作成をゴールとして、始められている<sup>30)</sup>。

#### IV. 母斑性基底細胞癌症候群 Nevroid Basal Cell Carcinoma syndrome (NBCCS) をめぐって

##### 1) 病態

ショウジョウバエの形態形成・ボディープラン

を司る遺伝子 (segment polarity gene) の研究により, 本症は Hedgehog (Hh) シグナル伝達経路に関わる遺伝子の異常により引き起こされる疾患であることが判明した。Hh シグナル伝達経路の異常が胎生期に起きれば NBCCS でみられる形成異常・奇形の原因となるし, 出生後に起きれば NBCCS で生じる様々な臓器の腫瘍発生の原因となる。原因遺伝子としての *patched 1* (*PTCH1*) は, NBCCS の BCC の “gatekeeper” tumor suppressor gene であることが, 最初に判明した遺伝子であるが, その後 *PTCH1* 遺伝子の変異は sporadic な BCC でも, keratocystic odontogenic tumor でも, medulloblastoma でも認められた。膜蛋白 *PTCH1* は Sonic hedgehog (*SHH*) のレセプターであり, また細胞膜上では Smoothed (*SMO*) と複合体をつくり, *SHH-PTCH-SMO-GLI signal* 伝達系を形成している。*PTCH* は *SHH* が結合していない状態では *SMO* と結合することで *SMO* の活性を抑制するが, *SHH* が *PTCH* に結合すると, *SMO* との結合が乖離し (*PTCH* の *SMO* の抑制がなくなり), *SMO* シグナルが伝達され, 下流にある *GLII* などの, 形態形成・分化に関わる転写因子が, 活性化される。BCC における *SMO* の変異例の報告や, *SHH* または *SMO* を過剰発現させたトランスジェニックマウスで BCC が作成されることは, この *SHH-PTCH-SMO-GLI signal* 伝達系の異常, 一すなわち, *SHH* の過剰発現, *PTCH1* の機能喪失性変異, *SMO* の機能獲得性変異, *GLII* の異常な活性化, 一それらのいずれであっても, 腫瘍発生・形態形成異常の原因になることを示している<sup>31)~33)</sup>。また *SHH signal* 伝達系は, cancer stem cell の生存に関与している。転写制御因子 *GLII* の target genes には, *PTCH* のほか, *Wnt family* (とりわけ  $\beta$ -catenin は BCC の浸潤に重要な機能を持つ) や, TGF- $\beta$  family がある。これらは autocrine/paracrine 的に, Hh signal に反応した細胞や周囲の細胞に働き, 腫瘍の形成にも関わるし, また *GLII* により活性化される PDGFR $\alpha$  も, BCC 発生に関与する。また NBCCS に於いても紫外線曝露が BCC の誘

因になることが判明している。なお hedgehog は脊椎動物での signal 伝達に, 一次繊毛 primary cilia を必要としていることが知られており, 実はこれらのタンパク質は, この一次繊毛なるオルガネラに, 局在している<sup>34)~36)</sup>。現在多くの疾患が “Ciliopathy” として認識されている。さて, もしも *SHH* が存在しないのなら, *PTCH* は繊毛上にあり, *PTCH* と *SMO* は一次繊毛上に共存することはできないことから, このとき *SMO* は繊毛上からは乖離している。*SHH* が *PTCH* と結合すると, *PTCH* は一次繊毛の外へ, また活性化した *SMO* が一次繊毛の膜上に移動する。そして繊毛内で活性化された *GLI* の産生を促進すると共に, 活性化した *GLI* が核内に移行し, 下流の遺伝子発現を誘導する (*IGFBP3*, *BCL2*, *N-MYC*, その他多くの target gene が存在する)。一次繊毛は, 基底細胞癌に於いても, もちろん病変の首座である。マウスの基底細胞癌モデルで, 一次繊毛を欠如させると, 活性型 *SMO* により誘発された基底細胞癌の増殖が抑制される一方, *SHH signal* の転写 effector である *GLI2* の activation による腫瘍の増大化がみられた。すなわち一次繊毛は tumorigenesis が開始される際の事象によって, 腫瘍の形成を促進したり抑制したりする dual function を有する, ユニークなオルガネラといえる。一次繊毛と *SHH signal* 伝達は, 小脳外顆粒層の precursor cell (GNP) の増殖にも必須であり, マウスの GNP の一次繊毛が, medulloblastoma の増殖に, どのように関わるかの検討がなされている。*SMO* の恒常的活性化のため, 髄芽腫の増殖が生じている際は, 一次繊毛の除去により, 増殖は抑制された。しかし下流の転写因子である *GLI2* の恒常的活性化による髄芽腫の増殖には, 一次繊毛の除去が必要であった。すなわちマウスの基底細胞癌モデルと同様, 髄芽腫モデルに於いても, tumorigenesis を開始する際の事象により, 一次繊毛は, 腫瘍増殖に促進的, および抑制的に働く dual function を有することが明らかとなった。ただし一次繊毛の有る無しは, 髄芽腫の組織型と相関があるし, 髄芽腫に一次繊毛が観察されるのは, その髄芽腫で *SHH*, または *Wnt*

signal が活性化している場合に限られた。すなわち NBCCS という疾患も “Ciliopathy” の 1 型として認識されるようになってきている。SHH signaling 伝達経路を創薬標的経路として、多くの阻害薬が開発されている。これらの奏効する機序は、前述のような SHH シグナルの活性化機構に単純に関わるのみではなく、腫瘍血管の新生にも、また癌幹細胞にも、関わるものである。代表的なものに（一部を挙げるが）、SMO antagonists (Jervine, Cyclopamine, GDC-0449 : vismodegib など), Hh blockers (5E1, Robotnikinin, *a* PTCH1 Abs など), また GLI blockers (GANT58/GANT61, HPI1 ~ HPI4 など) などがある。なお、腫瘍に於ける SHH signal 経路の関わりについては、現在、いくつかのモデルが考えられている。すなわち、(ア) リガンド非依存型；Hh リガンドの結合がなくとも、PTCH1 の機能喪失性変異・SMO の機能獲得性変異 (BCC など), また PTCH1 や SUFU の変異 (medulloblastoma など) により、SHH 経路の恒常的活性化を来たした状態、(イ) リガンド依存的オートクライン活性化型；腫瘍環境の変化、遺伝子変化などの理由により、腫瘍自身が産生した Hh リガンドが、オートクライン的に腫瘍自身に作用し、腫瘍の増殖を促している状態 (肺小細胞癌・食道癌・胃癌・膵臓癌・前立腺癌など), (ウ) リガンド依存的パラクライン活性化型；腫瘍細胞が産生するタイプⅢの Hh リガンドが、腫瘍周辺の“間質細胞”にパラクライン的に作用、間質の細胞が別の増殖因子 (例えば腫瘍血管増殖因子) を産生することで、腫瘍が増殖する状態、(エ) リガンド依存的“逆”パラクライン活性化型；間質細胞 (一例えば骨髄やリンパ節の一) が Hh リガンドを産生、これが腫瘍細胞に働き GLII や PTCH1, BCL2 の発現を亢進させ、増殖に働く状態 (B 細胞リンパ腫など), また、(オ) 癌幹細胞モデル、一など、種々の性状の異なるタイプに分けられ、(もっともひとつの腫瘍がいくつかのモデルを併せ持っていることはしばしばであるが), SHH signal に作用する薬剤を、治療に結びつけることが考えられている<sup>37)</sup>。

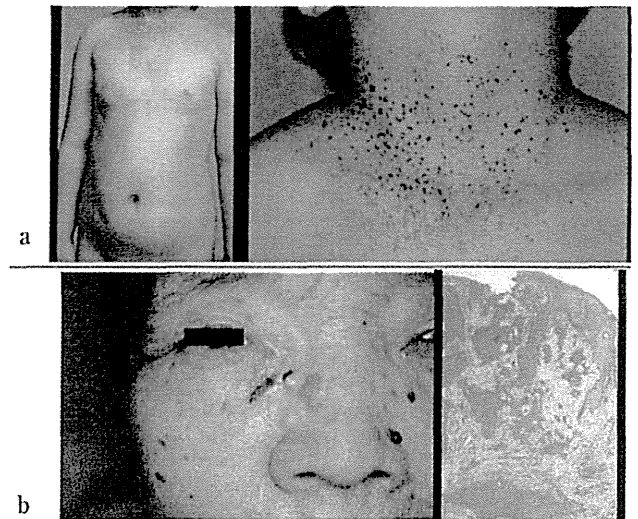


図 17 a: NBCCS の BCC の第 1 のパターン；小児期からみられる多数の罌粟粒大～粟粒大の小丘疹。B: NBCCS の BCC の第 2 のパターン；通常の成人の BCC と区別がつかない。

## 2) 臨床像・診断・治療

NBCCS の臨床は特徴的なものであり、その中で典型的なものを、一部、図と共に掲げる<sup>38)39)</sup>。

(1) 顔貌：両眼隔離 (46.7 %), 前頭部・頭頂部突出 (16.7 %), 広い鼻根部, 軽度の下顎突出をみる。5 %程度に、口唇・口蓋裂を生じる。

(2) 基底細胞癌 BCCs: 臨床的に 2 つのパターンに分けられる。第 1 のパターンは、露出部・被覆部にも等しく発生する、罌粟粒大から粟粒大の小丘疹または一見 skin tag 様の蕾状小丘疹で、時には出生時から、一般には幼・小児期より生じ、徐々に増加、色調も正常皮膚色から漸次黒褐色調を増すタイプである (図 17a)。数は数十から数千個、1 万個以上にも及び、ときに侵襲的発育を示す。腫瘍巣はいわゆる basal cell proliferation と、これを取り囲む繊細な膠原線維の間質からなり、表皮と連続して多発性にみられるもの、これと既存毛嚢、或いは既存汗管と連絡のみられるものなど、種々の型がみられるが、腫瘍増殖巣そのものは、たとえ腫瘍胞巣内に汗管様構造がみられたものでも、概して hair matrix 方向への分化を示すものが多い。本邦の症例では腫瘍巣内に dopa 陽性メラノサイトの共棲、および腫瘍細胞内メラニンが認められるものが多い。basal cell

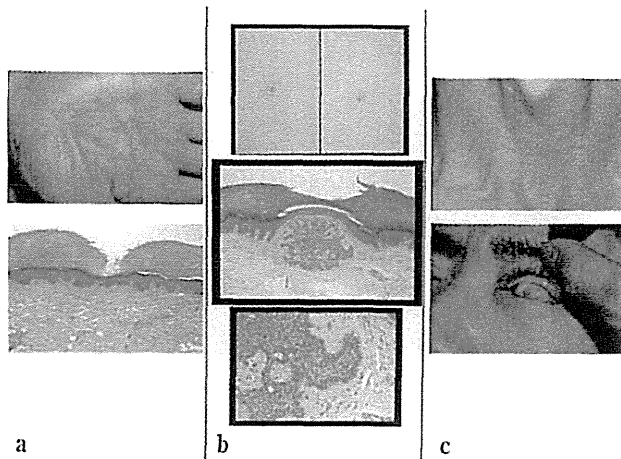


図18 a: palmar pits, b: 黒い pits のダーモスコピー像 (ゼリー未使用) と病理像; 海星のかたちをした basaloid proliferation が認められる. c: さまざまな cyst: steatocystoma multiplex とともに vellus hair cyst ともいえないが, 両者の性格を併せ持った cyst (上段), 両側に生じた subconjunctival epithelial cyst (下段).

nevus という言葉がしばしば用いられるが, もちろん腫瘍を形成する基底細胞様細胞に母斑細胞の組織学的形態はない。手術療法が治療の第1選択となるが, ごく小型のものでは, ワイヤ・ループを用いた電気乾固術が有効である。第2のパターンは, 通常の BCCs と臨床的・組織学的に区別しえないもので, 顔面の発生が多いが, 他のどの部位にでも, また 80~90 歳代になっても, 新生・多発をみるものである。数個~百個以上に及ぶが, 1 個体に数種類の臨床的・組織学的に別個の BCCs がしばしば共存することも特徴である。強い侵襲・浸潤をしめすものや転移例も認められる (図 17b)。dermoscopy での観察は極めて大切である。通常の BCCs での検討に加え, ごく早期の superficial type 検出にも, また一見 black head (黒色面皰) とか acquired melanocytic nevus に思われるものの慎重な検討 (じつは BCC であることが随分と多い) にも, その使用は必須である。手術療法が第一選択で, 時に種々の再建が必要となるが, 筆者はもっぱらこの方法で, 必ず完治を目指すようにしている。ただし SHH signaling inhibitor が世界的に使用され始められ, SMO antagonist である vismodegib が aggressive な BCCs にも有効で, 縮小効果は明らかだという。

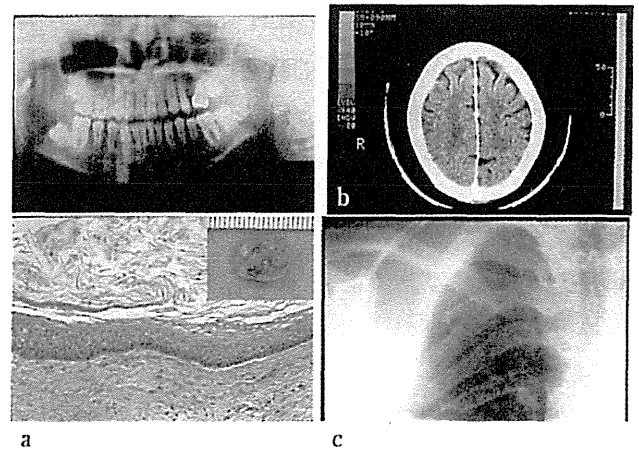


図19 a: keratocystic odontogenic tumor; オルソパントモグラムと病理組織学的所見-錯角化と内腔の角質の充満. 娘嚢胞も認められた. b: 大脳鎌の石灰化. c: 二分肋骨.

(3) 掌蹠 pits (50.4%) : 部分的ないし完全な角質欠損による小陥凹で, 拇指球・小指球, 掌蹠側縁に多い。本症での診断価値はきわめて高い (図 18a)。また, 黒い pits がときにみられる。dermoscopy による観察が極めて有用であるが, この“黒い pits”の下には, ほぼ例外なく組織学的にヒトデ, あるいは手裏剣のかたちをした basaloid proliferation が観察される (図 18b)。NBCCS の掌蹠で, pits の基底層部に (nevusoid) BCC の発生が時にみられることがあるが, その初期像をみている可能性がある。NBCCS の手掌に生じた BCC に関する検討がなされており, BerEP4 が陰性で, secretory eccrine gland との連続性が認められたことから, この BCC は eccrine gland の common progenitor cell か, epidermal stem cell に由来すると結論された<sup>40)</sup>。

(4) さまざまな cysts (20%) : 顎骨嚢胞や骨嚢胞の analogy も含め, NBCCS は “cyst を高率に生じる疾患”, という見方ができる。Gorlin は 50% で epidermal cyst of skin を認める, としている。但し epidermal cyst, epidermoid cyst, milium のほか, これらのカテゴリーに属さない cutaneous keratocyst が認められる。本症で特徴的とされる digital epidermoid cyst のほか, 臨床

的にも組織学的にも, *steatocystoma multiplex* とも *eruptive vellus hair cyst* とも決めがたく,むしろ或る特定のカテゴリーに属さない (cystの形成・発生に関与する) 一連の spectrum 上にある cyst, としかいい得ない cyst (図 18c 上) が, 多数・多種類, 同一症例で認められる。また *subconjunctival epithelial cyst* (図 18c 下) も, ときに経験される。

(5) 顎骨嚢腫 *jaw cysts* (83.2 %) : 顎骨嚢腫は本邦の患者でもっとも高頻度にみられ, 欧米 (Evans ら) でも本症の 40 歳以上の患者の 90 %, 20 歳以上の患者の 80 % に認められる。しばしば BCCs に先行し, 多発性で, 下顎骨に多い。顎骨内で骨破壊性に拡大, 發育異常と嚢腫性腫瘍の 2 面性を持ち, 腫脹と歯牙動揺の原因となる。歯冠の硬組織が形成される前の歯堤・エナメル器上皮やその遺残上皮, また伸展した口腔上皮より発生すると考えられている。本症は, 組織学的に *keratocystic odontogenic tumor* である。被覆上皮は薄い重層扁平上皮で, 表層は *ortho-*, または *parakeratosis* を示し, 嚢胞内に角質物を容れる (図 19a)。基底細胞は円柱状で柵状に配列する。*ameloblastoma* (エナメル上皮腫) や稀に *squamous cell carcinoma* が, *cyst wall* より発生する。とくに *basal cell type* の *ameloblastoma* と BCC の analogy が指摘されている。NBCCS にみられる本症でも, また *sporadic type* の本症でも, *PTCH* の mutation がみい出されているが, 本症の *keratocystic odontogenic tumor* の方が, 形態学的にも (*satellite cyst*, *solid epithelial proliferation*, *basal budding*, *ameloblastomatoid feature* の出現), PCNA 染色結果からの比較からも (NBCCS にみられる本症の方が *proliferative activity* が高い), より顎骨内での骨破壊性の拡大が許されている状態にあることが知られている。なお上皮では *elafin* (*human leukocyte elastase* の *endogenous inhibitor*) の *overexpression* が認められる。本症の顎骨嚢腫は周囲の骨を含めた摘出術が最良であるが, 若年者では開窓術を行い, 嚢胞の縮小の後, 摘出術を行うこともある。ただし再発も多い。

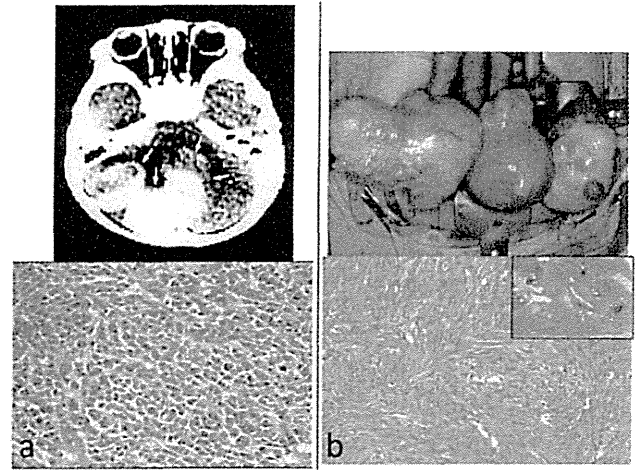


図 20 a: 髓芽腫; 組織学的にはクロマチンに富む類円形の核と乏しい細胞質を持つ小型細胞が髓様増殖をした腫瘍で, 目立った組織構築もみられない。核分裂が多い。b: 両側性卵巣線維腫: 術中所見—子宮筋腫を挟み, 両側性に, 卵巣線維腫が認められた。卵巣線維腫は組織学的に高度の石灰化を伴い, 紡錘形細胞が束状に錯綜して増殖しており, *striform pattern* を呈した。

(6) 骨系統と異所性石灰化の所見: 異所性石灰化としては, 大脳鎌・小脳テント・トルコ鞍隔膜の石灰化が重要で, 特に大脳鎌石灰化 (図 19b) は 85 % 以上 (通常は 5 %) で (欧米), 邦人でも 48 % に認められる。後述する卵巣線維腫内にみられる石灰化も本症の異所性石灰化の代表である。奇形として著名なもののみ挙げると, トルコ鞍 *bridging* (44.5 %), 頭蓋頭頂部膨隆, 後頭部下方突出と扁平頭蓋底, 肋骨の二分岐や癒合 (41.6 %), 側彎症 (32.8 %), 潜在二分脊椎 (3.7 %, 欧米では 45 %), 第 4 中手骨短縮 (3.7 %), 多指 (趾) 症, 合指 (趾) 症, 大腿骨や指趾骨の嚢腫様病変, 稀に骨斑紋症様の骨硬化像, *Sprengel* 変形, *アクロメガリー* 様病変が挙げられる。このうち二分肋骨は診断価値が高い。1 本の肋骨は 2 つの椎板に由来し, 胎齡 6 週で肋骨原基が形成される。第 2 ~ 9 肋骨は, 頂殿長が 10 ~ 20mm の時期で軟骨化中心が, 頂殿長が 32 ~ 40mm の時期で骨化中心が発現する。二分肋骨は体節の分節障害, または椎板の分化の障害によって生じると考えられている (図 19c)。

(7) 髓芽腫 *medulloblastoma* : NBCCS の髓芽腫は極めて特徴的である。通常 7 ~ 8 歳で発症ピー



クがあるが、本症では2歳以下であり、男児に多く(3:1)、NBCCSの3~5%に発生、患者の生命予後を最も左右する。poorly differentiated and embryonal tumors (WHO) に属し、極めて未分化の、小脳虫部に発生する腫瘍である。細胞質に乏しい小型細胞の髄様増殖がみられるが、目立った組織構築を欠く(図20a)。予後は不良で、また照射治療部皮膚のnevroid BCCsの発生が問題となる。BCCs同様、PTCH1の変異はmedulloblastomaでも認められる。PTCH1は小脳外顆粒層のprecursor cellで発現し、Purkinje cellが分泌するSHHのレセプターとしての機能を持つ。さらにSHH signalの活性化は、precursor cellでのBmi 1の過剰発現を惹起し、medulloblastomaの発生に参与する。medulloblastomaの細胞内シグナル伝達分子としては、SHH signalingのみならず、Wnt signal pathwayの異常や、large cell medulloblastomaでのc-myc遺伝子の増幅、などが有名である。BCCに対してと同様、cyclopamineによるSHH pathway blockadeは、(マウスの) medulloblastomaの増殖を抑制する。また髄芽腫以外の脳腫瘍(髄膜腫・星細胞腫など)のほか、種々のcyst・heterotopia、水頭症、脳性麻痺、知能障害、統合失調症、うつ病、脳波異常などが認められる。

(8) 卵巣線維腫 ovarian fibroma: 卵巣線維腫はNBCCSと強い関連があり、欧米の報告ではNBCCSの女性の25%で合併、そのうち75%が両側性とされる。一般にはovarian fibromaは全卵巣腫瘍の4%に過ぎず、両側性は極めて稀で、50歳代から老年に多いが、NBCCS患者では若年発症が特徴で、思春期以前に生じることもある(大きくなってみつかると、より若年での発症の可能性もある)。Johnsonらの両側発生症例は3歳半である。本症は卵巣性索間質系腫瘍に属し、膠原線維形成能を有する線維細胞の増殖より成り、異型性に乏しい紡錘形細胞が束状に錯綜、storiform patternをとり、膠原線維の硝子化、ときに石灰化(石灰化はNBCCSで高率)を伴う。NBCCSで高率な異所性石灰化の、臓器に於ける表現、と理解される(図20b)。本症では腸間膜

嚢胞の合併も多い。良性であるが、胸・腹水を伴うとDemos-Meigs症候群を来とし、摘出によって症状が軽快する。両側性に卵巣線維腫が存在する際には、まずNBCCSが疑われる。他の婦人科的合併症には、子宮筋腫、双角子宮、卵巣線維肉腫がある。

(9) その他の著名な全身合併症: NBCCSには他にも著名な合併症の報告がある。心線維腫(cardiac fibroma: 3%, 殆どが左室)、また、前述した腸間膜嚢胞(lymphomesenteric cyst)のほか、性機能低下(男性の5~10%, hypogonadotropic hypogonadism)、腎・尿路形成異常(5%; 馬蹄腎、L腎、片側腎無発生、重複腎盂尿管、腎嚢胞など)、眼合併症(10~25%; 先天性白内障、虹彩欠損、脈絡膜欠損、小眼球症、斜視、角膜混濁など)が認められる。本症ではまた、胎児型横紋筋腫・胎児型横紋筋肉腫の合併が報告されている。

#### V. Macrocephaly Capillary Malformation (MCM) (または Megalencephaly - capillary malformation - polymicrogyria syndrome (MCAP)) をめぐって

##### 1) 新たな疾患概念—その概念成立までの変遷

MCM/MCAPは、新しい疾患概念で、しかも以前の診断名が“臨床をみる眼”によって、正確に改定された疾患、といつてよい。以前、我々がよく知る先天性血管拡張性大理石様皮斑 Cutis Marmorata Telangiectatica Congenita (CMTC)の中で、大頭症を合併するものが、高い頻度で心疾患・不整脈を惹起するため、これをMacrocephaly-CMTC syndrome (M-CMTC)と呼び、high riskのsubtypeとして、慎重な対応をしてきた。ところが、これが①misnomerであるという理由で(診断名が)Macrocephaly-Capillary Malformation (MCM)と変更され、さらに、②このMCMに対する原因遺伝子が同定される、という大きな進歩があったのである。M-CMTCをMCMにしなければならないとしたのは2つのグループからである。Mullikenのグループは、従来M-CMTCと呼ばれてきたものに認められる血管病変は、生理的なcutis marmorataでも

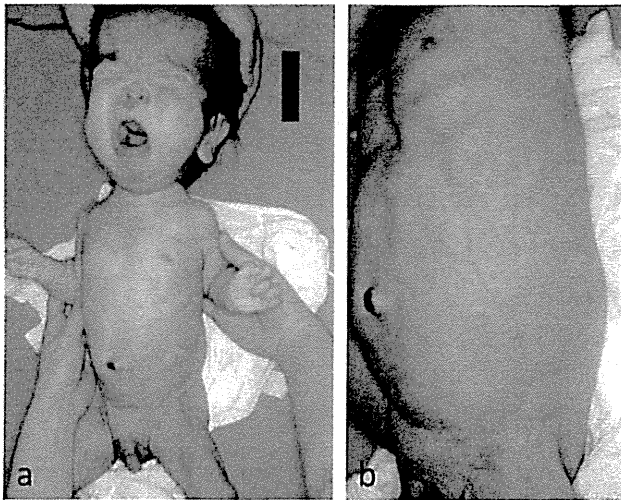


図21 MCM/MCAP (4か月時)：大頭症・長頭症，人中と右頬の patchy CM，前額中央・眉間・両上眼瞼の reticulated CM，両下肢の patchy and reticulated CM，体幹左側の reticulated and confluent CM がみられる。

CMTCでもなく，capillary malformation (CM) が patchy，もしくは reticular stain のかたちで出現したものであり（これらが人中・鼻や四肢・体幹に拡がる），また ulceration を生じることではなく，しばしば下腿の hemihypertrophy (overgrowth) を来す点は，CMTCとは全く異なる（CMTCでは，しばしば ulceration を生じ，かつ下腿に変化を来す際は hypotrophic になる）ことを指摘<sup>41)</sup>，Amy S. Paller のグループは，従来 M-CMTC とされてきた症例を検討し，血管奇形はやはり CMTC ではなく，顔面中央の出現を特徴とする reticulated or confluent port-wine stain，および persistent CM であって，これらが四肢・体幹にも生じることが妥当，と報告したのである<sup>42)</sup>。この後，M-CMTC という病名は，殆ど使われていない。ただし，巨脳 megalencephaly がみられることから，この MCM という診断名は megalencephaly-capillary malformation syndrome に，さらに多小脳回 polymicrogyria がみられることから，最近では megalencephaly-capillary malformation-polymicrogyria syndrome (MCAP) という診断名で一般に呼ばれるようになった。（そこで，ここからは，本稿に於いても MCM/MCAP という語彙を使わせて頂くが，）自験例の MCM/MCAP は（図21・

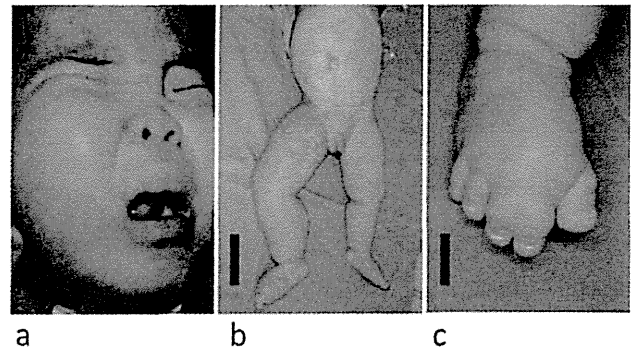


図22 図21の児の2歳10か月時：megalencephaly，右側下肢の overgrowth が目立つ。patchy CM，reticulated and confluent CM が広範にみられる。背部には mosaic 的な，部分的ではあるが高度な線維脂肪過形成がみられた。

図22)，明らかに，Mulliken や Amy S Paller のグループが述べた特徴を有していた<sup>43)</sup>。図21が，4か月時の MCM/MCAP の男児であるが，大頭症，長頭症，人中と右頬の patchy CM，前額中央・眉間・両上眼瞼の reticulated CM，両下肢の patchy and reticulated CM，体幹左側の reticulated and confluent CM がみとめられる。図22が，同じ児の2歳10か月時の臨床像であるが，megalencephaly (+4.8SD)，右側下肢の overgrowth が目立つとともに，patchy CM ならびに reticulated and confluent CM が広範にみられる。右第2/3趾の合趾症と，1/2趾間の離解もみられる。背部には mosaic 的な，部分的ではあるが高度な線維脂肪過形成がみられた。また水頭症（脳室腹腔シャントを施行），症候性てんかん（抗てんかん薬投与），上下肢の低緊張状態，関節可動域の亢進，精神発達遅滞，嚥下機能低下・喉頭軟化症（気管カニューレ装着），網膜周辺部の無血管帯，甲状腺機能低下症などを生じた。これらの臨床像は，極めて本症に典型的なものである。

## 2) 病態

MCM/MCAP という疾患は，その後まもなく，接合後突然変異である *PIK3CA* の変異（- somatic mutation がモザイクに生じたもの，またごく一部では germ-line 変異を生じた）に基づく疾患であることが，明らかにされた。ほかの幾つかの類縁の疾患（-たとえば，多指（趾）症，水頭症を伴い MCM/MCAP と類縁疾患という

る megalencephaly-polymicrogyria-polydactyly-hydrocephalus syndrome (MPPH) など)とともに、本症は、中枢神経・四肢・血管の発生において中心的な役割を有する *PI3K-AKT-mTOR* シグナル伝達を亢進させる *PIK3CA*, *PIK3R2*, *AKT3* の機能獲得性変異 (postzygotic mutation (mosaic), および一部は germ-line mutation) により整理された、“大頭症スペクトラム症候群”の一環として理解されてきた<sup>44)45)</sup>が、さらに近年、MCM/MCAP は、様々な heterogeneous segmental overgrowth phenotype (—例えば自験例の MCM/MCAP でもみられた fibroadipose overgrowth (FAO), megalencephaly, limb overgrowth などのほか, macrodactyly, isolated large lymphatic malformation, CLOVES 症候群でみられる諸症状などの phenotype 発現を包含する—)を呈し, somatic activating *PIK3CA* mutation が原因であるような疾患群を包括しうる疾患概念として成立した, “*PIK3CA*-related overgrowth spectrum (PROS)” という概念の範疇に属する疾患としても、理解されるようになった<sup>46)47)</sup>。接合後モザイク多型に基づく、複雑な表現型と遺伝的異質性を有する疾患群のひとつとして、本症は新たに理解されることになった。

### おわりに

2つのメモを残しておきたい。

1) 終章に於いて、偶然、MCM/MCAP に触れたことの不思議を思う。Phakomatosis の診療のなかで、私 (たち) がみているものが、あくまでも phenotype であることを意識することが大切であることを述べてきたつもりであるが、この章は図らずもそのことを強調するものとなった。M-CMTC という診断名は、より正確で妥当な MCM/MCAP という診断名に変わり、これらはさらに PROS という疾患概念のなかで、取り扱われるようになった。この一連の出来事が意味することは、以下の二つの事柄である。独立した2つのグループの「臨床をみる眼」が M-CMTC という診断名を変えた、という事実は、全ての臨

床医学が、まぎれもなく患者さんをしっかりと診ていくことにより支えられていることを示すのだということ、もう一つは、到達した事実が想起させるように、私 (たち) が知らないうちに、接合後モザイク多型に基づく複雑な表現型と遺伝的異質性を有する疾患群の患者さんたちが、いや、それだけではない、私 (たち) が知悉していると信じていた疾患の、実は気づいていなかった“本態”が臨床像の中に溶け込んだ患者さんたちが、実は自分 (たち) の診察室を、確実に訪れているであろうことの、現実感に対する働きである。

2) 多くの分子機序が明らかになってきたものの、母斑症でみられる斑や母斑性腫瘍で出現する、①位置情報の決定、②遊走し配列する際の“場”の棲み分け、③時間順序保護の遵守、または破れ、そして再度の結ばれ、④斑の“境界”の形成、—といった、母斑症を最も母斑症たらしめている個性をもたらず発症メカニズム、チューニングの仕組みは、未知のままである。ドミノ倒しの最初の1枚を向こう (phenotype の発現) 側に押しやる出来事が、たとえ遺伝子の変異であっても、或る細胞集団が体表や器官の特定の部位に対して、ある地勢的な、空間の特定の位置に並ぶメカニズムは不明である。一つのキーワードは、発生途上の「時間」であるが、これとともに、このかたち (フォルム) の形成には、mammalia でも存在する空間の勾配的性格、自律的に生み出される位置情報のほか、ゆらぎによる刺激、メカニカルな刺激応答系、このようなトポロジーを成立させる、生物の持つ物理学が関わるはずである。また全ての事柄—非線形の変化を持った要素の相互作用による複雑化と多様性の獲得、そして安定化・自己組織化は—、或るブループリントを元に完全にプログラムされているのではなく、種々の胎内・胎外因子との相互作用、細胞ソサエティー全体が置かれた“場”の状況によっても動かされ、遂行されるはずである。

向後、多くの事柄が明らかになり、本稿が古びてしまうことを望んでいる。最後に、“母斑症を成立させるもの”を考えると、筆者がいつも思い出す、Prigogine I の次の言葉を置いて、稿を

締めくくらせていただきたい。

『毛虫は動きが鈍いので、鳥たちにみつかったはならない。だから彼らが、毒とかククしたとげ、おどかす格好などを創造してきたことは、鳥たち捕食者を追い払うのに、極めて効果的なことなのだ。けれど、それらの戦略がいつでも有効か、というところ、そうではない。特に鳥たちが空腹の時には!!!』  
Prigogine I

本論文の要旨は第38回日本小児皮膚科学会において発表した。

日本小児皮膚科学会の定める利益相反に関する開示事項はありません。

#### 文 献

- 1) 倉持 朗: 神経線維腫症1型/von Recklinghausen 病, *Clinical Neuroscience*, 2015; 33: 449-454
- 2) 倉持 朗: 神経線維腫症1型 (von Recklinghausen 病) 別冊日本臨牀 神経症候群 (第2版) IV, 2014; 785-796
- 3) 倉持 朗: Neurofibromatosis typel (NF1) をめぐって - 真の NF1-ology の構築を目指して -, *日皮会誌* 2014; 124 (13): 2833-2840
- 4) 丸岡 亮 他: 次世代シーケンサーを用いた *NF1* 遺伝子診断法の確立 日本レックリングハウゼン病学会雑誌 (日レ病誌), 2014; 5 (1): 19-22
- 5) Lázaro C, et al: Neurofibromatosis typel due to germ-line mosaicism in a clinically normal father, *N Engl J Med*, 1994; 331: 1403-1407
- 6) Botillo I, et al: Germline mosaicism in neurofibromatosis typel due to a paternally derived multi-exon deletion, *Am J Med Genet A*, 2010; 152A: 1467-1473
- 7) 倉持 朗: 神経線維腫症1型 (NF1) をみていくということ - 診療科横断的な NF1 の診療 -, *日レ病誌*, 2015; 6: 21-29
- 8) 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, *日レ病誌*, 2012; 3 (1): 46-55
- 9) Subramanian S, et al: Genome-wide transcriptome analyses reveal *p53* inactivation mediated loss of miR-34a expression in malignant peripheral nerve sheath tumours, *J Pathol*, 2010; 220: 58-70
- 10) Chai G, et al: MicroRNA-10b regulates tumorigenesis in neurofibromatosis typel, *Cancer Sci*, 2010; 101: 1997-2004
- 11) 倉持 朗: 神経線維腫症1型の神経原性腫瘍に対する対応, *日皮会誌*, 2010; 120 (13): 2741-2768
- 12) 倉持 朗: von Recklinghausen 病の neurofibroma と mast cell, *J Visual Dermatol*, 2015; 14: 80-89
- 13) Fünfschilling U, et al: Glycolytic oligodendrocytes maintain myelin and long-term axonal integrity, *Nature*, 2012; 485: 517-521
- 14) Asthagiri AR, et al: Neurofibromatosis type2, *Lancet*, 2009; 373: 1974-1986
- 15) Stamenkovic I, Yu Q.: Merlin, a "magic" linker between extracellular cues and intracellular signaling pathways that regulate cell motility, proliferation, and survival, *Curr Protein Pept Sci*, 2010; 11: 471-484
- 16) Pećina-Šlaus N.: Merlin, the *NF2* gene product, *Pathol Oncol Res*, 2013; 19: 365-373
- 17) Lloid SK, Evans DG.: Neurofibromatosis type2 (NF2): diagnosis and management, *Handb Clin Neurol*, 2013; 115: 957-967
- 18) Huang J, Manning BD.: A complex interplay between Akt, TSC2 and the two mTOR complexes, *Biochem Soc Trans* 2009; 37: 217-222
- 19) Curatolo P, Maria BL.: Tuberous Sclerosis, *Handb Clin Neurol*, 2013; 111: 323-331
- 20) Sato A, et al: Rapamycin reverses impaired social interaction in mouse models of tuberous sclerosis complex, *Nat Commun*, 2012; 3: 1292
- 21) Ehninger D, et al: Reversal of learning deficits in a *TSC2* +/- mouse model of tuberous sclerosis, *Nat Med*, 2008; 14: 843-848
- 22) Roth J, et al: Subependymal giant cell astrocytoma: diagnosis, screening, and treatment. Recommendations from the International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference 2012, *Pediatr Neurol*, 2013; 49: 439-444
- 23) 水口 雅: 結節性硬化症の中核神経症状と治療, *脳と発達*, 2015; 47 (2): 106-111
- 24) 水口 雅: 結節性硬化症 *Clinical Neuroscience*, 2015; 33 (4): 459-462
- 25) Krueger DA, et al: Tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference, *Pediatr Neurol*, 2013; 49: 255-265
- 26) Northrup H, et al: Tuberous sclerosis complex diagnosis criteria update: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference, *Pediatr Neurol* 2013; 49: 243-254
- 27) 倉持 朗: 結節性硬化症複合 子どもの良性・悪性皮膚腫瘍の実践診療, 2009: p121-136, 診断と治療社, 東京
- 28) Rayer P: *Traité des Maladies de la Peau*, 1835, Librairie de L'Académie Royale de Médecine, Paris
- 29) Pringle JJ: A case of congenital adenoma sebaceum, *Br J Dermatol*, 1890; 2: 1-14
- 30) de Vries PJ et al: Tuberous sclerosis associated neuropsychiatric disorders (TAND) and the TAND Checklist, *Pediatr Neurol*, 2015; 52: 25-35
- 31) Briscoe J, Thérond PP: The mechanisms of Hedgehog signaling and its roles in development and disease, *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2013; 14: 416-429
- 32) Otsuka A, et al: Hedgehog signaling in basal cell

- carcinoma, *J Dermatol Sci*, 2015 ; 78 : 95-100
- 33) Athar M, et al : Sonic hedgehog signaling in Basal cell nevus syndrome, *Cancer Res*, 2014 ; 74 : 4967-4975
- 34) Goetz SC, Anderson KV : The primary cilium : a signaling centre during vertebrate development. *Nat Rev Genet*, 2010 ; 11 : 331-344
- 35) Hildebrandt F, et al : Ciliopathies, *N Engl J Med*, 2011 ; 364 : 1533-1543
- 36) Valente EM, et al : Primary cilia in neurodevelopmental disorders. *Nat Rev Neurol*, 2014 ; 10 : 27-36
- 37) Amakye D, et al : Unravelling the therapeutic potential of the Hedgehog pathway in cancer, *Nat Med*, 2013 ; 19 : 1410-1422
- 38) Larsen AK, et al : Manifestations of Gorlin-Goltz syndrome, *Dan Med J*, 2014 ; 61 : A4829
- 39) 倉持 朗 : Nevoid Basal Cell Carcinoma Syndrome (母斑性基底細胞癌症候群) 皮膚科の臨床, 1997 ; 39 (7) : 1115-1128
- 40) Mleczko A, et al : BerEP4-negative basal cell carcinoma on the palm : case report and review of the literature, *J Dtsch Dermatol Ges*, 2011 ; 9 : 140-143
- 41) Toriello HV, et al : Accurately renaming macrocephaly-cutis marmorata telangiectatica congenita (M-CMTC) as macrocephaly-capillary malformation (M-CM). *Am J Med Genet A*, 2007 ; 143A : 3009
- 42) Wright DR, et al : The misnomer "macrocephaly-cutis marmorata telangiectatica congenita syndrome" : report of 12 new cases and support for revising the name to macrocephaly-capillary malformations, *Arch Dermatol*, 2009 ; 145 : 287-293
- 43) 倉持 朗 : Cutis Marmorata Telangiectatica Congenita (CMTC) と Macrocephaly/Megalencephaly-Capillary Malformation (M-CM/MCAP) 皮膚科の臨床, 2015 ; 57 (6) : 813-209
- 44) Rivière JB, et al : De novo germline and postzygotic mutations in AKT3, PIK3R2 and PIK3CA cause a spectrum of related megalencephaly syndromes. *Nat Genet*, 2012 ; 44 : 934-940
- 45) Mirzaa GM, et al : Megalencephaly syndromes and activating mutations in the PI3K-AKT pathway ; MPPH and MCAP. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2013 ; 163C : 122-130
- 46) Keppler-Noreuil KM, et al : Clinical delineation and natural history of the PIK3CA-related overgrowth spectrum, *J Med Genet A*, 2014 ; 164A : 1713-1733
- 47) Keppler-Noreuil KM, et al : PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS) : diagnostic and testing eligibility criteria, differential diagnosis, and evaluation. *Am J Genet A*, 2015 ; 167A : 287-295

別刷請求先 : 〒 350-0495

埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷 38

埼玉医科大学皮膚科学教室

倉持 朗

## Phakomatoses : An Update

Department of Dermatology, Saitama Medical University

Akira KURAMOCHI

Recent advances in our understanding of neurofibromatosis type1(NF1), and four other phakomatoses (— neurofibromatosis type2[NF2], tuberous sclerosis complex[TSC], nevoid basal cell carcinoma syndrome[NBCCS], and macrocephaly capillary malformation[MCM] —) were discussed from the genetical and clinical points of view.

I clarified the following points concerning NF1: (1) the next-generation sequencing method to identify *NF1* mutations is useful ; (2) overwhelming evidence confirms that NF1 is both a neurocristopathy and a RASopathy; (3) since NF1 is a multisystem disorder showing clinical heterogeneity, a multidisciplinary approach to treat patients with NF1 is essential; (4) imaging techniques are required to diagnose NF1 because of its nature (i.e.,the fact that it is a neurocristopathy and a RASopathy);, (5) the neurogenic tumors seen in NF1 patients are clinically divided into four main phenotypes according to their biological properties, and appropriate ways of treating each need to be developed.

Recent important advances concerning NF2, TSC, NBCCS, and MCM were also discussed briefly.

<J. Pediat. Dermatol., Vol. 34, No. 2, 2015>

**Key words** : macrocephaly-capillary malformation / megalencephaly-capillary malformation-polymicrogyria syndrome, neurofibromatosis type1, neurofibromatosis type2, nevoid basal cell carcinoma syndrome, tuberous sclerosis complex

## 皮膚科医の心得

- von Hippel-Lindau (VHL) 病は、multidisciplinary approach を要する疾患の代表である。
- 可及的早期の診断が患者の予後・Q. O. L. の改善には必要不可欠で、皮膚科医も最大限、役立ちたい。
- VHL 病の skin manifestation がほぼ capillary malformation (CM) のみであるのか、VHL 変異との関連は本当はないのか、また、その CM には VHL-related CM (!) と言いつける特徴はないのか、などについて、「VHL は皮膚所見の乏しい Phakomatosis である」(van der Hoeve 先生) との考えのもと、しっかりと皮疹を診て、検討したい。

## 疾患概念

von Hippel-Lindau (以下 VHL) 病は、3 番染色体 3p25-26 にある腫瘍抑制遺伝子 VHL (639 塩基対, 3 エクソンからなり, 213 のアミノ酸をコードする) の変異により (約 60% がミスセンス変異, 約 40% はフレームシフトもしくはナンセンス変異である) (図 1), 出生 10 万人に 3 人程度発症する, 常染色体優性遺伝性疾患である。ただし患者の 20% は新生突然変異発症例である (新生突然変異率は配偶子 100 万人あたり 4.4 とされる)。家族性腫瘍疾患で, 日本では 260 程度の家系の存在が推定されている。この疾患が von Hippel (網膜血管 (芽) 腫) と Lindau (小

脳・脊髄の多発性血管芽腫) の, 2 人の報告に基づき確立された疾患であるため, 網膜と中枢神経系に多発性に血管芽腫を生じる遺伝性疾患, と理解されがちであるが, 実際は, より多彩な臓器に, 腫瘍と嚢胞が多発する疾患, と認識されるべき疾患である<sup>1)2)</sup>。厚生労働省研究班により作成された診療ガイドラインでは, A) 家族歴がはっきりしている場合には, 網膜血管芽腫・中枢神経系血管芽腫・腎腫瘍・褐色細胞腫・膵嚢胞・膵臓の神経内分泌腫瘍・精巣上体嚢胞腺腫のいずれかがあることの診断がなされていること, また, B) 家族歴がはっきりしていない場合には, ① 中枢神経系血管芽腫あるいは網膜血管芽腫を 2 個以上発症していること,

② 中枢神経系血管芽腫または網膜血管芽腫に加え, 腎腫瘍か, 褐色細胞腫, 膵嚢胞・膵臓の神経内分泌腫瘍, 精巣上体嚢胞腺腫, 内耳リンパ嚢腫のいずれかがあること, ③ 遺伝子検査で VHL 遺伝子変異が確認されていること, のいずれかをもって, VHL 病と診断することになっている。本症に好発する腫瘍・嚢胞の“発症頻度/発症年齢”は, 網膜血管芽腫が 30%/1~67 歳, 中枢神経系血管芽腫が (全体として) 約 70%/9~78 歳, (部位別には小脳が 44~72%, 脳幹が 10~25%, 脊髄が 13~50%), 内耳リンパ嚢腫が 11~16%/12~50 歳, 膵嚢胞が 17~61%/13~80 歳, 膵神経内分泌腫瘍が 8~17%/16~68 歳, 腎嚢胞が

60~80%/発症年齢は不明, 腎細胞癌が 25~50%/20~60 歳, 褐色細胞腫が pheochromocytoma・paraganglioma 両者を含めて, 10~20%/3~60 歳, 精巣上体嚢胞腺腫が 25~60%/思春期以降, 子宮広間膜嚢腫が頻度は不明/16~46 歳である. また VHL 病は, ①褐色細胞腫の合併の有無により, 合併しない VHL 病 1 型と, 合併する VHL 病 2 型に分類され, さらに, ②2 型は, 腎腫瘍の合併の有無により, 合併しない 2 型 A と, 合併する 2 型 B に, そして, ③褐色細胞腫のみを発症し, 他の病変を伴わないものは 2 型 C として(一ただし VHL 変異を有する)分類されている<sup>3)4)</sup>. なお, VHL 病の phenotype を呈しても診断基準を満たさず, VHL 変異が同定されない患者は体細胞モザイクの可能性がある(患者の児に VHL 変異が検出される). 散発性の VHL 病関連腫瘍(pheochromocytoma や clear-cell renal cell carcinoma などの一部)では VHL の somatic mutation が認められる. また, VHL 関連疾患は, さらに増える可能性がある. たとえば, ボルガ川(ロシア)の中流域で見られる常染色体劣性遺伝性疾患で, 高 erythropoietin 血症・先天性多血症を呈する Chu-

vash polycythaemia の大多数の患者は VHL 変異(598 C→T missense mutation: このため Arg 200 Trp をもたらず)を有していた<sup>5)</sup>. ところが他の領域でも先天性多血症の患者で同様の VHL 変異(Chuvash 変異: 598 C→T)がみられ, さらに地域・人種を超えて, 先天性多血症の患者に, VHL 遺伝子の種々の変異がみられたことから, 先天性多血症(の一部)自体が, VHL 病関連疾患(VHL polycythemia)として理解されるようになった<sup>1)6)</sup>. VHL 病は multidisciplinary な対応がなされることが何よりも必要で, 可及的早期の発見と早期の治療, 遺伝カウンセリングも含めた連携診療の継続がしっかりとされることにより, 患者は改善された予後と Q. O. L. を得ることができる<sup>1)~4)7)</sup>.

## 病 因

VHL 病の VHL 遺伝子では, Knudson の 2 hit theory が成立すると考えられている. すなわち, もともと相同染色体の一方のアレルに両親いずれかの germ line mutation による変異が存在(1st hit), そして対立した相同染色体上の正常アレルにも LOH (loss of heterozygosity) や遺伝子プロモーターの欠失などを生じ(2nd

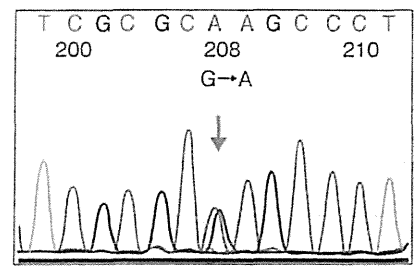


図 1 VHL 遺伝子のダイレクトシーケンス解析の 1 例 VHL 遺伝子 exon1 の 208 番目の G (グアニン) が A (アデニン) に置換し, コドン 70 の Glu (グルタミン酸) が Lys (リジン) に変異したミスセンス変異が認められる.

(データ: 埼玉医科大学国際医療センター 脳神経外科学 西川 亮教授, 石田譲治先生のご厚意による)

hit), 腫瘍抑制遺伝子の機能が消失すると, VHL 蛋白(pVHL)に異常をきたし, VHL が発症すると考えられている. pVHL の最大の機能は(また, もっともよく調べられているのは), pVHL が  $\alpha$  ドメインで Elongin B, Elongin C, Cul-2, Rbx1 と結合し, 複合体 VBC を形成, この VBC が連結酵素 ubiquitin ligase (E3) として機能して, VHL の下流の蛋白で分解基質となる hypoxia inducible factor (HIF), すなわち HIF-1・HIF-2 の, 一とりわけ HIF1 $\alpha$  の一調節・分解をすることにある. HIF (1)  $\alpha$ -dependent の pVHL 機能には, 大雑把に, angiogenesis (VEGF, PDGF, adrenomedullin-159 などの調節を介した一), glucose uptake/metabolism (GLUT1,

GLUT3, hexokinase2 などの調節を介した一), chemotaxis (SDF1 や CXCR4 などの調節を介した一), cell proliferation and survival (TGF $\alpha$  や EGFR などの調節を介した一), assembly and regulation of the extracellular matrix (E-cadherin や MMPs などの調節を介した一), microtubule の stabilization/maintenance (一次繊毛のモデュレーションを介した一), regulation of apoptosis (p53・NF $\kappa$ B の活性化と BNIP3 の抑制を介した一), また erythropoietin 制御による erithropoiesis, cyclinD1 の調節による cell cycle の調節, さらに adipose differentiation-related protein を介した脂質の代謝, などがある. 通常の酸素濃度下では, 複合体 VBC が HIF1 $\alpha$  に ubiquitin を結合し, プロテアソームによる HIF1 $\alpha$  の分解が行われる. ただし低酸素状態になると, また VHL 遺伝子の変異で pVHL の異常をきたした際にも, VBC は HIF1 $\alpha$  に ubiquitin を結合できなくなり, HIF1 $\alpha$  が分解されなくなる. このため分解されなかった HIF1 $\alpha$  は HIF1 $\beta$  と結合して二量体を形成し, 前述した種々の下流遺伝子のプロモーター領域に結合して転写の

促進を引き起こし, VEGF その他, 多数の因子を誘導することとなる (HIF-2 に関しても, ほぼ同様の機序での転写の促進メカニズムが証明されている). これらは, VHL に生じる種々の腫瘍を形成する, 主たる機序と考えられている<sup>1)2)4)8)9)</sup>.

## 臨床

### 1. 皮膚病変

5%以下であるが, occipitocervical region に capillary malformation (CM) がみられるとされる. VHL 病が疑われる際には, 皮膚科医は注意してみなくてはならない<sup>10)</sup>. また, カフェオレ斑の報告 (Wyburn-Mason 1944 年, ほか) がある. VHL 変異に基づき, VHL 病で特異な skin manifestation があるのかどうかは, まだ明確ではない. VHL 病を“第3母斑症”と位置づけした van der Hoeve 自身が, 本症における“皮膚病変の少なさ”を指摘している. しかしたとえば, 本症の CM が VHL 病の angiogenesis の異常と無関係だとも, まだ言えないのである. VHL 病でみられても, その CM に対する治療は, 色素レーザーが第一選択である.

### 2. 中枢神経系血管芽腫 (図 2, 3)

meningeal tumors に属し grade I の良性腫瘍であるが,

VHL 病での頻度は高く(前述), 部位別に症状も異なる. 半数以上が嚢胞を伴うが, 腫瘍実質は壁在結節として存在すること(図 4), また血管造影では豊富な血流を反映して腫瘍濃染がみられるという特徴がある. 腫瘍の component のうち, 血管芽細胞は血球にも分化しうる「間葉系多機能幹細胞」と考えられ, 豊富な血管網の間にある間質細胞 stromal cell (一とはよんでも, この細胞も, 腫瘍実質の component である) の由来は不明であって, この腫瘍は未知のことの多い腫瘍である(免疫組織学的に stromal cell は HIF1 $\alpha$ ・Galectin-3・VEGF・VEGFR・WT-1・bcl2 で陽性を, endothelial cell は CD31 で陽性を示す). また, 中枢神経血管芽腫は腎臓の clear-cell renal cell carcinoma (脳転移をきたす) との鑑別がしばしば必要になるが, この場合, 血管芽腫は aquaporin1 (とくに有用である)・inhibin-alfa で陽性を示し, (metastatic) clear-cell renal cell carcinoma では cytokeratin AE1/AE3・CD10 で陽性を示すという所見の違いが鑑別上有意義となる<sup>11)</sup>. ほかに血管芽腫は vimentin・podoplanin(D2-40), 一部では S-100 protein・NSE にも陽性を示す(図 5).



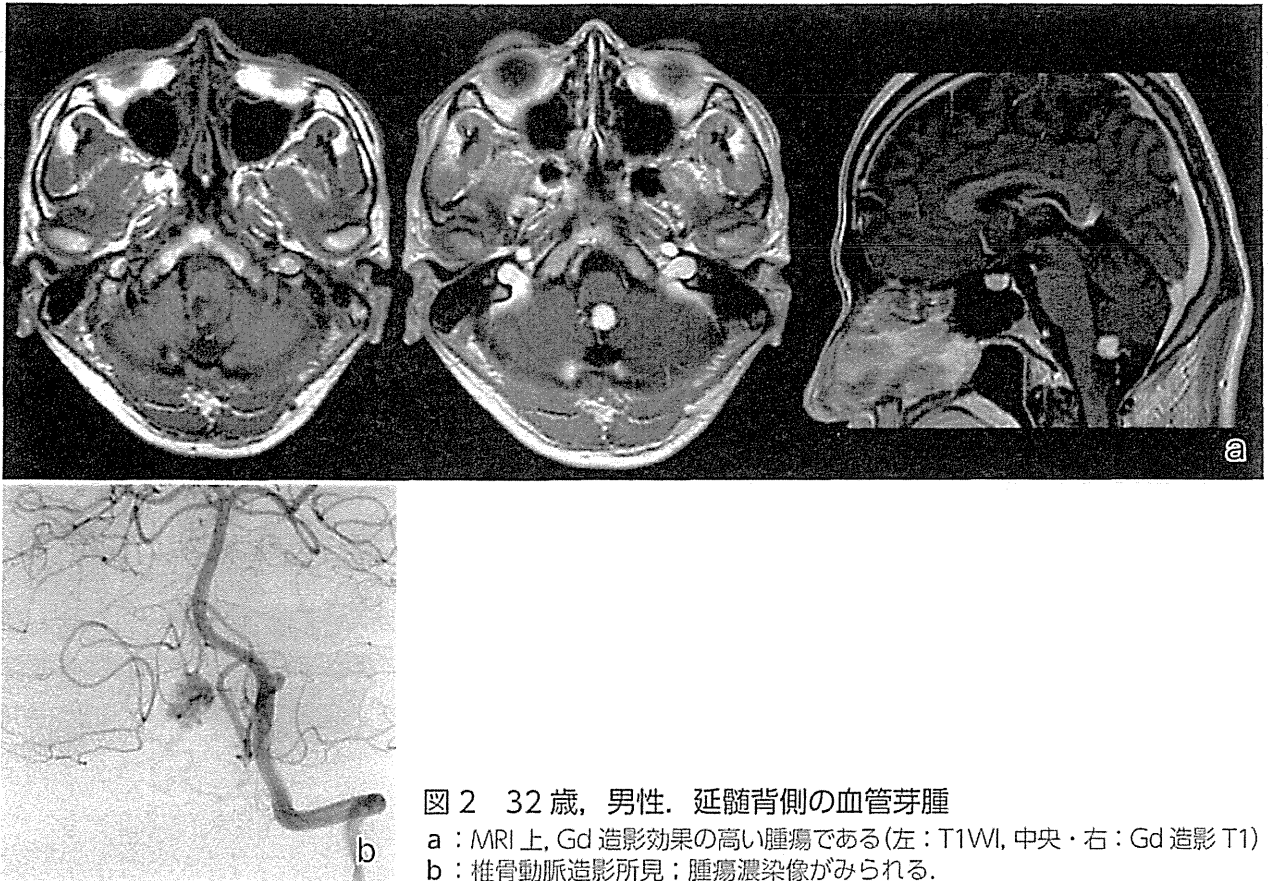


図2 32歳, 男性. 延髄背側の血管芽腫

a : MRI 上, Gd 造影効果の高い腫瘍である(左 : T1WI, 中央・右 : Gd 造影 T1)  
b : 椎骨動脈造影所見 ; 腫瘍濃染像がみられる.

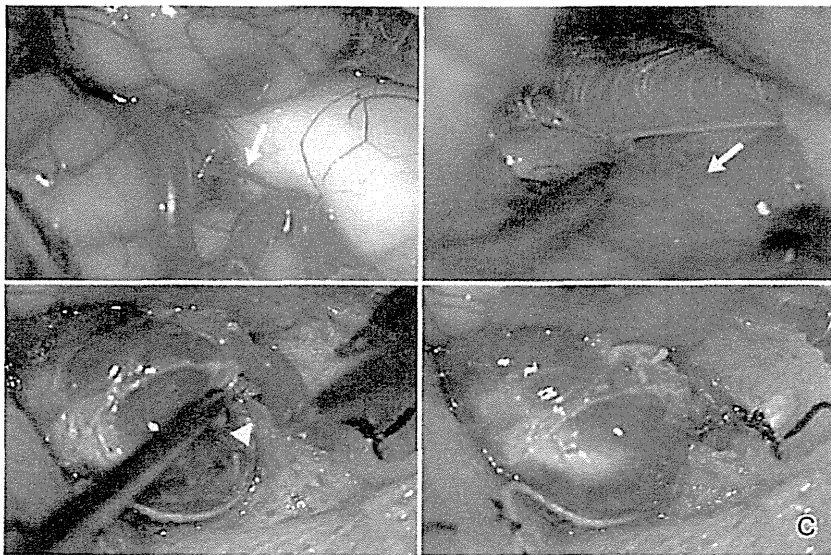


図2 つづき

c : 開頭腫瘍摘出時所見 ; 腫瘍と顕著な流入血管がみられる (矢印 : 流入静脈, 矢頭 : 流出静脈).  
(写真 : 埼玉医科大学国際医療センター 脳神経外科学 西川 亮教授, 石田 譲治先生のご厚意による)

外科的摘出術が選ばれるが, 脳幹部など, 深部病変で手術が困難な症例に対しては, 定位的放射線療法が選択される. しばしば多発性で頻回の手術を要することが, とりわけ脊髄血管芽腫の治療上のジレンマになる.

### 3. 網膜血管芽腫 (図6)

何らかの視機能障害を契機として診断される. 多くは30歳までに眼底周辺部, 特に耳側網膜に出現する腫瘍であるが, 視神経乳頭上・傍乳頭での発生もみられる<sup>9)</sup>. 新生児での発症もあるため新生児で眼底検査を行う. 多数, 両眼に生じることも多い. 血管芽腫自体が網膜動静

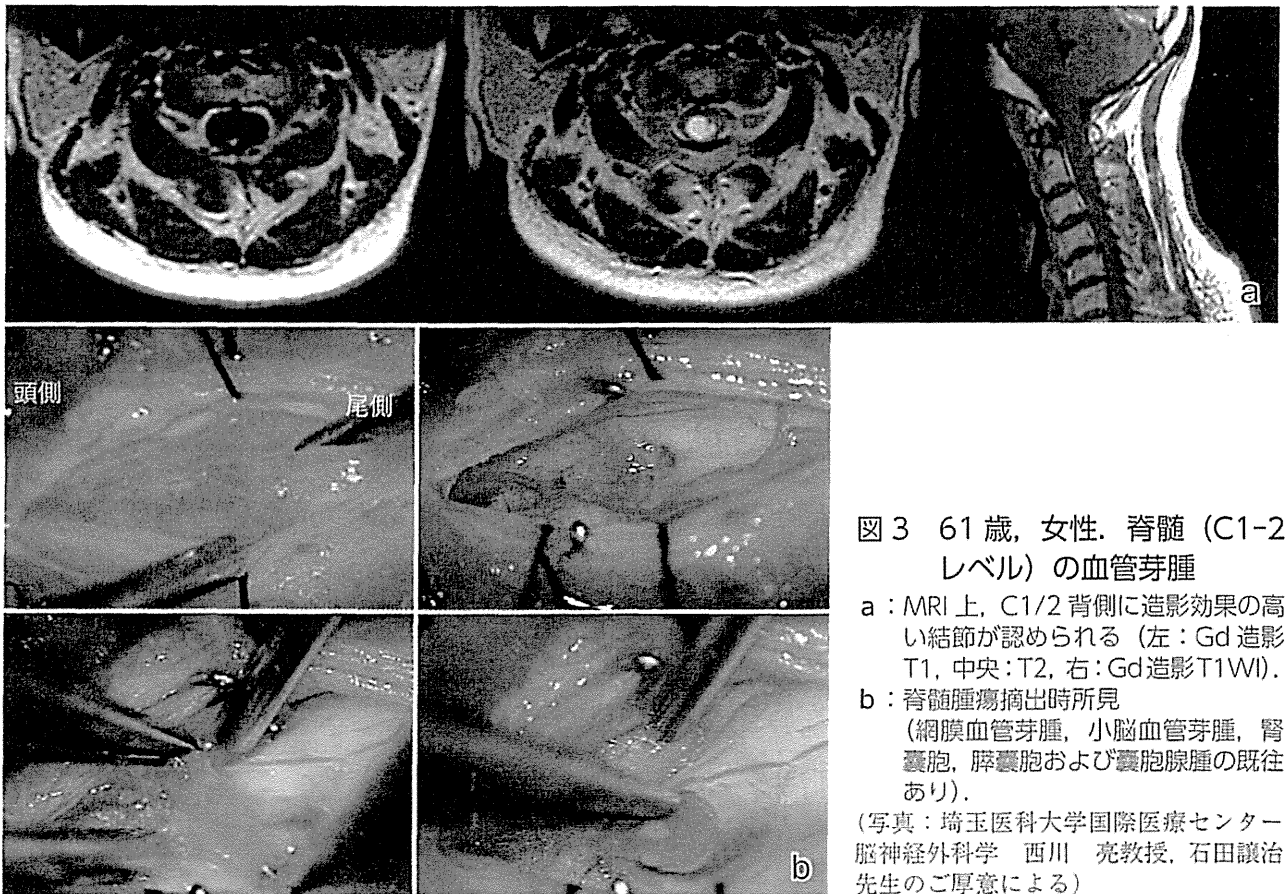


図3 61歳，女性．脊髄（C1-2レベル）の血管芽腫

a：MRI上，C1/2背側に造影効果の高い結節が認められる（左：Gd造影T1，中央：T2，右：Gd造影T1WI）．

b：脊髄腫瘍摘出時所見（網膜血管芽腫，小脳血管芽腫，腎嚢胞，脾嚢胞および嚢胞腺腫の既往あり）．

（写真：埼玉医科大学国際医療センター脳神経外科学 西川 亮教授，石田譲治先生のご厚意による）

脈の短絡路になるため，拡張・蛇行した流入動脈・流出静脈が顕著となり，蛍光眼底造影では順次造影されるとともに，血管芽腫は過蛍光を示す．進行により血管芽腫周囲に出血・滲出をきたすと滲出性網膜剥離を生じ，線維性増殖をきたすと牽引性網膜剥離を，さらには血管新生緑内障，ブドウ膜炎を生じ，失明にまで至ることがある．増大すると難治になるため，早期から病巣血管・栄養血管に対する網膜光凝固療法を行うのが通常である．進行して出現した病変に対しては，それぞれへの対応（強膜内陥術や硝子体手術な

ど）を行う．

#### 4. 内耳リンパ嚢腫

膜迷路が外胚葉性に進展したものであるが，15%ほどの割合で，中学生以上の青少年が，『何とも表現し難い聞こえの変化』や，耳鳴り，めまい，顔面の筋肉の動きにくさを自覚して受診，施行された脳MRI（FLAIR）により描出・発見される．進行が速く，聴力を喪失することもあるため，腫瘍が見つかり次第，摘出術を行うのが原則である．

#### 5. 褐色細胞腫

VHL病関連褐色細胞腫はホルモン活性が弱く，一般例より

臨床症状（高血圧・頭痛）が軽い傾向がある<sup>2)</sup>．ただしVHL病2型（10～20%を占める）では発症年齢が平均3歳と早期であるため，そのような家系では，2歳からの検査が推奨されている．VHL病2型の多くは，pVHLがElongin Cと結合する部位での一部のアミノ酸の異常が多い<sup>3)</sup>．ホルモン産生に関するスクリーニング検査，MIBGシンチグラフィ，dynamic CT検査などが施行される．多発例が多く，一方を手術しても対側副腎での発生があるため，できる限り副腎部分切除を行い，副腎機能の温存を図る．稀に悪性化

をきたす。

## 6. 腎嚢胞・腎細胞癌

放射線被曝を最小限にするために、各診療科で協力して dynamic CT を行い、前述の褐色細胞腫や、腎嚢胞、腎細胞癌、後述の膵嚢胞、膵神経内分泌腫瘍の診断が行われる。造影 CT の早期相で嚢胞は特徴的な所見を、腫瘍は濃染像を示すことが多い。腎嚢胞は両側多発性に、早ければ思春期に生じ、通常は無症状である。遺伝性の cystic kidney disease では、さまざまに micro RNA dysregulation がかわることが知られているが、本症においては miR-92a が発症にかかわることが判明している<sup>12)</sup>。腎細胞癌 (clear cell type) は腎嚢胞内、または実質から発生する<sup>4)</sup>。VHL 病の腎細胞癌は 15 歳前後の発生と考えられ、この頃からスクリーニングを開始、腫瘍 (固形腫瘍および嚢胞内腫瘍) が確認された場合、径 2 cm になった段階で治療を行う。最近の外科治療としては、腎部分切除、腫瘍核出術 (小腫瘍の場合はラジオ波焼灼術も行われる) といった腎温存手術が、原則として行われる。

## 7. 膵嚢胞・漿液性嚢胞腺腫・膵神経内分泌腫瘍 (PNET)

VHL 病の膵病変は 87.4% に

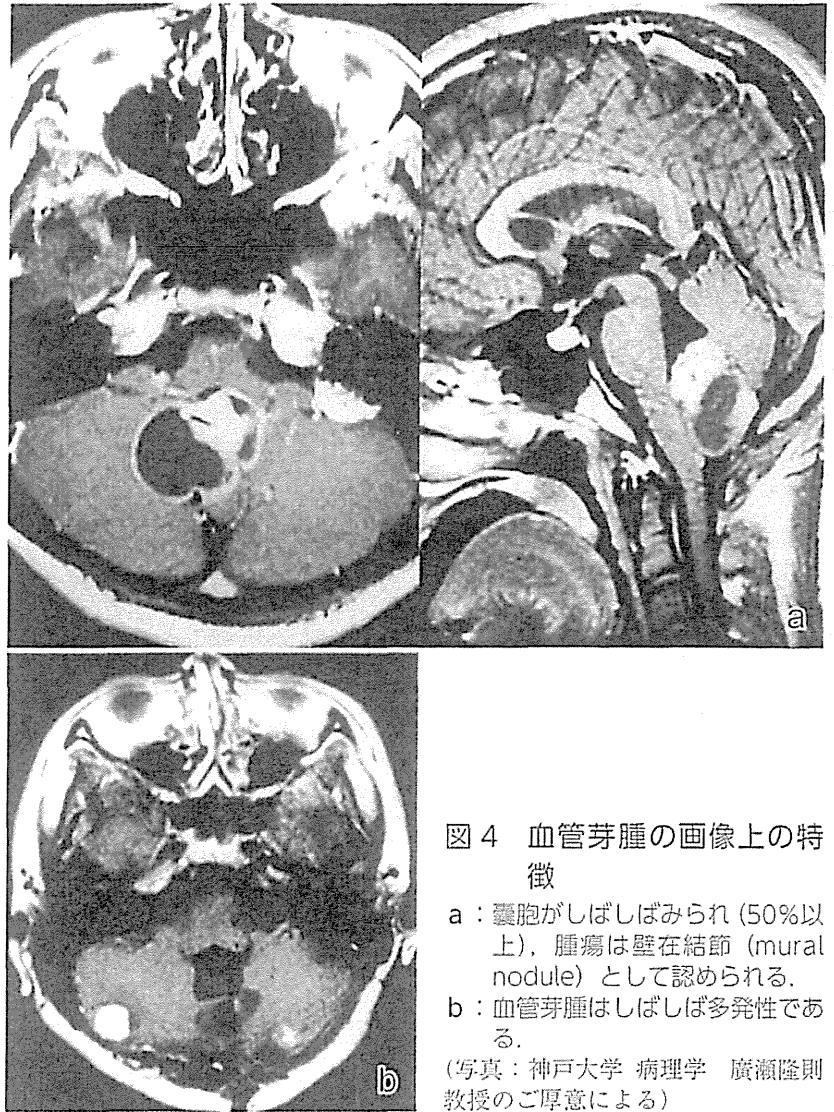


図4 血管芽腫の画像上の特徴

- a : 嚢胞がしばしばみられ (50%以上)、腫瘍は壁在結節 (mural nodule) として認められる。  
b : 血管芽腫はしばしば多発性である。

(写真：神戸大学 病理学 廣瀬隆則教授のご厚意による)

及ぶ<sup>13)</sup>。膵嚢胞は漿液性内容をもつ多発性の単房性嚢胞で、膵頭部にあるものがときに胆汁うっ滞を引き起こすが、ほとんどは無症候性である。またしばしば漿液性嚢胞腺腫を多発して生じるが、細胞質がグリコーゲンに富む上皮からなり、スポンジ様嚢胞の集簇として観察され、中心部に線維化・石灰化を呈するという特徴がある。多くは無症候性で、悪性化は稀であ

る。VHL 病に伴う PNET は、近年注目され、①ほとんどが非機能性で、②一般の非機能性 PNET と比し、(VHL 病では)若年から腹部のサーベイランス検査がなされるため、早期に発見されることが多い、③診断時に遠隔転移が認められる例が一般の非機能性 PNET より少ない、④腎癌など他の腫瘍合併例も少なくなく、ときに複数回の手術を要する (—PNET も多発・

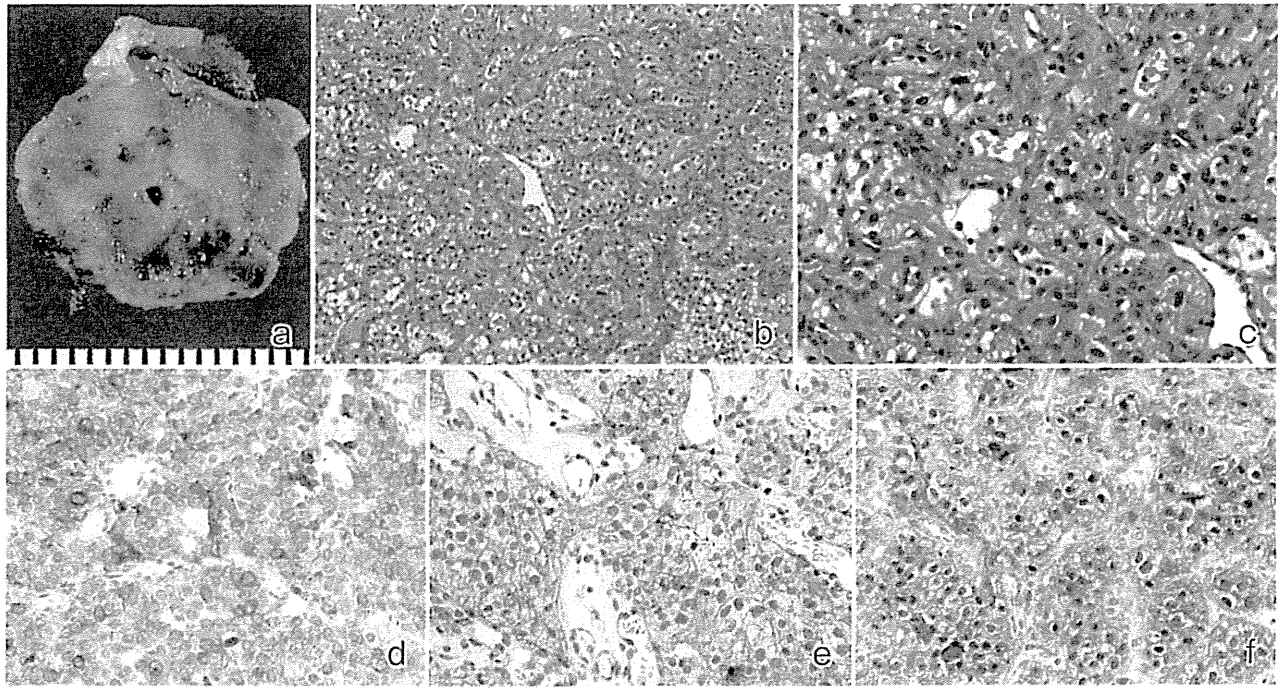


図5 血管芽腫の病理

a: マクロ所見, b, c: HE 染色像, d~f: 免疫組織染色像.

組織学的に豊富な血管網がみられ, 大小多数の, 一層の内皮細胞からなる毛細血管 (一部は鹿の角状にみられる) がみられるほか, 血管と血管の間に, 核は濃染されているが細胞質が透明に見える間質細胞 stromal cell の集簇が観察される (b, c). この症例では inhibin alfa (d), podoplanin (e), S-100 蛋白 (f) 染色で腫瘍細胞は陽性を示した.

(写真: 神戸大学 病理学 廣瀬隆則教授のご厚意による)

再発例がある), ⑤ PNET が死亡原因となる症例は PNET 合併例の 1.9% である, という特徴を有する<sup>14)</sup>. 最大腫瘍サイズ・腫瘍の増殖速度の 2 つの予後因子から治療指針が決定されるが, 手術は臓機能を可及的に温存する形 (腫瘍核出術など) でなされる. 進行性 PNET に対しては *m-TOR* 阻害薬が, PNET (一 carcinoma) に対しては CDDP・VP-16 の併用療法が行われる.

### 8. 精巣上体嚢腫・精巣上体乳頭状嚢胞腺腫

精巣上体嚢腫は多発性の嚢胞を形成し, 組織学的には拡張した精管として観察される. 思春期以降に発生, 無症候群で, と

きに両側性となるが, 不妊症の原因となることがあり, 嚢腫摘出術が行われる. 精巣上体乳頭状嚢胞腺腫は稀な腫瘍であるが, 38% は VHL 病に伴い, 組織学的に上皮成分の内腔に向かった乳頭状増殖が管腔を閉塞し, colloid 様内容物を容れた嚢腫を形成する<sup>15)</sup>. 胎生期 Wolff 管 (中腎管 mesonephric duct) に由来する精巣上体管から生じる. 腫瘍摘出術・精巣上体摘出が行われる.

### 9. 子宮広間膜乳頭状嚢胞腺腫

子宮広間膜は, 子宮・卵管・卵巢・子宮内索・Wolff 管の遺残物などを包み込む前後 2 葉の腹膜からなる構造である. この

うち特に, 胎生期には Wolff 管が走行した“場”である, 卵管間膜 (卵管に接する部分である) と, 卵巢間膜 (後面で卵巢に接する部分である) とから, 子宮広間膜乳頭状嚢胞腺腫が生じることが多い. VHL 病に生じる本症は, Wolff 管由来か Müller 管 (中腎傍管 paramesonephric duct) 由来かの鑑別が組織学的に難しいことがあるが, WHO 分類では, Wolffian and probable wolffian tumor とされており, さらに VHL 病と関連がある, と明記されている. 稀な腫瘍であるが VHL 病で多く, 開腹手術の際, 偶然発見される. 通常摘出術がなされる. 精巣上体に生じる乳