

図 5 : pseudoatrophic macule(PAM)

neurofibroma を有していて、ある時期から、異時性・多中心性に、硬い有痛性の結節が現れるようになり、そのいずれもが MPNST であった男性 NF1 患者を経験している。ただし MRI 上、腫瘍内部は均一で、nodular plexiform neurofibroma の一般的な MRI 所見と変わらなかった。この症例は、早期に MPNST を検出しえたことで長期生存が得られた症例ということであろうが、多くの患者は、部位も、悪性度（特異な遺伝子変異）も、腫瘍の径も、MRI 像（不均一性）の画像態度も、（患者には）benefit の乏しい状態となつてから、来院する。

NF1 関連 MPNST は non-NF1 での発症より若く発症し、男性で多く、nodular plexiform neurofibroma（たとえば diffuse neurofibroma の内部にあっても）から発生するものが多い。急速に増大する硬い腫瘍で、高度の疼痛を伴うようになっている。MRI、FDG-PET は有効であるが、小型のものは前

述のように MRI 上 nodular plexiform neurofibroma との鑑別が不可能であるし、FDG の集積濃度を定量的に評価する SUV が、良性でもしばしば高いことは、診断上の困難を与えている。また MPNST の治療として、放射線は用いられるが、一般に、NF1 患者に生じた腫瘍性病変に対する放射線照射は、さらに MPNST・乳癌・グリオーマ、などの腫瘍の発生を助長するという理由で、現在では、NF1 患者に対する放射線を用いた検査は、極力避ける方向にある。

MPNST に対する治療の原則は原発巣の根治的切除術で、この切除縁評価法は、切除縁と腫瘍反応層の距離で決められている。広範切除縁以上の切除縁で腫瘍切除を行うことが原則であるが（図 6）、これは腫瘍の大きさと発生部位によって規定され、予後が決定することを指す。四肢の場合、切断術がときに必要となるが、切断術施行により、長期生存が得られる症例がある（図 7）。

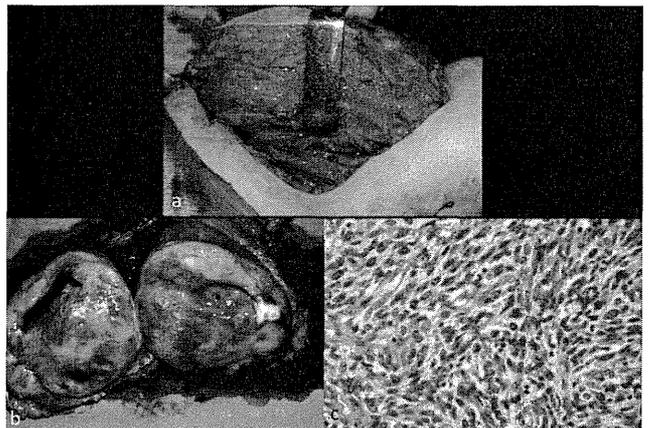


図 6 : 24 歳男性 NF1 患者の右大腿内側の MPNST ; 広範切除を行い得た症例である。更に CYVADIC/CYVADACT を行ったが局所再発をみ、大腿高位切断術を行った。以後 15 年間、再発・転移をみなかった。

5) diffuse neurofibroma の手術における様々な工夫⁴⁾

図 8 に一般的な diffuse neurofibroma の切除症例を 4 症例示す。どの症例も、diffuse neurofibroma が、異常な血管（血管収縮剤に

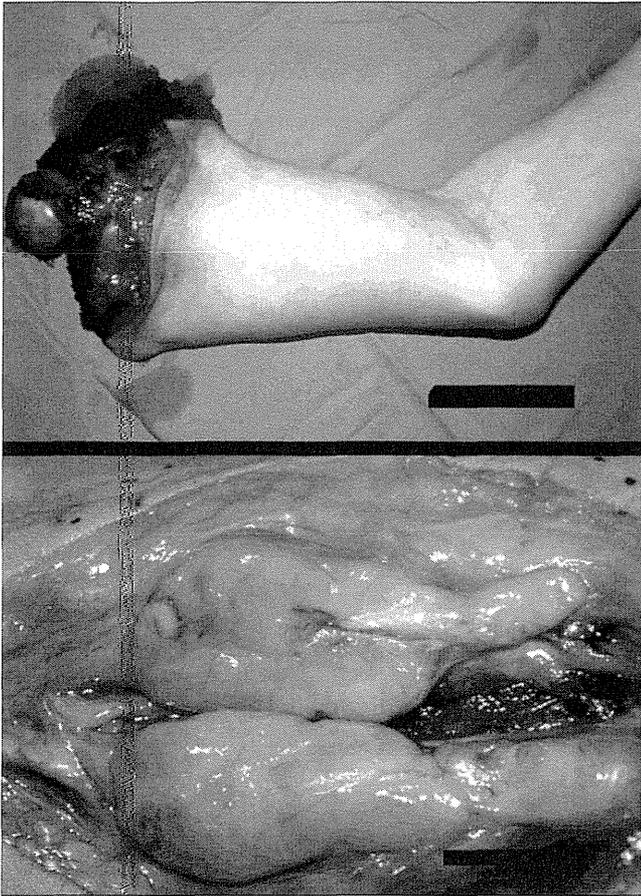


図7：71歳男性 NF1 患者に生じた上腕 MPNST に対する上腕切断術施行例；13年間生存。

対する反応の乏しい血管や、sinusoidal vasodilatation を伴うような、脆弱な静脈に類似した奇形血管）と、これらを取り巻く脆弱な結合織を内部に有することに基づく、治療上の困難さを与えた。またここでは省くが、diffuse neurofibroma がしばしば包含する nodular plexiform neurofibroma から、malignant transformation をきたすことがある。

一般的な出血対策を中心にまとめると、①術前の十分な画像診断、②低血圧麻酔（ときに）、③切除時の出血対策－電気メスや超音波凝固切開装置（ハーモニック）・vessel sealing system（リガシユア）の使用、④術中の完全な止血（なるべく術中、ボスミンなどによる止血は行わない。帰室後に、腫瘍内にだらだらとした腫瘍内出血を生じることがある－）、

⑤切除後可及的早期の pressure dressing、⑥包交を頻回にしないことの認識（1週間程度はこのまま）、⑦手術が、大きなものでは数回に亘る reduction surgery であることの認識、⑧手術で diffuse neurofibroma を取り残すことは構わないことの認識、とまとめることができる。



図8：diffuse neurofibroma の手術の実際例（それぞれ術前・術後を示す）。c は腫瘍内に多数の melanocyte が存在する diffuse pigmented neurofibroma であった。

6) diffuse neurofibroma に対する選択的動脈造影・塞栓術の工夫⁵⁾

図9から図11にかけて、施行例の典型を示す。この方法は、腫瘍内に供給される血流（一動脈の血流と venous return の血流）を減少することで、血流の乏しくなった腫瘍内で切り込むことを可能とし、切除を出血量少なく行うための方法である。術前に MRI を行い diffuse neurofibroma の存在様式をよく把握（図9）、選択的動脈造影（セルジンガー法）により腫瘍濃染部位をよく確認したのち、マイクロカテーテルを用い、ゼラチンスポンジ細片を注入する。塞栓前後で腫瘍部の濃染・hypervascularity が明らかに減っていることを確認し（図10a→b）、venous return も大きく減少していることを確認する（図10c→d）。筆者はこのような塞栓術の3~5日後に、手術を行っている（図11；全出血量は10cc以下であった。血管内にはスポンゼルに

よる塞栓が確認される)が、塞栓の操作の2~3時間後には、すでに腫瘍の体積は急激に減じていることが確認できる。この方法は四肢・体幹の diffuse neurofibroma で、腫瘍内血管の多くが静脈類似で sinusoidal vasodilatation の高度な奇形血管ではないような症例において、有効である。図12の diffuse neurofibroma のような、筋層内まで sinusoidal vasodilatation の高度な奇形血管が充満しているような症例では、本法も用いられない。



図9：15歳男性NF1のdiffuse neurofibroma—実際は硬毛で覆われている（剃毛後）。以前他院で皮切を受けた際、1500ccの出血があった

7) nodular plexiform neurofibroma における進歩⁶⁾

筆者は nodular plexiform neurofibroma について、多くの問題点を指摘してきた。ここでは一つの進歩について述べておきたい。子供に生じたものに関して、半数程度で、小さいうち集簇して存在する時間を有するよう

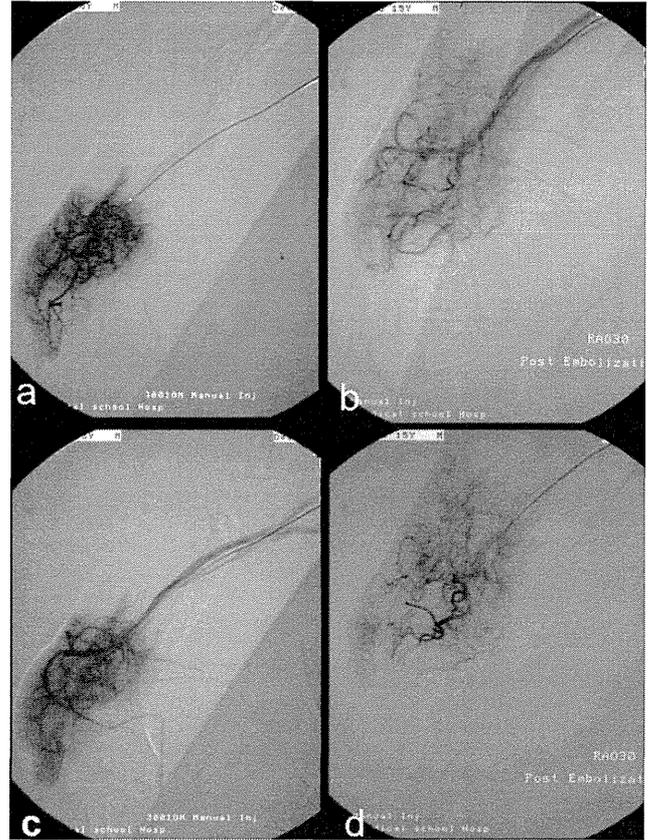


図10：塞栓術前後：a→b；上腕深動脈とその枝での血流低下を示す。
c→d；静脈還流の低下を示す。

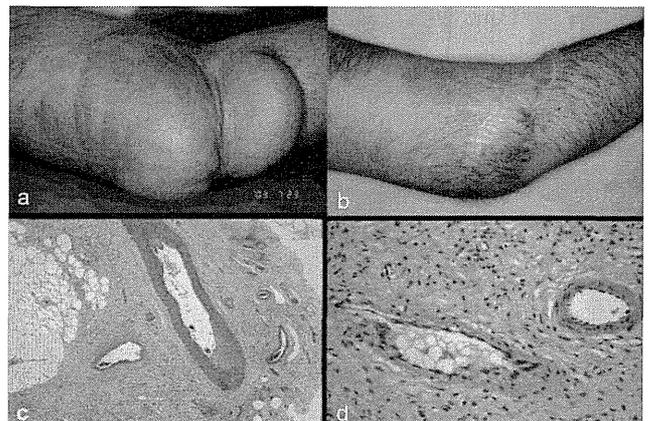


図11：図9症例の術後。出血量は10cc以下であった。スポンゼルによる塞栓がみられる。

なグループが存在し、このようなグループの児では、この時間のあいだに切除をしておくことが望ましい、というものである。そのように考えた理由は、多中心性・複発性にこのようなスジコ状に集簇する病変を有した児が、

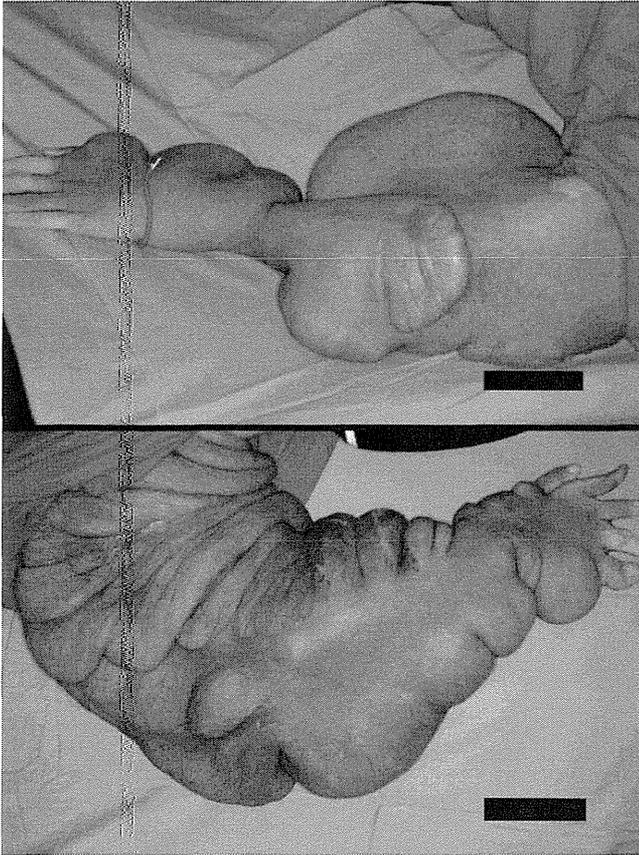


図 12 : 筋層内に sinudoidal vasodilatation が高度な血管が充満している NF1 症例。このような diffuse neurofibroma に対しては塞栓術は使用できない。

或る時、或る一部分を大きく切除したのち、塾通いなどの理由で別の集簇部位に対する対応がなされなかったあいだに、(そちら側の集簇部位の) 個々の腫瘍の増大と、深部への範囲の拡大を (やや複雑なかたちの進展を含んで) 来たしたことによる。小さいうちに切除しておいた方は、まったく再燃はみられなかった。図 13~15 に示す症例、図 16~17 に示す症例は、スジコ状に nodular plexiform neurofibroma が集簇していた NF1 の児で、いずれも児が小さいうちに切除しえた、典型的な 2 例である。いずれも diffuse neurofibroma 内にあり、圧痛の訴えがあった。集簇を一括に切除、diffuse neurofibroma と、内部に充満する nodular plexiform neurofibroma が、組織学的に確認できた。

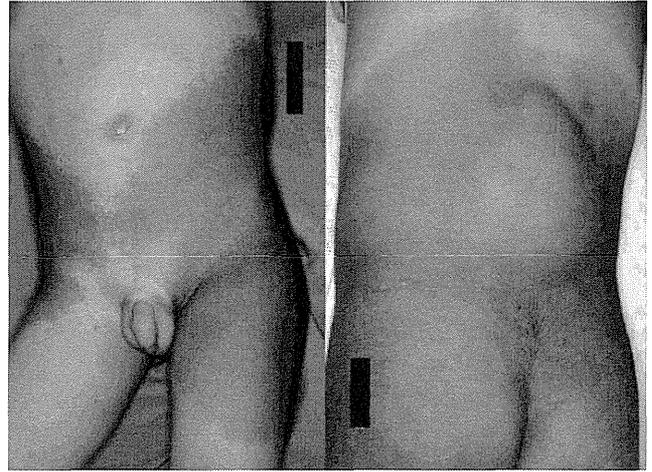


図 13 : 4 歳 5 ヶ月 NF1 男児。背部を覆う diffuse neurofibroma の中央に、3 歳頃から、スジコ状に集簇する nodular plexiform neurofibroma が触れるようになり漸次増大、隆起した。高度の圧痛を伴った。

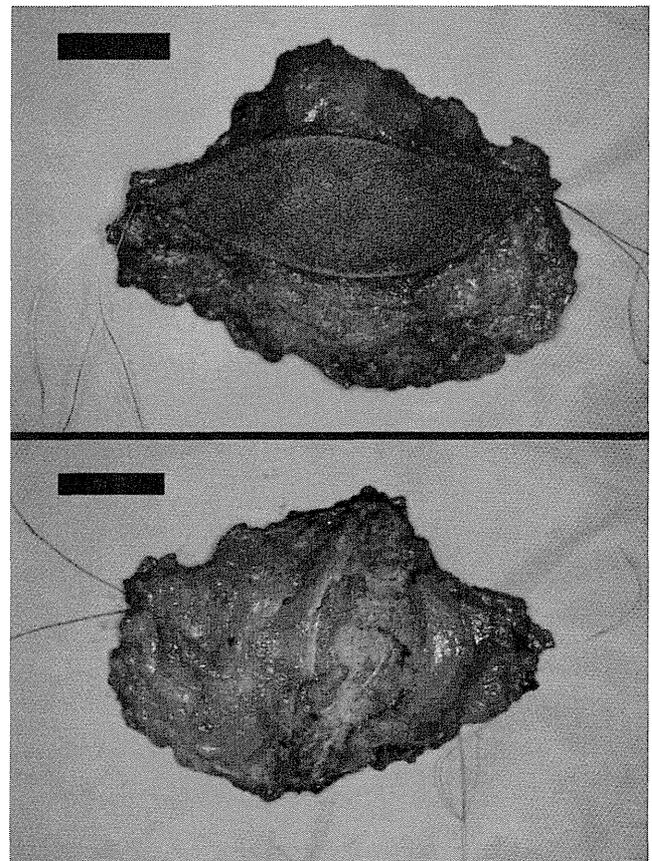


図 14 : 図 13 症例 ; 一括に切除。

8) nodular plexiform neurofibroma の持つ問題点⁷⁾

nodular plexiform neurofibroma には、多くの解決されていない問題点がある。

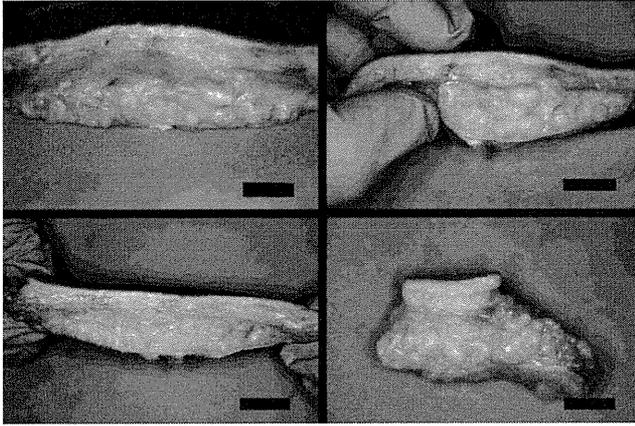


図 15 : 図 13・14 症例の切除標本の断面である。nodular plexiform neurofibroma がぎっしり充満しているのがわかる。

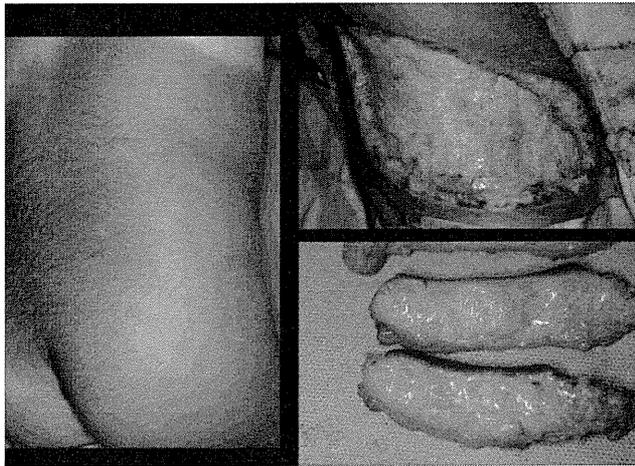


図 16 : 4 歳 5 か月、NF1 男児。2 歳 5 か月ころから右側腰部を中心に隆起。広範な diffuse neurofibroma と内部にスジコ状に集簇する nodular plexiform neurofibroma と診断。圧痛も高度となり、切除。断面とマクロ。

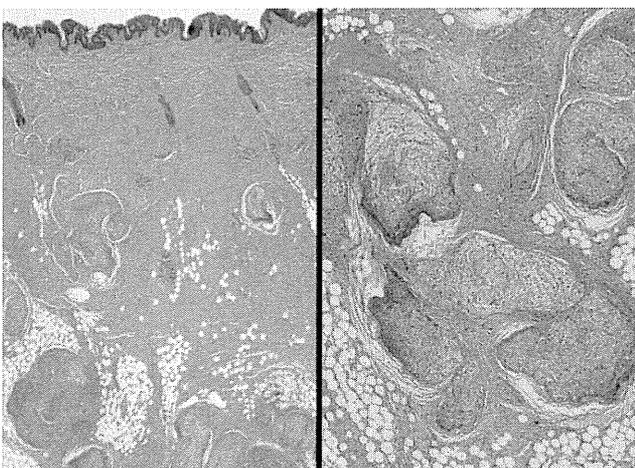


図 17 : 図 16 の組織学的所見 : diffuse neurofibroma と多数の nodular plexiform neurofibroma の集簇。

nodular plexiform neurofibroma は、①NF1 でも non-NF1 でも生じうる末梢神経の神経周膜内に生じる腫瘍で、②NF1 では、diffuse neurofibroma 内であっても、そうでなくとも生じうる。③異時性・多中心性に発生し、浅いところでも深いところでも生じる。経年的増加症例、また稀な、生涯を通じ増え続ける進行症例では、体表面全体や、体腔内を、充満するに至る (図 18・19 症例)。④しばしば圧痛を伴い、ときにそのコントロールが難しい。⑤MPNST の発生母地であることは最大の問題であるが、小型のものでは画像上、悪性変化を描出することがしばしば難しい。⑥intrafamilial phenotype variation は NF1 で

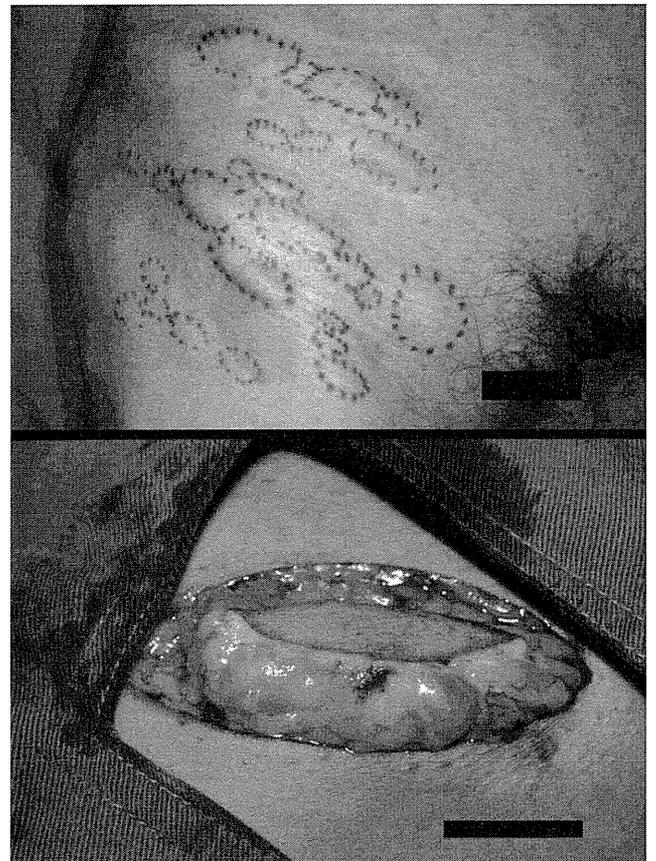


図 18 : NF1 の母親は cutaneous neurofibroma のみを生じた。この 17 歳男児には、cutaneous neurofibroma は認められず、体表面皮下・筋層内・体腔内を充満するように、無数の nodular plexiform neurofibroma が (diffuse neurofibroma を伴わず) 存在していた。

はしばしばみられるが、親に cutaneous neurofibroma のみが、子に nodular plexiform neurofibroma のみがみられる家族が、よく知られる。図 18・19 に示した男児はそのような NF1 の児でもあって、NF1 の母親には cutaneous neurofibroma のみが認められた。

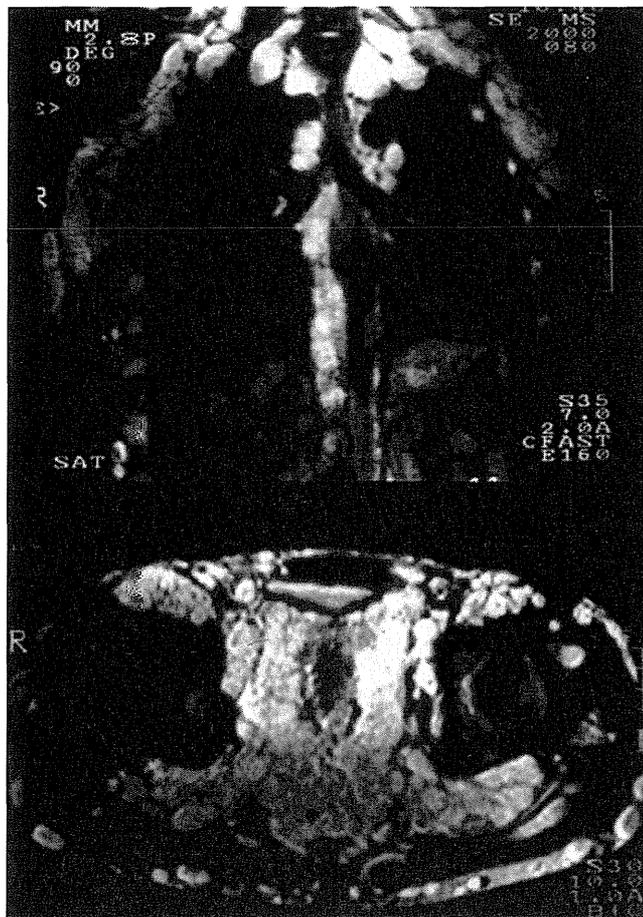


図 19：図 18 の男児：体腔内を nodular plexiform neurofibroma が充満していた。

C. 結論

筆者が 29 年間にわたり行ってきた NF1 の手術症例から、NF1 に関連する神経原性腫瘍への対応と問題点につき、簡潔にまとめた。神経原性腫瘍は、皮膚科領域では NF1 患者の予後・QOL に最も関与し、また最も患者が治療を希望する重要な対象である。cutaneous neurofibroma は、患者の希望により丹念に切除する。MPNST では、その前駆病変である

nodular plexiform neurofibroma からの進展を、可及的早期にみいだす画像学的、或いは生化学的マーカーが見い出されることを望む。有効な化学療法剤や分子標的薬が現れれば、advanced MPNST に対しても有用な、手術療法との combination も構築されるであろう。nodular plexiform neurofibroma は、その malignant transformation という性格も含め、多くの問題点を有する。子供のうち、スジコ状に、nodular plexiform neurofibroma が集簇した形態でしばらく経過する時間帯を有するグループがあり、これを早期に切除しておくことには大きな意義がある。diffuse neurofibroma には内部に存在する nodular plexiform neurofibroma からの malignant transformation のリスクと、大きな diffuse neurofibroma の持つ特異な血管・結合織に由来する止血の困難さが存在し、最後まで、大きな問題となる。切除において出血量を抑える種々の機器が開発され、術前の塞栓療法が可能なものにおいては、その併用も薦められる。全て、これらの神経原性腫瘍への対応は、各々の腫瘍が持つ biological behavior に基づいた対応である⁸⁾。さらに種々の工夫を積み重ねていくことで、現実的に、さらに有効な成果が得られるよう、努めていきたい。侵襲が少なく、NF1 診療のために真に有用な画像診断が探求されることも、必要だろう。

文献

- 1) 倉持 朗 神経線維腫症 1 型 (von Recklinghausen 病) 別冊日本臨牀. 新領域別症候群シリーズ No.29 神経症候群IV 785-796, 2014
- 2) 倉持 朗 神経線維腫症 1 型の神経原性腫瘍に対する対応 日本皮膚科学会雑誌 120, 2741-2768, 2010
- 3) 倉持 朗 Neurofibromatosis type1 (NF1) をめぐって—真の NF1-ology

の構築を目指して— 日本皮膚科学会雑誌 124, 2833-2840, 2014

- 4) 倉持 朗 神経線維腫症 1 型の瀰漫性神経線維腫に対する対応 日本レックリングハウゼン病学会雑誌 2, 27-39, 2011
- 5) 倉持 朗 神経線維腫症 1 の神経原性腫瘍に対する対応—瀰漫性蔓状神経線維腫に対する新たな工夫 医薬の門 47, 430-434, 2007
- 6) 倉持 朗 先天性血管拡張性大理石様皮斑、Klippel-Trenauney 症候群、Sturge-Weber 症候群、神経線維腫症 2 型、Schwannomatosis、McCune-Albright 症候群、母斑性基底細胞癌症候群、および神経線維腫症 1 型の結節状蔓状神経線維腫に対する対応補遺 日本皮膚科学会雑誌 121, 2768-2804, 2011
- 7) 倉持 朗 神経線維腫症 1 型の結節状蔓状神経線維腫に於ける問題点 日本レックリングハウゼン病学会雑誌 3, 46-55, 2012
- 8) 倉持 朗 神経線維腫症 1 型 / von Recklinghausen 病 臨床神経科学 33, 449-454, 2015

D. 健康危険情報

なし

E. 研究発表

1. 論文発表

- 倉持 朗 神経線維腫症 1 型 (Neurofibromatosis type1:NF1) /von Recklinghausen 病の臨床 平成 27 年度日本皮膚科学会研修講習会【中部支部】テキスト 日本皮膚科学会 1-10, 2015
- 倉持 朗 Clinical Findings 神経線維腫症 1 型 (NF1) 臨床画像 31 (増) 45-54, 2015
- 倉持 朗 皮膚科領域の家族性腫瘍—

Neurofibromatosis type1、およびその他の神経皮膚症候群を中心に— 日本臨牀 (家族性腫瘍学) 73(増 6) 510-533, 2015

- 倉持 朗 母斑症アップデート 日本小児皮膚科学会雑誌 34,79-100, 2015
- 倉持 朗 神経線維腫症 1 型/von Recklinghausen 病 臨床神経科学 33, 449-454, 2015
- 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— 日本レックリングハウゼン病学会雑誌 6, 21-29, 2015
- 倉持 朗 von Recklinghausen 病の neurofibroma と mast cell. Visual Dermatology 14, 80-89, 2015
- 倉持 朗 Neurofibromatosis type1(NF1)をめぐる—真の NF1-ology の構築を目指して—日本皮膚科学会雑誌 124、2833-2840, 2014
- 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) IV29, 785-796, 2014
- Kobayashi D, Hirayama M, Komohara Y, Mizuguchi S, Wilson Morihuji M, Ihn H, Takeya M, Kuramochi A, Araki N. Translationally controlled tumor protein is a novel biological target for neurofibromatosis type1-associated tumors. J Biol Chem 289, 26314-26326, 2014
- 倉持 朗 レックリングハウゼン病診療のための画像診断 日本レックリングハウゼン病学会雑誌 5, 36-49, 2014
- Maruoka R, Takenouchi T, Torii C, Shimizu A, Misu K, Higasa K, Matsuda F, Ota A, Tanito K, Kuramochi A, Arima Y, Otsuka F, Yoshida Y, Moriyama K, Niimura M, Saya H, Kosaki K. The use of next-generation sequencing in molecular diagnosis of neurofibromatosis type1; a validation study. Genet Test Mol Biomarkers. 18, 722-735, 2014

2. 学会発表

- 倉持 朗 Neurofibromatosis type1(NF1)に生じた nodular plexiform neurofibromas (nodular PNFs) の問題点 第 21 回日本家族性腫瘍学会 (さいたま市) 平成 27 年 5 月
- 倉持 朗 神経線維腫症 1 型(von Recklinghausen 病) の臨床 (信州地方会 ; 信州大学) 平成 27 年 7 月
- 倉持 朗 神経線維腫症 1 型 (von Recklinghausen 病) の臨床 (神戸 : 日本皮膚科学会中部支部企画教育講習会) 平成 27 年 10 月
- 倉持 朗 神経線維腫症 1 型の神経原性腫瘍に対する外科的対応 日本レックリングハウゼン病学会 シンポジウム (東京慶応大) 平成 27 年 11 月
- 倉持 朗 結節性硬化症にみられる皮膚病変とその対応 Saitama TSC Conference (さいたま市) 平成 27 年 12 月

F. 知的財産権の出願・登録状況 (特許取得・ 実用新案登録・その他)

なし

日本人レックリングハウゼン病患者のNF1遺伝子変異と臨床症状相関に関する研究——特にNF1遺伝子全欠失の症例について

研究分担者 太田有史 東京慈恵会医科大学皮膚科学講座准教授

研究要旨

我々の施設を受診したレックリングハウゼン病患者で協力をいただいた211名中164人の病因と考えられるNF1遺伝子変異が判明した。特に、NF1遺伝子全体を含む染色体17q11領域の大きな欠失を示した症例には、特徴的な臨床症状を持つ二つのグループが含まれていることが示唆された。そのひとつが、従来から報告の多いdysmorphicな顔貌、学習障害、心血管奇形、小児期の過成長や皮膚の神経線維腫が極めて多数生じる傾向があり、MPNSTが高頻度に生じるグループ。もうひとつがモザイクのグループである。モザイクでの発症のため生じる臨床症状は比較的軽い傾向がある。すなわち、NF1遺伝子の大きな欠失を示した患者の一部は予後が比較的良好であり、これは遺伝カウンセリング上、重要な点といえる。

小原明希 1、本田ひろみ 1、谷戸克己 1、中川秀己 1、新村真人 1、丸岡 亮 2、小崎健次郎 2、佐谷秀行 3

1. 東京慈恵会医科大学皮膚科学講座
2. 慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター
3. 慶應義塾大学医学部先端医学研究所遺伝子制御研究部門

A. 研究目的

日本人レックリングハウゼン病患者のNF1遺伝子変異と臨床症状相関について検討した。特に、NF1遺伝子全欠失を示した症例について症状の詳細を検討した。

B. 研究方法

丸岡らは、日本人レックリングハウゼン病患者を対象とした次世代シーケンサーと解析パネルを用いたNF1遺伝子変異検索を行い大きな欠失を含めると90%以上の高い効率で変異を同定できたことを報告した。(Maruoka R, et al. (2014) Genet Test Mol Biomarkers. Nov;18(11): 722-35.) 我々の施設を受診したレックリングハウゼン病患者で協力をいただいた211名中164人の病因と考えられるNF1遺伝子変異が判明した。この結果と臨床症状の相関について検討した。なお、倫理面への配慮として、遺伝子検査に先立って同意と説明を十分に行い、患者の個人情報匿名化したのち検査を施行している。

C. 研究結果

1. NF1 遺伝子変異解析

慈恵医大を受診した臨床的にレックリングハウゼン病と診断され、NF1 遺伝子変異解析に協力していただいた211人中164人(77,7%)の病因と考えられる結果は次のとおりである。変異の内訳は、frameshift 変異: 67人、nonsense 変異: 61人、splicing 変異: 19人、大きな欠失: 15人(内、全遺伝子欠失: 9人、数エクソン欠失: 6人)、missense 変異: 2人であった。

NF1 遺伝子変異の分布は、exon 別で、exon21 に変異を示した患者が最多で10人、exon5 と16が8人、exon12、28 と37が7人であった。

2. NF1 遺伝子全欠失を示した症例の臨床症状 症例1: 58歳、男

現病歴: 10歳代から皮膚の神経線維腫生じはじめ漸増。20歳代より強い痒みあり。発汗多い。
合併症: 10歳代より脊椎後側弯症。57歳のとき中脳水道狭窄による水頭症。前頭葉、視床に異常ないが両側海馬に高信号。58歳のとき下顎骨嚢胞。
現症: 全身におびただしい数の皮膚の神経線維腫。dysmorphic な顔貌。高身長: 180cm。
NF1 遺伝子変異検索: 全遺伝子欠失

症例2: 57歳、男

現病歴: 10歳代から皮膚の神経線維腫生じはじめ漸増。30歳代より背部、下肢の痛みあり。
合併症: 50歳代より脊椎後弯症。
現症: 全身におびただしい数の皮膚の神経線維腫。dysmorphic な顔貌。高身長: 170cm。
NF1 遺伝子変異検索: 全遺伝子欠失

症例3：48歳、男

現病歴：小児期から背部のびまん性神経線維腫や皮膚の神経線維腫生じはじめ漸増大。

合併症：10歳代より脊椎側弯症。C7/T1に脊髄腫瘍（神経線維腫）。45歳のとき小腸腸間膜捻転でイレウス。小腸全摘術を受けた。

現症：全身に多数の皮膚の神経線維腫。上背部に下垂するびまん性神経線維腫。高身長：170cm。

NF1 遺伝子変異検索：全遺伝子欠失

症例4：43歳、女

現病歴：30歳代から皮膚の神経線維腫生じはじめ漸増。

合併症：35歳のとき子宮筋腫。40歳より鉄欠乏性貧血。

現症：皮膚の神経線維腫は散在性にあり。腰部左側にまったく色素斑、神経線維腫の全く存在しない分節状の領域がある。

NF1 遺伝子変異検索：全遺伝子欠失

症例5：20歳、男

現病歴：小児期からしみは多発していたが、10代になっても腫瘍発生は少なかった。

合併症：19歳のとき大網ヘルニアで手術。

現症：カフェオレ斑など色素性病変の多発はあるが、神経線維腫はほとんどない。高身長：185cm。

NF1 遺伝子変異検索：全遺伝子欠失

NF1 遺伝子変異検索で全遺伝子欠失をきたした5症例は、臨床症状から二つのグループが含まれていることが示唆された。そのひとつが、dysmorphic な顔貌、比較的高身長（日本人レックリングハウゼン病患者の平均身長と比較して）や神経線維腫が多数生じているグループ（症例1、2、3）。もうひとつがモザイクのグループである（症例4、5）。Post-zygotic mosaic での発症のため生じる臨床症状は比較的軽い傾向がある。なお、症例5は、全身型モザイク（胎生早期にNF1 遺伝子変異を生じたモザイク）と考えられる。

D. 考察

NF1 遺伝子変異と臨床症状相関については、明らかな関連がないとされる。しかし、3つの例外が存在する。そのひとつは、NF1 遺伝子全体を含み隣接するいくつかの遺伝子を包括した染色体17q11 領域の大きな欠失である。NF1 遺伝子の大きな欠失は type-1、type-2、type-3、atypical の4つのタイプが知られており、たとえば type-1 は70%から80%を占め、そのサイズは1.4Mb でありの14個の遺伝子を含む。この大きな欠失は、報告されているNF1 遺伝子変異のうち約5%を占め、特徴的な共通した臨床症状を示すと言われている。すなわち、dysmorphic な顔貌、学習障害、心血管奇形、小児期の過成長を合併しやすい傾向がある。また、皮膚の神経線維腫が比較的早い年齢で生じ、また極めて多数生じる。そして、MPNST

が高頻度（16%から26%）に生じる。もうひとつの例外は、NF1 遺伝子 exon17 における3bp の inframe 欠失(c.2970-2972 delAAT)である。この変異を生じた患者は、皮膚の神経線維腫をまったく生じない。3つ目の例外は、NF1 遺伝子 p. Arg1809 に生じる5種類の missense 変異である。この変異を生じた患者は、カフェオレ斑などの色素性病変はあるが、神経線維腫を生じない。25%の患者は、Noonan 症候群類似の臨床症状を示す。また、50%以上で発達遅延や学習障害をもつ。

NF1 遺伝子の大きな欠失は、germline だけでなく post-zygotic にも生じると言われている。NF1 モザイクのNF1 遺伝子変異の報告は、NF1 遺伝子を含んだ大きな欠失を示したものが大部分を占めるが、これは大きな欠失が FISH により検出し易いためとされている。Messiaen らによれば、モザイク症例は大きな欠失の中で約10%、総NF1 患者に対する割合は0.4%に過ぎない。しかし、モザイク症例は一般に症状が軽いため、遺伝カウンセリング上は重要なポイントとなる。モザイク症例は、先に述べた4つのタイプのうち type-2 の場合が最も高い（70%）。これまで報告された大きな欠失を示すモザイク症例は、臨床的には軽症ではあるが、そのほとんどが全身型モザイクであり、germline にNF1 遺伝子変異をもつ full-blown のNF1 症例との区別は難しい。一方、大きな欠失をもつ分節型モザイクの報告は少ないがすべて atypical である。

今回報告した二つのグループ（5症例）は、上に記載した大きな欠失を示し特徴的な臨床症状をもつNF1 遺伝子変異と臨床症状相関がある症例と予想されるが、正確な breakpoint の決定はなされていない。

E. 結論

NF1 遺伝子全欠失を示した症例の Genotype-Phenotype correlation に関する検討をおこなった。NF1 遺伝子全欠失を示した場合、その症例がモザイクか否かの判断は、遺伝カウンセリング上重要であると考えられる。

G. 研究発表

1. 論文発表なし。
2. 学会発表なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得、実用新案登録なし。

DPCデータベースを用いた神経線維腫症の疫学研究に関する研究

研究分担者 筑田 博隆

東京大学大学院医学系研究科 感覚・運動機能医学講座整形外科 准教授

研究要旨

神経線維腫症患者では、脊髄腫瘍や側弯症などの脊椎疾患の合併がみられ、しばしば手術治療を要する。ガイドラインでも脊椎手術を要する患者は重症例として分類されている。本研究では、脊椎手術を受けた神経線維腫症患者の実態を明らかにするため、DPCの大規模データを用いた。2010年7月から2013年3月までに全国約1000病院でおこなわれた全脊椎手術脊椎手術を受けた192,573名のうち、神経線維腫症患者は、1,113名（0.58%）だった。

A. 研究目的

神経線維腫症患者では、脊髄腫瘍や側弯症などの脊椎疾患の合併がみられ、しばしば手術治療を要する。ガイドラインでも脊椎手術を要する患者は重症例として分類されている。本研究の目的は、DPCの大規模データを用いて脊椎手術を受けた神経線維腫症患者の実態を明らかにすることである。

B. 研究方法

2010年7月から2013年3月までに全国約1000病院でおこなわれた全脊椎手術19万件のDPCデータを、抽出する。ICD10コードで、神経線維腫症患者を同定する（Q850）。特に神経線維腫症との合併が問題となる脊髄腫瘍切除、側弯症手術について、症例数、患者年齢、性別、合併症の頻度等を調査する。

（倫理面への配慮）

データベースを用いた研究であるため、個人情報 は特定されない。

C. 研究結果

調査期間中に脊椎手術を受けた患者はのべ192,573名であった。このうち神経線維腫症（Q850）の診断名をもつものは、1,113名だった。このうち脊髄腫瘍切除（K1911, K1912）は105名、側弯症手術は24名だった。脊髄腫瘍切除を受けた105名のうち、在院死亡1名、麻痺の悪化は4名にみられた。

D. 考察

脊髄手術を受けた患者のうち、神経線維腫症患者は、約0.58%であった。

E. 結論

DPCデータベースを用いることで、稀少な神経線維腫症の脊椎手術症例についても解析が可能であることがわかった。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表
該当なし。
2. 学会発表
該当なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得
該当なし。
2. 実用新案登録
該当なし。
3. その他
該当なし。

カフェオレ斑のレーザー治療：エビデンスと課題

研究分担者 古村 南夫 福岡歯科大学総合医学講座皮膚科学分野 教授

研究要旨

カフェオレ斑は NF1 の患者だけでなく正常人の 10-20% に認められ、悪性化しないため治療は特に要しないことが多い。しかし、NF1 のカフェオレ斑は大型で多発することがあり、目立つ部分に色素斑が生じて整容的に問題となる場合には、色々な機器によるレーザー治療が行われるが、いずれも反応性が低く効果は一定していない。また、治療後約 1 年間は効果が認められるが、その後日光暴露などをきっかけに再発することが多い点等の解決すべき問題も残されている。Q スイッチレーザーによるカフェオレ斑の治療の有用性に関するエビデンスとエビデンスレベルの確認、および新しい治療法について文献や専門家からの情報をもとに検討した。ランダム化比較試験（RCT）は Pubmed などで検索できた範囲では 2 件で、前後比較試験で 10 例以上のものが 4 件あった。本年報告された RCT では低出力 Q スイッチ Nd:YAG レーザー治療が試みられ、顔面や頸部の比較的小型の色素斑に対して 2 週間間隔で繰り返し 6 回照射されているが有効率が比較的高く、しかも痛みや副作用が少なく回復日数が比較的短いことに加えて 6 カ月間の経過観察ではあるものの、繰り返し治療で再発率も低く抑えられ、Q スイッチ 532 nm Nd:YAG レーザーによる従来の治療よりも高い有用性が示された。日本では低出力 Q スイッチ Nd:YAG レーザーはレーザートニングとして肝斑治療での有用性が議論されている施術方法である。Q スイッチレーザーのうち Nd:YAG レーザーのみが保険適応外となり、基幹病院皮膚科の設置数や治療実績は少ないが、皮膚科・美容皮膚科、形成外科などのクリニックではルビーレーザーの 2 倍以上の年間販売台数があり、しかも比較的簡単に繰り返し施術できる特性から治療実数は最も多いと考えられる。今後は、病理組織学的検討を含めた肝斑との比較や、長期経過観察時の有用性などの検討が考えられる。

A. 研究目的

カフェオレ斑 (café-au-lait macule, CALM) は神経線維腫症 1 型 (neurofibromatosis type1, NF1) の主症候である。NF1 の診断基準では、思春期以前に直径 5 mm 以上あるいは、思春期以降に 15mm 以上のカフェオレ斑が 6 個以上認められれば NF1 が疑われる。

1~2 個のカフェオレ斑は健常人でも生下

時よりみられることがあり、人種によって異なるが、米国では白人の 0.3%、中国人の 0.4%、ヒスパニック系の 3%、アフリカ系の 18% 程度でみられ、3 個以上でも 1% にみられるとされ、学童期に遺伝子変異のないものはそのうち 0.3% ほどとされている。

東洋人では、新生児期に褐色で一様な色調の色素斑が 1~数個みられた場合、早発型の

扁平母斑 (nevus spilus) と診断され、このような扁平母斑と NF1 のカフェオレ斑は発症機序が異なるという意見もある。また、東洋人では、発生頻度は比較的低いものの、褐色調が強い場合があり、見た目の問題から子供の治療を希望する保護者が多い。

NF1 の診断基準では、カフェオレ斑以外に skin fold freckling あるいは小レックリングハウゼン斑とよばれる間擦部に多発する点状色素斑、および 2 個以上の皮膚の神経線維腫あるいは plexiform neurofibroma が確定診断のため皮膚症状として挙げられている。

実際の臨床現場では、皮膚科医にコンサルトされる NF1 患者は多くが新生児や乳幼児でカフェオレ斑は出生時に確認済みで、しかも合併頻度が 95% と高く診断根拠の一つであり最早期皮膚症状として重要である。Skin fold freckling あるいは小レックリングハウゼン斑も 3~5 歳の比較的早期にみられるが、頻度は約 70% とやや低く、一方、主症候である皮膚の神経線維腫は合併頻度が 95% と高いが小児期にはみられず、思春期の 15 歳前後に遅れて出現する。

このように、生下時から 2 歳頃までに多発するカフェオレ斑は初発症状として NF1 の受診の端緒になるため、確定診断や、他臓器病変の精査、経過観察の計画立案にも重要である。このようなカフェオレ斑を含めた診療プロセスを重要臨床課題 (key clinical issues) として診断アルゴリズムの中で如何に位置付けるかが問題になる。昨年度の検討では、小児のレーザー治療では、家族の理解度を高めた信頼関係に基づく治療や、多発性カフェオレ斑で NF1 診断後は 2 歳以降もカフェオレ斑、雀卵斑様色素斑、びまん性褐色斑やびまん性神経線維腫出現など色素斑についての長期経過観察をガイドラインで配慮する必要性が考えられた。

整容目的以外にはカフェオレ斑の治療による除去の必要は通常ない。しかも、レーザー治療は有用性に限界があり、最適な治療選択としてレーザーを選んでも患者アウトカムへの改善には直接つながらないことが多い。しかし、技術進歩により今後、アウトカムの大きな改善が見込まれる可能性があり、診療

ガイドライン作成に向けた、治療アウトカムのエビデンス収集を本年度行った。また、治療技術の進歩や利用状況によってアウトカムが変わることがしばしば認められ、国内における治療用レーザー機器の使用状況を調査し、どのようなレーザーがカフェオレ斑治療や国内の実地診療現場で多く用いられているかを明らかにし、海外との違いやその理由、現在の問題点、今後の展開について考察した。

B. 研究方法

1) 系統的レビュー (カフェオレ斑の治療に用いられるレーザーの有用性について) 平成 27 年 11 月 20 日の時点で、動物を除外し English, human に関連した論文で制限をかけて、① ((randomized controlled trial [Publication Type] OR controlled clinical trial [Publication Type]) AND "café au lait spot" [MeSH Terms] AND "phototherapy" [MeSH Terms] NOT ("animals" [MeSH Terms] NOT "humans" [MeSH Terms])) AND "english" [Language]) OR ((randomized controlled trial [Publication Type] OR controlled clinical trial [Publication Type]) AND "café au lait spot" [MeSH Terms] AND ("laser therapy, low-level" [MeSH Terms] OR "laser therapy" [MeSH Terms]) NOT ("animals" [MeSH Terms] NOT "humans" [MeSH Terms])) AND "english" [Language]) の条件で文献検索した。

抽出された論文を文献として渉猟し内容を読み合わせて、エビデンスレベルなどについて検討した。

2) 国内で販売されている色素病変治療用の高出力レーザー機器の販売台数調査と設置台数の推移の検討

国内で入手可能な年次推移統計をもとにした販売台数の資料について検討した。医療機器の販売統計専門の調査会社ではないため、販売会社ごとの機種やその分類などについて不明な実態と異なる点が多々あり、明らかに統計上の不備が考えられるものについては、国内のレーザー機器製造・販売メーカーや海外メーカーの国内販売拠点および国内代理店などから、販売および設置状況に関する公開可能な情報を各社ごとあるいは設置機器の種

類別にまとめて提供してもらった。

C. 研究結果

検索式①を用いてランダム化比較試験 (RCT) 結果の報告論文を Pubmed 上で検索したが、検索し得る過去 30 年間でも非常に少なく 2 件が検出されたのみであった。論文内容について、複数の学内皮膚科専門医による読み合わせで検討した結果、治療効果のエビデンスとしての参考論文として表 1 の 8 件の論文が選択された。そのうち、前後比較試験で 10 例以上のものが 4 件あった。これらの 8 件の内訳は、Q スイッチ Nd:YAG レーザーを用いていた報告が 5 件、Q スイッチルビーレーザーを用いた報告が 3 件、Q スイッチアレックスが 1 件、パルスダイレーザーが 1 件であった。試験に組み入れられた症例数は順に 56, 45, 28, 30 例であった。報告数と症例数のいずれも、Nd:YAG レーザーが最も多かった (表 1)。

最近 5 年間で唯一の RCT は、2015 年 6 月に報告されたもので、低出力 Q スイッチ Nd:YAG レーザー治療 (本邦における肝斑のレーザー トーニング治療にほぼ相当する治療プロトコル) にて施術され、以下の結果が報告されていた。

顔面や頸部の比較的小型の色素斑に対して 2 週間間隔で繰り返し 6 回照射されたが有効率が比較的高く、しかも痛みや副作用が少なく、回復日数が比較的短いことに加えて、6 か月間の経過観察ではあるものの、繰り返し治療で再発率も低く抑えられ、Q スイッチ KTP レーザーによる従来の治療よりも高い有用性が示された。具体的には、32 名の患者の、39 個のカフェオレ斑のうち、74.4% (29 個) で 50% 以上の臨床的改善効果が得られた。

日本国内では Q スイッチルビーレーザーのみが扁平母斑に保険適用となっており、カフェオレ斑の治療も以前は、Q スイッチルビーレーザーを用いることが多かった。しかし、治療回数の上限が 2 回に制限されていることや、日本以外の海外ではルビーレーザーは最近 10 年間新しい機種が販売されていないこと。国内では基幹病院に設置されていることが多く、それ以外の皮膚科や形成外科クリニ

ックの設置台数は近年アレックスや Nd:YAG レーザーが上回っていることなどが知られている。そこで、国内における色素斑治療用の高出力レーザー出荷販売台数と、その内訳について調査した。

矢野経済「機能別 ME 機器市場の中期予想とメーカーシェア (治療機器編)」を基に、聞き取り調査などで集計した結果では、最近数年間 Q スイッチルビーレーザーは年間 110 台程度の一定数にて販売数が推移している。耐用年数は一般的な使用条件では 10-15 年程度であり、過去 10 年間の機種ごとの販売台数の合計及び機種ごとの販売数の推移を調べれば、国内の設置台数と機種別の年次推移が推測できるとされる。また販売各社で設置先の医療機関の種別に差異がみられるためその点も検討する際に考慮した。

その結果、Q スイッチルビーに続いて Q アレックスレーザーが皮膚科のレーザー治療に保険適用されたことに伴い、1990 年代後半から始まった第一世代の設置機器が、2000 年代前半から漸次更新時期を迎えたため、大学病院や基幹病院に設置された保険診療用レーザー機器はほぼ飽和状態にあると考えられ、過去 7-8 年間の Q スイッチルビー販売台数はほとんど変化が無く、販売会社によるとそのほとんどが買い替え需要と考えられる。また、国内の Q スイッチアレックスの販売台数は数台~10 台程度である。

対照的に、Q スイッチ Nd:YAG レーザーは 10 年前の年間販売数が 100 台前後であったが、徐々に増加し 2015 年には年間約 250 台と約 2.5 倍に増加しており (図 1)、全てが保険適用外の治療に用いる目的で、近年の美容皮膚科などでの自由診療開始に伴って導入された新規設置がほとんどを占めていると考えられた。

D. 考察

近年のレーザー・光治療機器の進歩と普及に伴って、国内では皮膚科や形成外科、美容皮膚科、美容外科をはじめ様々な診療科において、皮膚の色素斑治療が行われるようになり、特に保険適用外治療に用いられる治療機器の設置台数は年々増加していることがわか

った。併用療法も行われるようになり、複数の異なった治療機器を備える施設も多くなっている。これは、米国を中心とする世界的な流れに沿ったものであり、米国形成外科学会により毎年発表される ASPS National Clearinghouse of Plastic Surgery Procedural Statistics という臨床統計によれば、2014 年は 2000 年に比較して、色素斑治療を含むスキンリサーフェシング全体で 218% の増加であり、年換算で毎年 3 – 7 % 増加している現状にあるとする結果が得られており、日本でも統計はないがほぼ同様の変化を辿っていると考えられた。

規制当局による新しい治療機器承認時の有用性評価も 2014 年には薬事法が新たに薬機法になり、医療機器などの安全対策強化と、医療機器の特性をふまえた規制への対応に伴って、約 10 年前から医療機器の承認審査を一元的に管理するようになった整備独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）などが中心になり管理体制が整備されつつある。

承認にあたっては、基本的にはヒトにおける有効性と安全性を評価するため、臨床評価は必須であるが、自己認証主体の欧州から概念として広まった広義の臨床評価の参考にされる項目として、文献評価、使用実績、不具合報告、マーケティング、および承認時臨床試験が挙げられる。

機器による介入治療は、誰に、どの時点で、どのように使用すると、何と比べて、どのように臨床転帰が改善するか、どのような指標で評価できるか、リスクはベネフィットに比べて小さいかなどが論点となる。しかし、治療方法や機器毎の評価は難しい問題である。

（PMDA の方 眞美氏の講演）

臨床評価の参考の文献評価は、過去 10 年間は海外でかなり積極的に進められており、様々な皮膚疾患に対するレーザー・光治療のランダム化比較試験（RCT）の結果を報告した論文は全体的に増加傾向で、ざ瘡やざ瘡瘢痕、皮膚の光老化治療は、文献評価のみでのエビデンスレベルは年々高いものになっている。ざ瘡やざ瘡瘢痕に加え、美容皮膚科関連では、肝斑やしわなどに対する効果を、左右比較試験や治療群別で定量化して 10 例以上の症例

数の研究結果は欧米や韓国から数多く報告されている。

しかし、診療ガイドラインなどで定義される推奨は、研究方法と論文数によって決定されるエビデンスレベルと、勧告の強さであるグレードで総合的に決定され、薬物治療との比較試験などが少ないことが問題である。

また、カフェオレ斑はざ瘡のように寛解増悪を繰り返す、自然経過で軽快するものではないが、色調は成長や加齢、紫外線などの外的要因によっても大きく変化し、肝斑の様に左右対称に存在しないため RCT 施行は難しい。

カフェオレ斑は米国で生下時に少なくとも 1 個存在する頻度は前述したように、黒人に多いが治療は一般的に必要なない為、美白外用剤などを用いたカフェオレ斑治療の RCT も検索した限りでは検出できなかった。

E. 結論

Q スイッチレーザーによるカフェオレ斑の治療の有用性に関するエビデンスとエビデンスレベルの確認、および新しい治療法について文献や専門家からの情報をもとに検討し、エビデンスレベルと推奨グレードの決定について考察した。

今後は、病理組織学的検討を含めた肝斑との治療前後の比較や、長期経過観察時の有用性などの検討が考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表（平成 27 年度）

1. 論文発表

1) 古村南夫. 皮膚科領域における見た目のアンチエイジング – レーザー・光治療機器による最新の治療, 久留米医学会雑誌 78:59-65, 2015

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

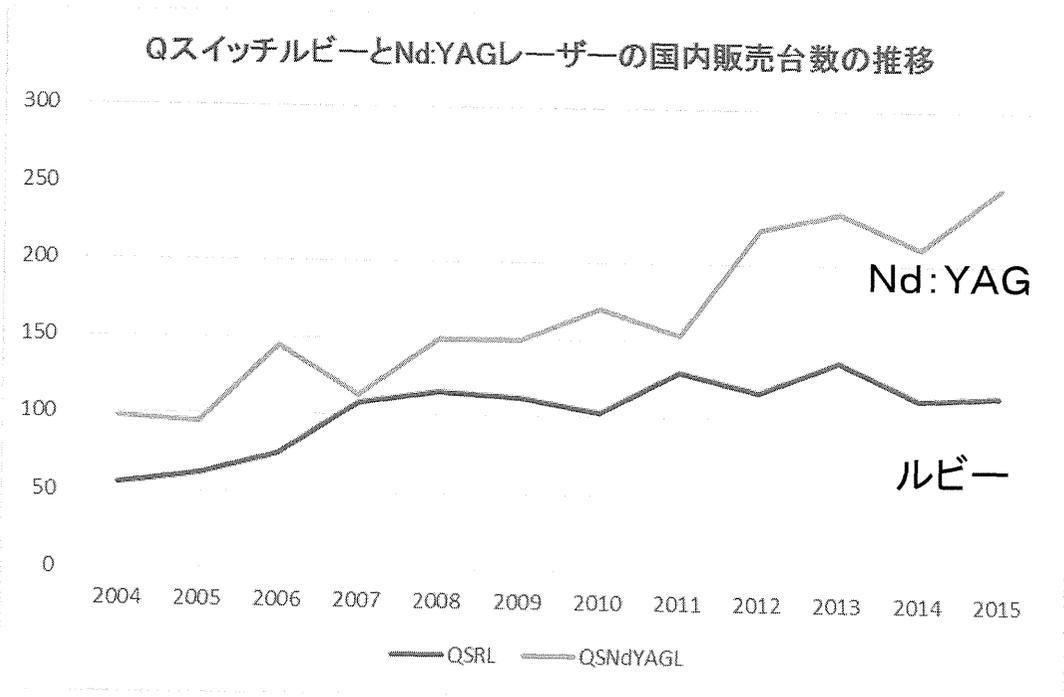
表1

カフェオレ斑のレーザー治療のエビデンス 論文リスト

Reference	Type of study	Laser	Treatment settings	Treatments, n	Treatment Intervals	Observation period	Patients, n	Skin phototype	Location	Results	Adverse events	Comments
Alster 1995	Controlled before-and-after trial	PDL	510 nm, 2.0–4.0 J/cm ²	Average 8.4	6–8 weeks	up to 1 year after treatment	30 (34CALMs I, II)		Face 20, neck 2, trunk 7, EXT 5	100% of patients had complete elimination of CALMs	Transient hyperpigmentation	No lesional recurrence were observed 1 yr following the final treatment
Kilmer et al. 1994	RCT	QS Nd:YAG	532 nm, 2-mm spot, 10 ns, 2–5 J/cm ²	1	NA	1 and 3 months after treatment	7	Not listed	Not listed	At lower fluences, 57% of patients had 0–25% improvement of CALMs, and 14% had >75% improvement	Mild, transient erythema, hypo-/hyper pigmentation and textural changes (~1 month). Purpura, pinpoint bleeding.	A few cases responded only minimally at the highest fluence
Suh et al. 2001	Controlled before-and-after trial	QS Nd:YAG	532 nm, 3-mm spot, 5–7-ns pulse, 1.1–4.4 J/cm ²	Average 2.4	3 months	3 months after treatment	5	III, IV	Not listed	20% of patients had 76–100% improvement of CALMs 80% of patients had 0–25% improvement	Post-inflammatory hyperpigmentation in every patient	Little response
Tse et al. 1994	Controlled before-and-after trial	QSRL	QSRL: 694 nm, 5-mm beam, 28-ns pulse, average 9.6 J/cm ² (CALM) and 9.0 J/cm ² (nevus spilus)	1	NA	4 weeks after treatment	5 CALMs, 1 nevus spilus	Not listed	Not listed	QSRL: mean clearance 51% (CALM) and 60% (nevus spilus)	No scar. Pain during treatments	Both lasers were equally effective
		QS Nd:YAG	QS Nd:YAG: 532 nm, 3-mm beam, 10- to 20-ns pulse, average 2.8 J/cm ² (CALM) and 2.0 J/cm ² (nevus spilus)					Not listed	Not listed	QS Nd:YAG: mean clearance 30% (CALM) and 60% (nevus spilus)	No scar. Post treatment pain.	
Grevelink et al. 1997	Controlled before-and-after trial	QSRL + QS Nd:YAG	QSRL: 694 nm, 4- to 6.5-mm spot, 5–10 J/cm ² QS Nd:YAG: (4 patients) 532 nm: 3-mm spot, 3.4–5.7 J/cm ² , 1,064 nm: 3-mm spot, 7.8 J/cm ²	1-5	2 months	2 months after treatment (2-3 year follow-up period for some patients)	6	Not listed	Face 2 Trunk 3 EXT 1	100% of patients had 90–100% improvement of nevus spilus	Partial hyperpigmentation, hypopigmentation and slight recurrence in one case	QSRL > QS Nd:YAG
Chan HH, Kono T, 2004	Preliminary data	QSRL, NMRL	QSRL, NMRL	1	NA	3 months after treatment	33	Not listed	Not listed	42.4% of recurrence when NMRL was used, as compared to 81.8% recurrence in those who were treated with QS Ruby laser		There was a lower risk of recurrence when the NMRL was used
Kagami et al. 2007	Retrospective right-left comparison study	QSAL	755 nm, 4-mm spot, 50-ns pulse, 4–5 J/cm ²	≥1	≥3 months	3 months after treatment	28	III, IV	Face 18, except face 10	7.1% of patients had 96–100% clearance of nevus spilus and CALMs 25.0% of patients had 51–75% clearance spilus and CALMs 14.3% of patients had 26–50% clearance spilus and CALMs 46.4% of patients had 0–25% clearance spilus and CALMs	Laser resistant repigmentation appeared after 1 year of age, was treated after 5 years of age, was located on the face, was oval with a smooth border, and the patient was male	Therapeutic outcomes did not correlate with the number of treatments. QSAL was less effective because of significant recurrences.
Kim HR et al. 2015	RCT	QS Nd:YAG (low fluence 1064-nm vs conventional 532-nm)	1064 nm, 7-mm spot, 2.6 to 3.0 J/cm ² , 10 Hz, 3 pass	6	2 weeks	12 weeks after treatment	32	Not listed	Face 18, Neck 6, Arm 6, Leg 9	74.4% of the lesions showed a clinical response with clearance of ≥50.0% (low fluence 1064-nm)	15.4% of patients experienced adverse events	Low fluence 1064-nm QS Nd:YAG > 532 nm conventional QS Nd:YAG

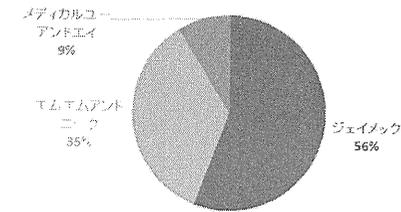
PDL = pulsed dye laser; Er:YAG = erbium yttrium aluminum garnet; QS Nd:YAG = Q-switched neodymium-doped yttrium aluminum garnet; QSRL = Q-switched ruby laser; QSAL = Q-switched alexandrite laser.

図1

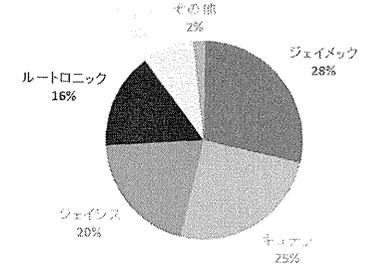


最近のメーカー別 レーザー販売台数内訳

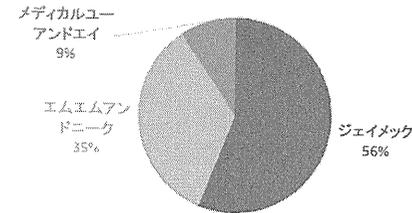
2014年ルビー 合計113台(実績)



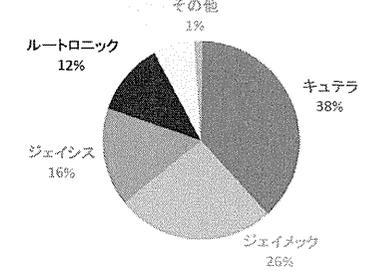
2014年 ND:YAG 合計211台(実績)



2015年ルビー 合計116台(予定)



2015年 ND:YAG 合計250台(予定)



神経線維腫症1型の治療に関するclinical questionの作成

研究分担者 吉田 雄一 鳥取大学医学部感覚運動医学講座皮膚病態学分野准教授

研究要旨

近年、様々な疾患に対して、海外や本邦で診療ガイドラインが作成されている。神経線維腫症1型（NF1）においても2007年に海外で、2008年には本邦（日本皮膚科学会）で診療ガイドラインが作成された。単一の疾病（例えば悪性腫瘍）であれば、通常エビデンスに基づいた治療法に関するclinical question（CQ）も同時に作成されることが多いが、NF1は多彩な症状を合併するためCQの作成は行われていなかった。

本研究班では科学的根拠に基づいた診療指針の確立を目指しており、今回NF1に比較的合併頻度の高い症状（カフェ・オ・レ斑、神経線維腫、悪性末梢神経鞘腫瘍、GIST、認知機能障害、注意欠陥・多動性障害）についてCQ案を作成した。今後は、中枢神経系病変や骨病変についてのCQを加え、NF1診療ガイドラインの改定を行う予定である。

A. 研究目的

神経線維腫症1型（NF1）はカフェ・オ・レ斑、神経線維腫という特徴的な皮膚病変を主徴とし、そのほか骨、眼、神経系、副腎、消化管など様々な臓器に多彩な病変を生じる難治性の疾患である。

本邦では2008年にNF1の診断・治療ガイドラインが作成されたが、すでに8年が経過した。その後、海外では分子標的薬を用いた臨床試験も数多く行われている。そこで、NF1に比較的合併頻度の高い症状について、治療に関するclinical question（CQ）の作成を行うこととした。

B. 研究方法

まず8つのCQ（表1）について検討を行うこととした。医学文献データベースPubMedを用いてCQについての研究報告を検索した。エビデンスのレベルと推奨度については（表2）の決定基準を用いた。なお、言語は英文報告のみとした。

（倫理面への配慮）

本研究は文献検索を主体とした研究であり、倫理面での配慮には該当しなかった。

C. 研究結果

CQ1：カフェ・オ・レ斑にレーザー治療は有効か？

推奨度：C1

推奨文：希望があれば、レーザーを用いた治療を行ってもよいが、効果は一定ではなく、その治療

回数についても確立されていない。

解説：現在までにカフェ・オ・レ斑に対して様々なレーザー機器（Qスイッチルビーレーザー¹⁾、QスイッチNd-YAGレーザー²⁾、パルスダイレーザー³⁾、銅蒸気レーザー⁴⁾、IPL+高周波⁵⁾、アレクサンドライトレーザー⁶⁾）を用いた治療が報告されている。しかしながら、NF1に合併したカフェ・オ・レ斑に対する臨床試験は行われておらず、適切な治療回数や長期的な効果については不明である。

文献：

- 1) Taylor CR, Anderson RR: Treatment of benign epidermal lesions by Q-switched ruby laser, *Int J Dermatol*, 1993; 32: 908-912. (エビデンスレベルV)
- 2) Kilmer SL, Wheeland RG, Goldberg DJ, et al: Treatment of epidermal pigmented lesions with the frequency-doubled Q-switched Nd:YAG laser. A controlled, single-impact dose-response, multicenter trial, *Arch Dermatol*, 1994; 130: 1515-1519. (エビデンスレベルV)
- 3) Alster TS: Complete elimination of large café-au-lait birthmarks by the 510-nm pulsed dye laser, *Plast Reconstr Surg*, 1995; 96: 1660-1664. (エビデンスレベルV)
- 4) Somyos K, Boonchu K, Somsak K, et al: Copper vapour laser treatment of café-au-lait macules, *Br J Dermatol*, 1996; 135: 964-968. (エビデンスレベルV)

- 5) Yoshida Y, Sato N, Furumura M, et al: Treatment of pigmented lesions of neurofibromatosis 1 with intense pulsed-radio frequency in combination with topical application of vitamin D3 ointment, *J Dermatol*, 2007; 34: 227-230. (エビデンスレベル V)
- 6) Wang Y, Qian H, Lu Z: Treatment of café au lait macules in Chinese patients with a Q-switched 755-nm alexandrite laser, *J Dermatolog Treat*, 2012; 23: 431-436. (エビデンスレベル V)
- 7) Ostertag JU, Theunissen CC, Neumann HA: Hypertrophic scars after therapy with CO2 laser for treatment of multiple cutaneous neurofibromas, *Dermatol Surg*, 2002; 28: 296-298. (エビデンスレベル V)

CQ2 : 皮膚の神経線維腫に外科的治療は有効か？

推奨度 : B~C1

推奨文 : 皮膚の神経線維腫が通常悪性化することはないが、治療を希望する患者に対して、整容的な観点ないし精神的苦痛を改善させるため、外科的切除が望ましい。

解説 : 神経線維腫の数には個人差が大きい、一般的に思春期ごろから出現し、年齢と共に増加する。数が少なければ局所麻酔下に切除が可能であるが、数が多ければ全身麻酔下にできる限り切除する¹⁾。現在までに大規模な臨床試験は行われていないが、小型のものは電気焼灼^{2), 3)}、炭酸ガスレーザー⁴⁾、Nd:YAG レーザー⁵⁾などによる治療が有効であると報告されている。

NF1 患者の手術後の傷はきれいに治るとの報告がある一方⁶⁾、炭酸ガスレーザーによる治療後に肥厚性瘢痕を生じた例も報告されている⁷⁾。

文献 :

- 1) Onesti MG, Carella S, Spinelli G, et al: The megasession technique for excision of multiple neurofibromas, *Dermatol Surg*, 2010; 36: 1488-1490. (エビデンスレベル V)
- 2) Roberts AH, Crockett DJ: An operation for the treatment of cutaneous neurofibromatosis, *Br J Plast Surg*, 1985; 38: 292-293. (エビデンスレベル V)
- 3) Levine SM, Levine E, Taub PJ, et al: Electrosurgical excision technique for the treatment of multiple cutaneous lesions in neurofibromatosis type 1, *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2008; 61: 958-962. (エビデンスレベル V)
- 4) Becker DW Jr: Use of the carbon dioxide laser in treating multiple cutaneous neurofibromas, *Ann Plast Surg*, 1991; 26: 582-586. (エビデンスレベル V)
- 5) Elwakil TF, Samy NA, Elbasiouny MS:

Non-excision treatment of multiple cutaneous neurofibromas by laser photocoagulation, *Lasers Med Sci*, 2008; 23: 310-306. (エビデンスレベル V)

- 6) Miyawaki T, Billings B, Har-Shai Y, et al: Multicenter study of wound healing in neurofibromatosis and neurofibroma, *J Craniofac Surg*, 2007; 18: 1008-1011. (エビデンスレベル V)
- 7) Ostertag JU, Theunissen CC, Neumann HA: Hypertrophic scars after therapy with CO2 laser for treatment of multiple cutaneous neurofibromas, *Dermatol Surg*, 2002; 28: 296-298. (エビデンスレベル V)

CQ3 : びまん性神経線維腫に mammalian target of rapamycin (mTOR) 阻害薬は有効か？

推奨度 : C2

推奨文 : びまん性神経線維腫に対する mTOR 阻害薬の効果は証明されていない。

解説 : mTOR は細胞内シグナル伝達に関与するセリン/スレオニンキナーゼであり、細胞のサイズ、増殖、生存などの調整に重要な役割を果たしている。ラパマイシン (別名シロリムス) は mTOR 活性を特異的に阻害する。NF1 遺伝子は mTOR 経路にも関与しており、2014 年に非進行性のびまん性神経線維腫を有する 13 名の NF1 患者に対するシロリムスの臨床試験 (phase 2) の結果が報告された¹⁾。しかしながら、明らかな効果は認められなかった。一方 2015 年に増大傾向のあるびまん性神経線維腫に対して行われた試験では、シロリムスにより腫瘍の増大速度の低下がみられた²⁾。

文献 :

- 1) Weiss B, Widemann BC, Wolters P, et al: Sirolimus for non-progressive NF1-associated plexiform neurofibromas: an NF clinical trials consortium phase II study, *Pediatr Blood Cancer*, 2014; 61: 982-986. (エビデンスレベル V)
- 2) Weiss B, Widemann BC, Wolters P, et al: Sirolimus for progressive neurofibromatosis type 1-associated plexiform neurofibromas: a neurofibromatosis clinical trials consortium phase II study, *Neuro Oncol*, 2015; 17: 596-603. (エビデンスレベル V)

CQ4 : びまん性神経線維腫にイマチニブは有効か？

推奨度：C1

推奨文：イマチニブにより腫瘍の部分的な縮小がみられたとの報告があるが、現時点では日本や海外において未承認の薬剤であり、長期間内服した場合の安全性については不明である。

解説：イマチニブはc-kitチロシンキナーゼを阻害すると同時に血管新生にかかわるplatelet-derived growth factor (PDGF) 受容体や線維芽細胞の機能に関与するc-ablを阻害する。マウスでの研究成果をもとに、2008年にびまん性神経線維腫に対するイマチニブの効果が初めて報告された¹⁾。切除不能な口腔内から頸部のびまん性神経線維腫を有する3歳の男児に対して、350mg/m²で治療を開始し、3ヵ月後には腫瘍は70%縮小した。この知見をもとに2012年にオープン試験(phase 2)の結果が報告された²⁾。36名のNF1患者に対して6ヵ月間治療を行い、びまん性神経線維腫が20%以上縮小する事を目標として試験が行われた。23名の患者が6ヵ月間の内服が可能であったが、目標を達成したのは6名であった(26%)。

文献：

- 1) Yang FC, Ingram DA, Chen S, et al: Nf1-dependent tumors require a microenvironment containing Nf1+/- and c-kit-dependent bone marrow, *Cell*, 2008; 135: 437-448. (エビデンスレベルV)
- 2) Robertson KA, Nalepa G, Yang FC, et al: Imatinib mesylate for plexiform neurofibromas in patients with neurofibromatosis type 1: a phase 2 trial, *Lancet Oncol*, 2012; 13: 1218-1224. (エビデンスレベルV)

CQ5：悪性末梢神経鞘腫瘍(malignant peripheral nerve sheath tumor; MPNST)にイマチニブは有効か？

推奨度：C2

推奨文：MPNSTに対するイマチニブの効果は証明されていない。

解説：MPNSTは比較的稀な腫瘍であるため、多くの臨床試験は他の肉腫を含めた形で行われている¹⁾。進行期のMPNSTに対して従来の化学療法の効果は乏しく²⁾、チロシンキナーゼ阻害薬であるイマチニブによる治療が試みられている。2009年に185例の肉腫(うちMPNSTは7例)に対するイマチニブによる臨床試験(phase 2)の結果が報告された³⁾。肉腫全体では完全奏効(CR)1例、部分奏効(PR)3例であり、MPNSTでは7例中1例が安定状態(SD)で、明らかな効果は認められ

なかった。

他の薬剤としてB-raf、c-kit、vascular endothelial growth factor (VEGF)受容体、platelet-derived growth factor (PDGF)受容体のチロシンキナーゼ活性の阻害作用を有するソラフェニブによる臨床試験も行われているが、MPNSTに対する明らかな効果は認められていない⁴⁾。

文献：

- 1) Farid M, Demicco EG, Garcia R, et al: Malignant peripheral nerve sheath tumors, *Oncologist*, 2014; 19: 193-201.
- 2) Zehou O, Fabre E, Zelek L, et al: Chemotherapy for the treatment of malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis 1: a 10-year institutional review, *Orphanet J Rare Dis*, 2013; 8: 127.
- 3) Chugh R, Wathen JK, Maki RG, et al: Phase II multicenter trial in 10 histologic subtypes of sarcoma using a Bayesian hierarchical statistical model, *J Clin Oncol*, 2009; 27: 3148-3153. (エビデンスレベルV)
- 4) Maki RG, D'Adamo DR, Keohan ML, et al: Phase II study of sorafenib in patients with metastatic or recurrent sarcomas, *J Clin Oncol*, 2009; 27: 3133-3140. (エビデンスレベルV)

CQ6：NF1に合併したgastrointestinal stromal tumor (GIST)にイマチニブは有効か？

推奨度：C2

推奨文：NF1に合併したGISTにイマチニブの効果は証明されていない。

解説：チロシンキナーゼ阻害薬であるイマチニブは切除不能もしくは遠隔転移をきたしたGISTの標準治療として一般的に用いられている¹⁾。GISTの約75%にKIT、約10%にplatelet-derived growth factor receptor α (PDGFRA)の機能獲得変異がみられるが²⁾、NF1に合併したGISTではこれらの遺伝子に変異はみられず³⁾、イマチニブの効果は証明されていない⁴⁾。

文献：

- 1) Verweij J, Casali PG, Zalberg J, et al: Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomized trial, *Lancet*, 2004; 364: 1127-1134.