

## 神経線維腫症1型(NF1)の臨床における新たな側面—NF1とDown症候群・壊疽性膿皮症の合併、NF1と脳内鉄沈着を伴う神経変性症の合併、末梢神経鞘腫瘍に対するElastographyの有用性、mosaic NF1に生じた悪性末梢神経鞘腫瘍

研究分担者 倉持 朗 埼玉医科大学皮膚科 教授

### 研究要旨

NF1の診療の中で、従来知られていなかったskin・organ manifestationが診られ、それらに対する具体的な対応が必要になることがある。これら臨床所見の伶俐な解析と正確な解釈は、NF1の病態の理解をさらに深め、NF1診療においてさらに熟考していくべき診断法と診療指針の構築に寄与する基盤になるものと考えられる。(1) NF1とDown症候群(Trisomy型)・壊疽性膿皮症の合併例、(2)NF1とneurodegeneration with brain iron accumulation(NBIA)と考えられる神経変性症との合併例、(3)peripheral nerve sheath tumorに対するelastographyを含む超音波診断の有用性、(4)mosaic NF1に存在していたdiffuse neurofibroma内のnodular plexiform neurofibromaから生じたmalignant peripheral nerve sheath tumorについて報告した。

### A. 研究目的

NF1の診療を続けていく中で、従来知られていなかったskin・organ manifestationが診られ、それらに対し、具体的な臨床的対応が必要になることがある。稀な合併例は或いは偶然の合併であるかもしれないが、それら一つ一つの事実を正確に記載して残しておく、将来の検討をまっことすることが大切であろう。また筆者が継続してきたperipheral nerve sheath tumorに対する妥当で有用な画像診断法の探求については、超音波診断の有用性について検討を行った。

### B. 研究方法

筆者が30年間NF1の診療を続けてきた中で、筆者が手術を行ってきた症例、画像診断を行った症例、従来報告されることの無かったrare caseと考えられる症例を、検討した。その中で新たに知ることのできた事実や問題点、十分な根拠をもって有用性が認識できた対応上の工夫、有用な画像診断法を、今回まとめた。

(倫理面への配慮)

患者および家族に、画像診断を含む全ての検査に関してはそれらの意義・手順・危険性を、実際の手術や対応法の全てに関しては、それらに関する十分な科学的根拠・有用性・安全性・危険性・必要になった際の代替治療を、納得をしてもらうまで説明した。また臨床写真や組織写真などを用

いた報告・記録することに関しては、十分に説明し、同意を得た。また写真は本人と特定できないよう、一部をブラックで覆った。

### C. 研究結果・結論と、これらに対する考察

(1)NF1とDown症候群(Trisomy型)・壊疽性膿皮症の合併例：患児は21Trisomyを合併し、2歳11か月時に心内膜床欠損症に対する根治術が行われている。母方祖母がHodgkin病で、父方祖父が白血病で死亡している。患児の母親はNF1である。4歳時、体幹・四肢に多発した難治性皮膚潰瘍のため紹介され受診した。臨床所見・組織学的所見より壊疽性膿皮症と診断した。サラゾピリン坐剤とステロイド外用を主体に治療、また経過中に生じた2次的な細菌感染症に対しては抗菌剤で対応し、壊疽性膿皮症は独特なチリメン状の趨壁を残し治癒した。NF1とDown症候群との合併例の報告は、van Leeuwenら(Clin Exp Dermatol, 21:248-249, 1996)、Satgéら(Am J Med Genet A, 125A:94-96, 2004)、Scahfferら(Spec Care Dentist, 34:313-318, 2014)、Aliら(Indian Dermatol Online J, 7:198-200, 2016)にある。ただし筆者の報告後に飯沼和三先生・月野隆一先生からも両者の合併のご経験例をお教えいただき、両者の合併症例の実数はより多いものと考えられる。NF1と壊疽性膿皮症との合併例はGlimourら(Br J Dermatol, 144:397-400, 2001)、Johnsonら(Pediatr Dermatol, 32:113-117, 2015)により報

告されている。ただしこのような 3 者 (Triad) の合併例の報告は初めてのものである。壊疽性膿皮症は好中球性皮膚症の一種であり、好中球機能異常の存在が想定されているが、さらに T 細胞・炎症性サイトカインの関与・TNF- $\alpha$  の関与・IL-1 $\beta$  の関与が強く疑われ、また類似した症状を有する PAPA 症候群や PASH 症候群との関連から、自己炎症性疾患と考えられるようになった (Cohen ら : Am J Clin Dermatol, 10;301-302, 2009. ・ Schoch ら : Pediatr Dermatol, 34;39-45, 2017. ・ Lindor ら : Mayo Clin Proc, 72;611-615, 1997. ・ Marzano ら : Br J Dermatol, 175;882-891, 2016)。Down 症候群においては好中球・単球の機能異常がよく知られており、少なくとも Down 症候群に壊疽性膿皮症が生じた際に、集簇した好中球・単球の機能異常や、やがて 2 次的に必発する細菌感染症を抑えられないことには関与するものと思われる。ただし Down 症候群における自然免疫の独自性、autoinflammatory disease との関わり、といった新規テーマの研究が進み知見が蓄積されれば、両者の関連性の考察にも進展がみられるものと考えられる。

(2)NF1 と脳内鉄沈着を伴う神経変性症の合併例:70 歳男性、sporadic case の NF1 患者、menatal retardation (精神運動機能の退行) のため、施設入所中である。体幹・四肢に多数の cutaneous neurofibroma、また下腿に多数の nodular plexiform neurofibroma が存在するほか、手が大きいという臨床的特徴を有する。unusual な起立時の姿位、unusual な歩行—Parkinson 様歩行が診られ、また腱反射が全体に亢進していた。原因検索のため、脳 MRI を行った。両側大脳脚、黒質に及ぶ鉄沈着がみられ、また淡蒼球・線条体・小脳歯状核にも鉄沈着が認められた。腱反射の亢進は両側の錘体路の変化を反映するものと考えられた。セルロプラスミン・フェリチン・NSE は正常域であった。本症例は neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA) に属するものと考えられたが、1/1,000,000 程度の稀な頻度であると共に、原因遺伝子の検索がなされておらず、本症は、原因遺伝子によって診断確定がなされ、subtype に分類されることから(ただしそこでも原因遺伝子の特定できない特発性 NBIA が存在するとされる)、本症例の診断については pending とした。(本症例の診療には、埼玉医科大学神経内科 荒木信夫教授のご厚意を得た。)

(3) elastography を含む超音波診断の有用性:埼玉医科大学病院では、約 10 年間に亘り、皮膚科・形成外科・小児外科が診る上皮性腫瘍・間葉系腫瘍・過誤腫・奇形などの“表在エコー”

のすべてを、倉持と山岡美穂(臨床検査医学)とで行ってきた。そして倉持は NF1 に生ずる peripheral nerve sheath tumor のうち、とりわけ nodular plexiform neurofibroma の画像診断による診断と追跡—特に malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST)を発症した際、可及的早期に描出するためのアプローチを重要なものと考えてきた。拡散強調画像と PET/CT の組合せは、初期悪性病変の描出に有用ではなかった。NF1 ではまた、その systemic cancer proneness という性格や、通常の X 線、CT 検査による被爆が、MPNST や乳癌・脳腫瘍の発生リスクを高めることが確実視されている事情から、MRI と elastography を含む超音波診断の組合せを、主たる画像 modality として、通常の NF1 診療において実践していくことが、有用なのではないか—とと考えてきた(倉持, 2010)。倉持が診断した nodular plexiform neurofibroma において、elastography 所見を中心に検討した。

①一部の nodular plexiform neurofibroma の内部においてもみられるが、これらの一部からの malignant transformation のために生じたと考えられる early nodular plexiform MPNST に於いても、zonal distinction が明確となった。② elastography に血流エコーを組み合わせることによって、早期の悪性変化を detect する精度は高められた。③細胞密度の増加を detect するのに、elastography が有効であることが明らかになった。さらに、④臨床的には触知することができなかった diffuse neurofibroma 内の小型の nodular plexiform neurofibroma においても、組織弾性の違いから elastography では明瞭に描出され、本法が有用であることが判明した。

(4) mosaic NF1 男性患者に存在していた diffuse neurofibroma 内の nodular plexiform neurofibroma から生じた MPNST:46 歳男性。背部右側に褐色の斑が生来性に存在、徐々にその色素斑部が隆起し始め、さらに 10 代半ばには腫瘤内部に硬い結節を触知するようになった。受診の 6 か月前に高度な圧痛を感じるようになったため受診。通常の NF1 でみられる褐色の斑・diffuse neurofibroma・nodular plexiform neurofibroma と臨床的にも画像学的にも区別しえない病変が、背部右側に限局性に存在しており、切除術を行った。組織学的も diffuse pigmented neurofibroma、およびその内部に存在した nodular plexiform neurofibroma、またその nodular plexiform neurofibroma から発生したと考えられる MPNST、と診断した。

この患者には他に色素斑は無かったので、胚発生の late stage に、接合後に first hit として

*NF1* の somatic mutation が起きて生じた mosaic localized *NF1*、もしくは segmental *NF1* の患者であると考えられた。

ここで mosaic 病変としての限局性の diffuse neurofibroma、および nodular plexiform neurofibroma があつた、ということは、もともと体細胞レベルで一方のアレルに *NF1* 遺伝子の変異があり、さらに一部の細胞で、新たに体細胞のレベルで他方のアレルにも 2 番目の新規変異が生じ、neurofibromin の機能消失 (LOH) を来たし、neurofibroma が生じていた、と考えられるし、またその内部で MPNST が生じたということは、ここにさらに *CDKN2A* や *PTEN*、*p53* 等、多数の他の腫瘍関連遺伝子の変異が加わつた、と考えられる。

本稿では 4 つの主題について述べた。*NF1* の病態の理解を深め、妥当な画像診断を探求していく上での一助となり、患者に対する診療レベルを高めることに貢献すると信じている。また未知の事項については、向後、明らかにされていくことを望んでいる。

## E. 研究発表

### 1. 論文発表

○倉持 朗：Down 症候群 (21 Trisomy) を合併し、4 歳時に壊疽性膿皮症を発症した神経線維腫症 1 型 (*NF1*) 女児の 1 症例. 日本レックリングハウゼン病学会雑誌、8、30-35, 2017

○倉持 朗：神経線維腫症 1 型の神経原性腫瘍に対する対応はそれら腫瘍の有する特徴的な生物学に即してなされなければならない. 日本レックリングハウゼン病学会雑誌、7：26-36, 2016

○倉持 朗：von Recklinghausen 病. 皮膚疾患最新の治療 2017-2018 (渡辺晋一・古川福美編)、南江堂 (東京)、238-240, 2017

○山岡美穂・倉持 朗・久谷恵子・加藤 香・斉藤妙子・池淵研二：超音波検査所見が診断上有用な良性皮下腫瘍. 臨床病理、64：1229-1235, 2016

### 2. 学会発表

○倉持 朗：皮膚科医が神経線維腫症 1 型 (*NF1*) 患者にできること、第 115 回日本皮膚科学会総会；特別企画 (京都)、2016

○倉持 朗：皮膚科医が神経線維腫症 1 型患者にできること—臨床の中から—、日本皮膚科学会東北六県合同地方会学術大会：特別講演 (仙台)、2016

○倉持 朗：神経線維腫症 1 型の臨床における新たな側面、第 8 回日本レックリングハウゼン病学会学術大会 (米子)、2016

○倉持 朗：レックリングハウゼン病と全科的対応、レックリングハウゼン病 医療講演会、あせび会 (東京)、2017

## F. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし