

## 診療科横断的な神経線維腫症1型(NF1)の診療、NF1に生じる末梢神経鞘腫瘍に対する外科的対応の現時点での原則と問題点、NF1の臨床における新たな側面

研究分担者 倉持 朗 埼玉医科大学 皮膚科 教授

### 研究要旨

(1)NF1はmultisystem disorderであり、またRASopathy・Neurocristopathyでもあることから、皮膚のみならず多臓器病変も多様で、対応はときに難しい。全科的に協力し、診療科横断的な連携診療を実践することが求められる。(2)NF1に生じる末梢神経鞘腫瘍に対する治療・対応は、特に悪性度の高いMPNSTの症例、nodular plexiform neurofibromaが集簇し体幹・四肢、ときには体腔内を広範に占拠するような症例、巨大なdiffuse neurofibroma症例において、現時点でもしばしば困難を極める。現時点で実臨床で使用しうる、安全で有効性が明らかな分子標的薬・微小環境に対する薬剤は、まだ存在しない。自験例を見直し、有用な方法を明確にするとともに、現実的なレベルで早期のMPNSTを検出しうる妥当な画像診断の組合せの探求など、このことに付随して生じる幾つかの検討課題をさらに加えた。(3)NF1の病態の理解を深め、さらに向後、より妥当で患者に貢献しうる診断基準・重症度基準・治療指針を刷新していく上で、実際の臨床で得た重要な知見を記録し検討しておくことは、最も重要であろう。30年間、筆者が続けてきたNF1の診療をみ直し、今まで知られてこなかった、新たなNF1の臨床像について報告するとともに、将来の検討課題として、我々が考え取り組むべき事項の提案も行った。

### A. 研究目的

NF1はmultisystem disorderであり、またRASopathy・Neurocristopathyでもあることから、皮膚のみならず多臓器病変も多様で、ときに対応は難しい。診療科横断的な対応が必要であり、科学的根拠に基づいた各領域の専門的診療がなされ、複合的にNF1患者に対する医療が行われることが要求される。その実際を示す。皮膚科領域では末梢神経鞘腫瘍に対する治療・対応が最も重要であるが、ときにその対応は、困難を極める。現在までに得られた治療の進歩と問題点について、まとめ、また最良の画像診断の組合せなど、治療に付随して我々が探求せねばならない事項についても、現在の進歩、問題点を明らかにする。NF1で従来知られてこなかった臨床所見について、正確に記載する。NF1の病態をより深く正確に理解することに資することを、期待している。

### B. 研究方法

筆者が30年間続けてきたNF1診療の中から、診療科横断的な対応、すなわち各診療科の専門的診療を複合させ、NF1患者を診ていく実際を示す。外科治療を行ってきたNF1関連の末梢神経鞘腫瘍を検討し、新たに知ることができた事実と問題点、十分な根拠をもって有用性が認識できた対応上

の工夫、また施行されるべき画像診断の有り方についても検討する。また従来報告されることの無かったrare caseと考えられる症例についても検討した。これらは、向後NF1の病態をより深く理解することや、より妥当で正確な診断基準・治療指針を構築することに貢献するはずである。

（倫理面への配慮）

患者と患者家族には、現実的な対応の実践にあたり、検査法の手順・危険や、実際の診療・手術その他の対応に関しての科学的根拠・安全性を、納得してもらうまで詳しく説明し、満足した結果が得られなかった際の代替え治療・対応についても十分に説明し、同意を得た。本研究班の報告にあたっては、完全にプライバシーは守られていること、臨床や病理組織の提示において用いられる写真についても、完全に本人と同定できないようになっていることを説明し、報告の同意を得た。

### C. 研究結果・結論と、これらに対する考察

(1)NF1に対する診療科横断的対応；中枢神経病変として脳外科での対応を依頼するものに、視神経膠腫・毛様細胞性星細胞腫、Unidentified Bright Objects(UBOs)、類もやもや病、血管病変(NF1-vasculopathyはただし、種々の臓器で生じ得る)がある。その他にも、たとえば皮膚科の診療

の中で臨床診断を確定しても、精神神経科や小児科、また種々の療育の施設に依頼するものに、限局性学習症・注意欠陥多動症・自閉スペクトラム症といった発達障害が、視機能障害は生じないものの眼科に経時的な観察を依頼するものに櫻井—Lisch 結節が、整形外科的に対応を依頼するものに骨病変・脊髄腫瘍・脊柱変形・先天性脛骨異形成症が、内分泌内科・内分泌外科に依頼するものに褐色細胞腫が、消化器内科・消化器外科に依頼するものに消化管間質腫瘍(GIST)が、小児血液科に依頼するものに若年性骨髄単球性白血病が、乳腺腫瘍科に依頼するものに乳癌がある。

これらは、NF1という疾患がRASopathyであり、Neurocristopathy でもあること、NF1 に生じる種々の腫瘍・形成異常の発生にも second hit としての *NF1* の体細胞変異が関わっていること、NF1 の有する cancer susceptibility という性質が幾つかの臓器において病変を発症させること、に関わっている。

(2) 外科的対応：皮膚科が主体的に関わっている末梢神経鞘腫瘍に対する治療の進歩に関しては、まず巨大な瀰漫性神経線維腫の出血に対する対応・工夫の進歩が挙げられる。術前の十分な画像的検討、巨大例に対する術前の選択的動脈造影・塞栓術、ハーモニックやリガシユアの使用により、以前よりはるかに出血が抑えられ、巨大例に対する分割手術が可能となった。なお、術後の特殊な固定方法も重要である。結節状蔓状神経線維腫は、極めて多数生じたり、異時性・多中心性に生じたりする厄介さのほか、悪性化(悪性末梢神経鞘腫瘍:MPNST)のリスクを有することから、極めて慎重な対応を有する。特にこの腫瘍への放射線照射がMPNSTの発生を誘発することから、検査を含めて結節状蔓状神経線維腫への放射線照射は避ける必要がある。切除・摘出術がなされるが、特に患児が小さいうちにスジコ状に集簇した塊状物の形態を呈することがあり、この時期での切除(繰返し行う)は有用である。MPNSTは多くの場合、結節状蔓状神経線維腫から発生するため、結節状蔓状神経線維腫の極めて慎重な追跡、また悪性化を来たした場合は超早期にこれを検出することが求められる。ただし、現時点で生化学的マーカーは初期悪性化病変の検出にあたっては有効なものがあるとはいえず、また早期悪性化病変を描出する有効な画像診断の組合せも検討途中である。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、手術とのcombinationによる対応も構築されるであろうが、まだ有効で現実的に使用しうるものは無い状態である。

(3) NF1 の臨床における新たな側面：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。これら臨床所見の恻愴な解析と正確な解釈は、NF1 という病態の理解をさらに深め、NF1 診療に於いてさらに熟考していくべき事項を明らかにし、将来、より良い診断法や診療指針を再構築することに、寄与する基盤になるものと考えられる。①NF1 と Down 症候群(Trisomy 型)・壊疽性膿皮症の合併例(4歳女児)、②NF1 と neurodegeneration with brain iron accumulation(NBIA)と考えられる神経変性症との合併例、③NF1 に生じた末梢神経鞘腫瘍—特に結節状蔓状神経線維腫に対する elastography を含む超音波診断の有用性の評価の検討、④ mosaic NF1 男性に生じていた瀰漫性神経線維腫内の結節状蔓状神経線維腫から生じた MPNST の症例、について報告した。

## D. 研究発表

### 1. 論文発表

- 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
- 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
- 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。日本臨牀社(大阪) 785-796, 2014
- 倉持朗：von Recklinghausen 病の neurofibroma と mast cell。Visual Dermatology 14; 80-89, 2015
- 倉持朗：Clinical Findings; 神経線維腫症1型(NF1)。臨床画像, 31;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(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テキスト。日本皮膚科学会(東京) 1—10, 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の臨床—。日本レックリングハウゼン病学会雑誌, 6:21-29, 2015
- 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
- 倉持朗：Down 症候群 (21Trisomy) 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:印刷中, 2017

## 2. 学会発表

- 倉持朗：Neurofibromatosis type1 (NF1) をめぐ  
って一真の NF1-ology の構築を目指して一.  
第 113 回日本皮膚科学会総会 教育講演 29、京都、  
2014
- 倉持朗：神経線維腫症 1 型 (NF1) をみていくと  
いうこと. 第 6 回日本レックリングハウゼン病学  
会学術大会 ワークショップ. 東京、2014
- 倉持朗：Neurofibromatosis type1 (NF1) に生じ  
た nodular plexiform neurofibroma (nodular PNF)  
の問題点. 第 21 回日本家族性腫瘍学会. さいたま  
市, 2015
- 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) 特別講演, 2015
- 倉持朗：神経線維腫症 1 型 (von Recklinghausen  
病) の臨床. 日本皮膚科学会中部支部企画教育講  
習会 (神戸大学), 2015
- 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. 第 7 回日本レックリングハウゼ  
ン病学会学術大会 シンポジウム. 東京, 2015
- 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  
きること一臨床の中から一. 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

## E. 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