

神経線維腫症 1 型(レックリングハウゼン病)診療ガイドライン 2017

(神経線維腫症 1 型診療ガイドライン改定委員会)

吉田雄一¹⁾ 倉持 朗²⁾ 太田有史³⁾ 古村南夫⁴⁾ 今福信一⁵⁾ 松尾宗明⁶⁾ 筑田博隆⁷⁾ 舟

崎裕記⁸⁾ 齋藤 清⁹⁾ 佐谷秀行¹⁰⁾ 錦織千佳子¹¹⁾

- 1) 鳥取大学医学部感覚運動医学講座皮膚病態学分野
- 2) 埼玉医科大学皮膚科
- 3) 東京慈恵会医科大学皮膚科
- 4) 福岡歯科大学総合医学講座皮膚科学分野
- 5) 福岡大学医学部皮膚科
- 6) 佐賀大学医学部小児科
- 7) 東京大学附属病院整形外科
- 8) 東京慈恵会医科大学整形外科
- 9) 福島県立医科大学医学部脳神経外科
- 10) 慶應義塾大学医学部先端医科学研究所遺伝子制御研究部門腫瘍生物学
- 11) 神戸大学大学院医学研究科皮膚科学分野

第1章

ガイドライン作成および改定の背景

神経線維腫症1型 (neurofibromatosis 1: NF1) は皮膚をはじめ、各種臓器に多彩な病変を生ずる遺伝性の疾患である¹⁾。合併する症候の原因解明や新規治療法の開発をめざして精力的に研究が行われているが、今なお根治治療は極めて難しい疾患である。しかしながら、医療技術の進歩に伴い、症状に応じた対症療法は少しずつ工夫されつつある。本邦においては2008年に日本皮膚科学会からNF1 (レックリングハウゼン病) の診断基準および治療ガイドラインが作成されたが、すでに9年が経過した。近年、様々な先天性疾患がRAS/mitogen activated protein kinase (MAPK)経路に関与する遺伝子の異常により生じることが明らかになり (RASopathies)²⁾、NF1と鑑別を要する新しい疾患も報告されている³⁾。また、現在海外では様々な薬剤を用いたNF1に対する臨床試験が行われている⁴⁾。一方、国内ではNF1は特定疾患から指定難病へと移行し、重症度分類が改定された。

そこで今回われわれはNF1診療ガイドラインの改定を行うこととした。この改定版では第1章でNF1診療の基本的事項に関する2008年版ガイドラインの改定を行うとともに第2章でNF1の治療に関するエビデンスに基づいたクリニカルクエスチョン (clinical question: CQ) を提示した。今後も必要に応じて然るべき時期に改定を予定している。

ガイドラインの位置付け

本委員会は厚生労働省（難治性疾患克服研究事業）「神経皮膚症候群に関する診療科横断的検討による科学的根拠に基づいた診療指針の確立」研究班の班員，研究協力者および日本皮膚科学会より委託された委員らにより構成され，2014年6月から定期的に審議を行った．その後日本皮膚科学会の定めた手続きに従い，パブリックコメントを求め，日本皮膚科学会及び日本レックリングハウゼン病学会のガイドライン委員会，理事会の承認を得て改定を行った．本ガイドラインは現時点における我が国の NF1 の基本的，標準的治療の目安を示すものである．

免責事項

本ガイドラインは作成時点で入手可能な最新の情報をもとに，ガイドライン作成委員の意見を集約してまとめたものであるが，今後の知見によっては変更される可能性がある．また特定の患者および特定の状況によっては本ガイドラインから逸脱することも容認される．したがって治療を施す医師は，本ガイドラインを遵守したというだけで過失責任を免れることはできないし，本ガイドラインからの逸脱を必ずしも過失とみなすこともできない．

利益相反

本ガイドライン作成に要した費用は、厚生労働省（難治性疾患克服研究事業）「神経皮膚症候群に関する診療科横断的検討による科学的根拠に基づいた診療指針の確立」の研究費を用いた。各委員は本ガイドライン作成にあたって明らかにすべき利益相反はない。

定義・概念

NF1 は 1882 年にドイツの Friedrich Daniel von Recklinghausen によりはじめて学会報告され、レックリングハウゼン病とも呼ばれている。1990 年にその原因遺伝子が明らかとなったが⁵⁾⁻⁷⁾、*NF1* 遺伝子の異常に伴い皮膚にはカフェ・オ・レ斑とよばれる特有な色素斑や神経線維腫を生じる。その他、神経、骨、眼などにも多彩な症候を合併する。両側性の前庭神経鞘腫を生じる神経線維腫症 2 型 (NF2) の原因遺伝子も 1993 年に明らかにされているが^{8) 9)}、両者は全く別の疾患である。

疫学

本邦の患者数は約 40,000 人と推定されており、出生約 3,000 人に 1 人の割合で生じる¹⁰⁾。罹患率に人種による差はない¹¹⁾。NF1 は常染色体優性の遺伝性疾患であるが、患者の半数以上は孤発例であり、突然変異により生じる¹²⁾。

病因・病態

原因遺伝子は17番染色体長腕(17q11.2)に位置し、ゲノムDNAは350kbにおよぶ巨大な遺伝子で計60のエクソンをもつ。mRNAは約11-13kbで2818個のアミノ酸からなる蛋白はneurofibromin(ニューロフィブロミン)と呼ばれ、その分子量は約250kDaである¹³⁾。ニューロフィブロミンはRas蛋白の機能を負に制御しており、その機能喪失により細胞増殖が引き起こされるとともに¹⁴⁾、phosphoinositide 3キナーゼ経路も活性化され、mammalian target of rapamycin(mTOR)の発現が増加し、細胞死も抑制される¹⁵⁾。その結果、様々な病変を生じると推測されている。

NF1ではもともと一方のallele(アレル)に変異があるが、様々な病変部でもう片方のalleleにも異常が起こっていることが近年明らかになってきている。ただし、NF1では変異のホットスポットはなく、遺伝子の完全欠失など特別な場合を除いてgenotype(遺伝子型)とphenotype(表現型)に相関は見られない。また、同一家系内においてもその症状は大きく異なる。

症状

皮膚に生じる病変としてはカフェ・オ・レ斑、神経線維腫、雀卵斑様色素斑、大型の褐色斑、有毛性褐青色斑、若年性黄色肉芽腫などがある。その他、神経系には視神経

膠腫，脳脊髄腫瘍，骨病変としては脊椎の変形，四肢骨の変形，顔面骨・頭蓋骨の骨欠損，眼には虹彩小結節などを生じる．本邦における NF1 にみられる症候のおおよその出現頻度，発症時期を示す（表 1）¹⁶⁾．合併する症候は多彩であるが，個々の患者にすべての症候がみられるわけではなく，症候によって出現する時期も異なるため注意が必要である¹⁷⁾．

診断

通常，臨床症状により診断を行う．1988年に NIH (National Institutes of Health) から提案された診断基準¹⁸⁾をもとに作成された日本皮膚科学会の診断基準 2017（表 2）を参考にして診断を行う．カフェ・オ・レ斑，神経線維腫があれば診断は容易であるが，乳児期ではカフェ・オ・レ斑のみの場合がほとんどでまたその大きさも成人と比較してやや小さいため，家族歴がなければ診断が難しい場合がある．カフェ・オ・レ斑を 6 個以上認めた場合には後にその 95%は NF1 と診断されるが¹⁹⁾，疑い例では時期をおいて再度確認を行う必要がある．責任遺伝子はすでに明らかにされており，遺伝子診断は可能である．次世代シーケンサーの登場により従来の方法と比較して短時間・低コストでの診断できるようになってきている．NIH の診断基準を満たした例では，本邦で行われた次世代シーケンサーを用いた変異の検出率は 90%以上と報告されている²⁰⁾．家族歴のないカフェ・オ・レ斑のみを合併した NF1 疑い例を幼少時期に Legius 症候群³⁾と鑑

別するためには遺伝子診断が必要な場合がある。本邦では現在保険適用は認められていないが、将来的には遺伝子診断が行われるようになるかもしれない。

NF1 のモザイク

ときに体節に一致して限局性に色素斑や神経線維腫がみられる場合があり、体細胞突然変異により生じた部分的な NF1 であると考えられている²¹⁾。NF1 モザイクの頻度は全体の 10%程度で、病変部では *NF1* の変異があるが、健常部では異常は見られない²²⁾。親が NF1 のモザイクであって、もし変異が生殖細胞に及んでいた場合には NF1 の児が生まれる可能性があるので注意が必要である²³⁾。

重症度分類

神経皮膚症候群研究班が作成した重症度分類 (DNB 分類) を用いる (表 3)。皮膚病変 (D)、神経症状 (N)、骨病変 (B) を組み合わせて重症度を決定するが、stage 3 以上と診断されれば、本邦では医療費公費補助・給付の対象となる。なお、2015 年より NF1 は指定難病のみならず小児慢性特定疾病の対象疾患となっている。

鑑別疾患

NF1 は一部の臨床症状 (特にカフェ・オ・レ斑) がオーバーラップする RASopathies

と呼ばれる疾患群や腫瘍性の皮膚病変を合併する先天性疾患と鑑別を要する場合がある（表4）。以下に主な鑑別疾患につき概説する。

1. Legius 症候群

15番染色体上にある *SPRED1* 遺伝子の異常によりカフェ・オ・レ斑，雀卵斑様色素斑を生じる³⁾。しかしながら，神経線維腫，虹彩小結節，視神経膠腫などの腫瘍性病変の合併はみられない。NF1の診断基準を満たした患者の1～2%程度はLegius症候群と考えられている²⁴⁾。

2. NF2

22番染色体上にある *NF2* 遺伝子の異常により前庭神経鞘腫，髄膜腫，皮内・皮下の神経鞘腫などを生じるが，神経線維腫の合併はない²⁵⁾。約40%の患者にカフェ・オ・レ斑に類似した色素斑が見られるが，NF1と比べ通常は数個以下である。

3. その他

RASopathies では Noonan 症候群，Noonan syndrome with multiple lentigines (LEOPARD 症候群)，Cardio-Facio-Cutaneous 症候群，Costello 症候群などでカフェ・オ・レ斑がみられる場合があり，ときにNF1との鑑別を要するが，これらの疾患では先天性心疾患が見られることが多い。

その他，McCune-Albright 症候群（色素斑）や Proteus 症候群（巨頭症，巨指趾症）などがNF1の鑑別にあがるが，いずれの疾患も神経線維腫を生じることはない。

検査

定期的な経過観察を行うことが最も重要である。診察時に何らかの異常所見が見られれば必要に応じて精査（CT, MRI, X線撮影など）を行い、各専門分野の医師に早期に相談を行う。症候が全くないにもかかわらず闇雲にスクリーニングのために検査を行うべきではない。症候が出現した後に精査・治療を行った場合とスクリーニングで異常を発見した後に治療を行った場合ではその治療成績において両者に差はないとの報告もある²⁶⁾。合併する症候により発症時期が異なるため、一つの目安としては小児期には半年～1年に1回程度、成人においては1～数年に1回程度の経過観察を行うことが望ましい。

具体的には、小児期では頭蓋骨・顔面骨の欠損、四肢骨の変形などの骨病変の有無やびまん性神経線維腫の合併に留意する。大型の褐色斑がある場合には、徐々にびまん性神経線維腫に発達することが多く、特に軀幹の正中部では将来的に脊椎の変形をきたすことがある。日本人では比較的稀であるが、特に7歳以下の小児においては視神経膠腫の合併に伴う視力障害の有無に注意する。就学前には小児科にコンサルトを行い、認知面や発達障害の有無についての評価を行うことが望ましい。思春期頃から徐々に皮膚の神経線維腫が見られるようになる。

NF1が悪性腫瘍を合併する割合は、健常人と比較して約2.7倍高いとされ、平均寿命

は10-15年短いとの報告がある²⁷⁾。思春期から青年期への移行時期は、NF1で最も多い悪性腫瘍である悪性末梢神経鞘腫瘍の好発年齢でもあるので注意を要する。悪性腫瘍の早期発見に対しては、腫瘍の増大速度の不均一性などの問題もあり、定期的な医学的チェックより、急速な腫瘍の増大、硬さの変化、痛み、突然の神経症状の出現などの際に速やかに受診するように教育的指導が重要である。NF1では消化管間質腫瘍（gastrointestinal stromal tumor, GIST）の合併頻度が比較的高い（約7%）と報告されており²⁸⁾、下痢や腹痛などの症状が見られる場合には、消化器科に精査を依頼する。近年、50歳以下の女性では乳がんのリスクが健常人より高いと報告されており²⁹⁾、定期的な健診をすすめる。極めて稀ではあるが、褐色細胞腫³⁰⁾や腎動脈の狭窄³¹⁾を合併する場合がある。高血圧がみられれば必要に応じてカテコールアミンの測定や画像検査を行い、泌尿器科にコンサルトする。高血圧に対しては、定期的な自己チェックの指導が必要である。

遺伝子診断での確定診断を含めた遺伝カウンセリング、心理カウンセリングなどのサポートを含めた皮膚症状などへの対処も必要である。発達障害などの合併に起因する就労などの社会低問題に対する評価、支援リソースの提供も重要である。

治療

近年、様々な分子標的薬が開発され、海外ではNF1に対して新規治療薬を用いた数多

くの臨床試験が行われている⁴⁾。これらの薬剤は腫瘍の発生に必要な微小環境を標的とした薬剤と RAS/MAPK 経路や mTOR などの細胞内シグナル伝達を特異的に阻害する薬剤とに大別される³²⁾。これらの薬剤により、一部の例で腫瘍の縮小が認められているが、本邦での保険適応は認められていない。

本疾患は遺伝性の疾患であり、現在のところ根治的治療法はないため、必要に応じて各種対症療法を行う。年齢により出現する症候が異なるため、注意を要する。皮膚のみならず神経系、骨、眼などに多種病変が出現するため、症状に応じて各領域の専門医へ紹介し、協力して治療を行うことが重要である。生命予後の観点からは腫瘍の悪性化あるいは中枢神経系の病変が、機能的には骨病変、びまん性神経線維腫が問題となるが、他の多くは整容的治療が中心となる(表5に治療ガイドライン概略を示す)。

1. 皮膚病変

1) 色素斑

約半数の患者が色素斑を整容上の問題と捉えて悩んでいる³³⁾。しかしながら、現在のところ色素斑を完全に消失させうる確実な治療法はない。

a) カフェ・オ・レ斑

患者の QOL (Quality of life) を改善するため、希望に応じて治療を考慮する。過去にヒドロキノンなどの外用薬が試されたが明らかな効果はない³⁴⁾。現在まで様々

なレーザー機器を用いた治療が有効であるとの報告がなされてきたが³⁵⁾⁻³⁸⁾、再発や色素沈着、色素脱失などをきたすことがある。これまでにNF1に合併したカフェ・オ・レ斑に対するレーザーによる大規模な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。ビタミンD₃製剤の外用が有効との報告もあるが、著しい効果はなく、また保険適応はない³⁹⁾。

顔面の病変に対してはカバーファンデーション（化粧品）も有用である。各治療法の効果・副作用を十分に話し合い、同意を得た上で治療を行うことが望ましい。

b) 雀卵斑様色素斑（freckling）

主に腋窩・鼠径部に生じ、時に全身に見られるが、治療の適応となることは稀である。フォトRF（フォトフェイシャル+高周波）などのレーザー治療が有効であるとの報告もあるが、効果は十分ではない⁴⁰⁾。

c) 有毛性褐青色斑

硬毛を伴っている場合が多く、整容上の問題となりうる⁴¹⁾。病変が小さければ外科的切除も選択肢の1つである。

d) 大型の褐色斑

上記のごとく色素斑の根治は難しいが、徐々に同部にびまん性の神経線維腫を生じる場合が多く、注意深く経過観察を行うことが望ましい。必要に応じて外科的切除も考慮する。

2) 神経線維腫

神経線維腫を有する患者の70%以上が整容上の問題を意識し、特に20%以上は重大な問題であると考えており³³⁾、NF1患者のQOLは低下している⁴²⁾。QOLを向上させるためには外科的切除が望ましい。

a) 皮膚の神経線維腫

治療を希望する患者に対して、整容的な観点ないし患者の精神的苦痛を改善させるため、外科的切除が第1選択となる。数が少なければ局所麻酔下に切除(多くは単純切除縫縮)する。数が多ければ全身麻酔下に出来る限り切除する⁴³⁾。小型のものはトレパンによる切除、電気焼灼術⁴⁴⁾、炭酸ガスレーザー⁴⁵⁾、Nd:YAGレーザー⁴⁶⁾による切除も有効である。理由は明らかでないが、NF1患者では手術後の瘢痕形成を生じることは少ない⁴⁷⁾。

b) 神経の神経線維腫 (nodular plexiform neurofibroma)

皮下の神経に沿って紡錘形に硬く触れ、圧痛、放散痛を伴うことが多い。稀に悪性末梢神経鞘腫瘍の発生母地となりうるので外科的切除が望ましい。ただし切除すると神経を切断することになるので知覚鈍麻をきたすことがある。ときに後腹膜腔に大きな腫瘍塊をつくる場合があるので注意を要する⁴⁸⁾。

c) びまん性神経線維腫 (diffuse plexiform neurofibroma)

徐々に増大し、弁状に下垂するため、整容上のみならず視野制限や運動制限などの

機能障害を生ずる。腫瘍内出血による生命の危険や悪性末梢神経鞘腫瘍を続発する危険性があり、腫瘍が増大する前に早期の外科的切除が望ましい。外的刺激により腫瘍内出血を生じ、大きな血腫を形成した直後では穿刺や切開はせず、圧迫や輸血などによる治療を行い、後日血腫除去を施行する。

大型のものは一度に全切除することは困難な場合もあるが、可及的な切除や継続して外科的治療を行うことが重要である。腫瘍内には支持組織のもろい血管が豊富に存在するため、切除時には大量出血の可能性がある。手術にあたっては術前の十分な画像検査（MRI、血管造影など）による病変の評価や塞栓術も有効である⁴⁹⁾。必要に応じて自己血の準備や術中は可能であれば、ターニケットの使用、的確な止血操作を心がけ、出来る限りの出血対策を行う。超音波凝固切開装置⁵⁰⁾や特殊な電気式凝固切開装置⁵¹⁾を用いた切除も有用であると報告されている。しかしながら、頭頸部に生じた例では治療が困難な場合も多く、海外では分子標的薬を用いた臨床試験が行われている。その結果については第2章に詳しく記載しているので、参照していただきたい。

d) 悪性末梢神経鞘腫瘍 (malignant peripheral nerve sheath tumor)

急速に増大する硬い腫瘍をみた場合には、悪性を疑い早期の精査が重要である⁵²⁾。治療の第1選択は広範囲外科的切除であるが、発生部位により広範囲切除が出来ない場合や比較的早期から遠隔転移をきたすこともある。一般的に放射線療法や化学療法の効果は低い^{53) 54)}。再発率も高く、5年生存率は40%前後と予後不良である⁵⁵⁾。以前は

NF に合併したものはさらに予後は悪いとされていたが、近年その差はなくなってきている。多剤化学療法や海外では分子標的薬による臨床試験が試みられているが、未だ予後の改善には至っていない⁵⁶⁾。

なお、NF1 に合併した腫瘍に対する放射線治療は二次的な悪性腫瘍（特に悪性末梢神経鞘腫瘍）のリスクを高めるとの報告もあるので、注意が必要である⁵⁷⁾。

3) その他の皮膚病変

a) 若年性黄色肉芽腫

幼少時にしばしば合併してみられ、多発することが多い。NF1 の診断に有用との報告がある⁵⁸⁾。通常1～2年で自然に消退するので治療は必要としない。

b) グロームス腫瘍

合併頻度は極めて低いが、一般の発生率と比較してやや発生頻度が高く、痛みを伴う場合が多いため、外科的切除を行う⁵⁹⁾。

c) 貧血母斑

通常治療を必要としない。若年性黄色肉芽腫と同様に NF1 の小児に合併することが多く、診断に有用との報告もある^{58) 60)}。

2. 神経系の病変

1) 脳腫瘍

頻度は低いですが、神経膠腫を合併することがあり、大半は病理学的に良性の毛様細胞性星細胞腫（WHO grade 1）である⁶¹⁾。視神経や視交叉部に発生することが多く、視力障害がみられる。脳幹部や大脳半球に発生すると持続的な頭痛、嘔気、麻痺など中枢神経症状が出現する。これらの症状がみられれば、MRI 検査をして早期に脳神経外科専門医へ紹介する。MRI で経過観察し、腫瘍の成長が明らかであれば、外科的にできる限り摘出し、必要に応じて化学療法や放射線療法を考慮する。

2) 脳神経、脊髄神経の神経線維腫

痛み、痺れなどの神経症状が出現した場合は、脳神経外科専門医、整形外科専門医へ紹介を行う。通常外科的切除を考慮するが、全切除が難しい場合や術後に後遺症を残す場合がある⁶²⁾。

3) Unidentified bright object (UBO)

NF1 の小児に脳の MRI 検査を行うと半数近くに小脳、脳幹部、基底核などに T2 強調画像で高信号病変が認められ、UBO と呼ばれる⁶³⁾。本症の病因についてはいまだ不明であるが、脳腫瘍の発生母地となることはなく、加齢とともに徐々に見られなくなるため、治療の必要はない。

3. 骨病変

1) 脊椎変形

脊椎の変形は10歳以前から始まることが多いが、15歳を過ぎて変形がみられなければその後新たに出現する可能性は低い⁶⁴⁾。変形には側彎、後彎、前彎があり、側彎あるいは、側彎と後彎の合併が多い。Dystrophic typeは急峻なカーブを呈し、急速に進行することが多い⁶⁵⁾。診察時に左右の肩の高さに違いがある場合やお辞儀の姿勢で左右の背中の高さの違いがみられれば必要に応じてX線撮影等の検査を行い、整形外科専門医へ紹介する。変形が著しくなる前に治療を行うことが重要である。

2) 四肢骨の変形（先天性脛骨偽関節症）

頻度は低いが乳児期に下肢にみられることが多く、骨の菲薄化、変形により容易に骨折して偽関節を形成するため、早期に整形外科専門医へ紹介を行う。手術時期については5歳前後を境に考え方は異なるが、偽関節は保存的治療では骨癒合を期待できないため、外科的治療を要する⁶⁶⁾。現在、血管柄付き骨移植や外部から鋼線で骨を牽引固定するイリザロフ法⁶⁷⁾により骨癒合率が向上し、切断術を行うことはほとんどない。

3) 頭蓋骨、顔面骨の骨欠損

小型の骨欠損は気づかれることが少なく、放置されることもあるが、大型のものでは髄膜瘤、脳瘤を起こすことがあるため、脳神経外科専門医へ紹介する。眼窩後壁の蝶形骨欠損は小児期からみられ、徐々に欠損が拡大するとともに、眼窩上壁や側頭部など周辺の変形も進行する。症状として拍動性の眼球突出がみられるが、初期には

視力障害や眼球運動障害はみられない。治療には手術が必要で、自家骨，血流つき自家骨，人工骨が用いられるが，自家骨は長期的には吸収されてしまうことが多い。眼窩内にびまん性神経線維腫を合併していると根治手術は困難である⁶⁸⁾。

4. 眼病変

1) 虹彩小結節 (Lisch nodule)

視力障害をきたすことはほとんどなく，診断的意義は大きい⁶⁹⁾，通常治療を必要とすることはない。

2) 視神経膠腫 (optic glioma)

本邦においてはその合併頻度は低く，無症状で経過することや自然退縮も報告されている⁷⁰⁾。しかし，長期的には腫瘍が進行することも多く，視力障害などの症状が出現した場合には小児科専門医，眼科専門医，脳神経外科専門医と相談し，治療方針を決定する^{71) 72)}。治療の第一選択は，白金製剤を中心とした化学療法であるが，長期的な有効性については明確なエビデンスがない⁷³⁾⁻⁸⁰⁾。腫瘍が視神経に限局して既に失明している場合には，腫瘍の進行による対側視力視野障害を予防するために視神経と共に腫瘍を摘出する。また，病理診断が必要な場合や腫瘍が大きく水頭症を伴う場合には，視力障害を起こさないように部分摘出を行う。放射線治療は二次性悪性腫瘍のリスクを高めるため，特に小児期には推奨されない。

5. その他の病変

1) 褐色細胞腫 (pheochromocytoma)

合併は極めて稀であるが、一般の発生率と比較してやや発生頻度が高いため³⁰⁾、高血圧や副腎に腫瘍がみられた場合には泌尿器科専門医に紹介し、外科的切除を考慮する。

2) 消化管間質腫瘍 (GIST)

消化管壁に発生する間葉系腫瘍で *c-kit* 遺伝子産物 KIT を高発現する。合併頻度は 5-25%と報告されており²⁸⁾、下血や腹痛などの症状が出現した場合には、消化器外科専門医に紹介し、外科的切除を考慮する。進行すると腸閉塞や消化管穿孔をきたすことがある。注意が必要である。NF1 に合併した GIST ではチロシンキナーゼ阻害薬 (イマチニブ) は無効である。

3) 限局性学習症 (学習障害) /注意欠如多動症/自閉スペクトラム症

多くの NF1 罹患者の知能は正常であるが、約 8 割で認知機能の 1 つ以上の領域で中等度以上の障害を有するといわれている⁸¹⁾。狭義の学習障害 (限局性学習症) は 20%で⁸¹⁾、注意欠如多動症は 40-50%、自閉スペクトラム症は 20-30%にみられる^{82) 83)}。NF1 患者では、少なくとも診断時と就学前に発達障害、認知機能についての評価を行い、必要な支援を受けられるようにすべきである。

4) 頭痛・偏頭痛/てんかん

NF1 患者では頭痛の訴えは多く、なかでも偏頭痛は 10 歳以上の患者の半数近くで認められる^{83) 84)}。てんかんは NF1 患者の 6-14%に合併するといわれている^{83) 85)}。発作が疑われる場合は専門医へ紹介する。

5) もやもや病

NF1 では稀にもやもや病の合併が見られる (<1%)⁸⁶⁾。一過性の脳虚血発作など合併が疑われる場合は、脳神経外科専門医へ紹介する。

遺伝相談

NF1 は常染色体優性の遺伝性疾患であり、浸透率はほぼ 100%であるので本人が本症に罹患している場合には子供に遺伝する確率は常に 50%となる。ただし、両親ともに健常であっても突然変異により NF1 を生じると考えられている。遺伝子診断を行う際には遺伝診療科等による事前の遺伝カウンセリングが望ましい。ただし、現在診断目的で NF1 の遺伝子検査を行っている施設はない。出生前診断は技術的には可能であるが⁸⁷⁾、個々の患者の重症度に大きな差のある疾患に出生前診断を行うことに対する社会的同意が得られておらず、仮に胎児が罹患していたとしても倫理的な観点からも人工妊娠中絶の是非を判断することは難しいので、本邦においては現在行われていない。

結語

NF1は原因遺伝子が明らかになってはいるが、現在のところ根治的治療法はない。しかしながら、治療にあたる医師は皮膚病変の存在がいかに関患者やその家族に精神的苦痛を与え、社会生活をしていく上で大きな障害となっているかということを十分に認識し、個々の患者の希望に応じた適切な治療を行ってほしい。今回、改定した NF1 診療ガイドラインが日常診療の一助となることを期待する。

文献

- 1) 吉田雄一, 久保田由美子, 金田眞理ほか: 神経線維腫症1型(レックリングハウゼン病)の診断基準および治療ガイドライン, 日皮会誌, 2008; 118: 1657-1666.
- 2) Tidyman WE, Rauen KA: The RASopathies: developmental syndromes of Ras/MAPK pathway dysregulation, *Curr Opin Genet Dev*, 2009; 19: 230-236.
- 3) Brems H, Chmara M, Sahbatou M, et al: Germline loss-of-function mutation in SPRED1 cause a neurofibromatosis 1-like phenotype, *Nat Genet*, 2007; 39: 1120-1126.
- 4) ClinicalTrials.gov. A service of the U.S. National Institutes of Health. URL : <https://clinicaltrials.gov>
- 5) Viskochil D, Buchberg AM, Xu GF, et al: Deletions and a translocation interrupt a cloned gene at the neurofibromatosis type 1 locus, *Cell*, 1990; 62: 187-192.
- 6) Cawthon RM, Weiss R, Xu GF, et al: A major segment of the neurofibromatosis type 1 gene: cDNA sequence, genomic structure, and point mutations, *Cell*, 1990; 62: 193-201.
- 7) Wallace MR, Marchuk DA, Andersen LB, et al: Type 1 neurofibromatosis gene: identification of a large transcript disrupted in three NF1 patients, *Science*, 1990; 249: 181-186.
- 8) Trofatter JA, MacCollin MM, Rutter JL, et al: A novel moesin-, ezrin-,

radixin-like gene is a candidate for the neurofibromatosis 2 tumor suppressor, *Cell*, 1993; 72: 791-800.

9) Rouleau GA, Merel P, Lutchman M, et al: Alterations in a new gene encoding a putative membrane-organizing protein causes neurofibromatosis type 2, *Nature*, 1993; 363: 515-521.

10) 高木廣文, 稲葉 裕, 高橋月容ほか: レックリングハウゼン病と結節性硬化症の2次調査の重複率と全国患者数, 厚生省特定疾患神経皮膚症候群調査研究 昭和 62 年度研究報告書, 東京, 1988, 11-15.

11) Littler M, Morton NE: Segregation analysis of peripheral neurofibromatosis (NF1), *J Med Genet*, 1990; 27: 307-310.

12) Takano T, Kawashima T, Yamanouchi Y, et al: Genetics of neurofibromatosis 1 in Japan mutation rate and paternal age effect, *Hum Genet*, 1992; 89: 281-286.

13) Li Y, O'Connell P, Breidenbach HH, et al: Genomic organization of the neurofibromatosis 1 gene (NF1), *Genomics*, 1995; 25: 9-18.

14) Xu GF, Lin B, Tanaka K, et al: The catalytic domain of the neurofibromatosis 1 gene product stimulate ras GTPase and complements ira mutations of *S. cerevisiae*, *Cell*, 1990; 62: 835-841.

15) Gottfried ON, Viskochil DH, Couldwell WT: Neurofibromatosis type 1 and

tumorigenesis: molecular mechanisms and therapeutic implication. *Neurosurg Focus*, 2010; 28: E8.

16) Niimura M: Neurofibromatosis in Japan, In: Ishibashi Y, Hori Y (eds): *Tuberous sclerosis and neurofibromatosis: epidemiology, pathophysiology, biology and management*, Excerpta Medica, Amsterdam, 1990, 22-31.

17) Ferner RE, Huson SM, Thomas N, et al: Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1, *J Med Genet*, 2007; 44: 81-88.

18) Conference Report: Neurofibromatosis: Conference Statement, *Arch Neurol*, 1998; 45: 575-578.

19) Korf BR: Diagnostic outcome in children with multiple café au lait spots, *Pediatrics*, 1992; 90: 924-927.

20) Muraoka R, Takenouchi T, Torii C, et al: The use of next-generation sequencing in molecular diagnosis of neurofibromatosis type 1: a validation study, *Genet Test Mol Biomarkers*, 2014; 18: 722-735.

21) Ruggieri M, Huson SM: The clinical and diagnostic implications of mosaicism in the neurofibromatoses, *Neurology*, 2001; 56: 1433-1443.

22) Tinschert S, Naumann I, Stegmann E, et al: Segmental neurofibromatosis is caused by somatic mutation of the neurofibromatosis type 1 (NF1) gene, *Eur J Hum*

Genet, 2000; 8: 455-459.

23) Tanito K, Ota A, Kamide R, Nakagawa H, Niimura M: Clinical features of 58 Japanese patients with mosaic neurofibromatosis 1, *J Dermatol*, 2014; 41: 724-728.

24) Messiaen L, Yao S, Brems H, et al: Clinical and mutational spectrum of neurofibromatosis type 1-like syndrome, *JAMA*, 2009; 302: 2111-2118.

25) Asthagiri AR, Parry DM, Butman JA, et al: Neurofibromatosis type 2, *Lancet*, 2009; 373: 1974-1986.

26) Drappier J-C, Khosrotehrani K, Zeller J, Revuz J, Wolkenstein P: Medical management of neurofibromatosis 1: A cross-sectional study of 383 patients, *J Am Acad Dermatol*, 2003; 49: 440-444.

27) Walker L, Thompson D, Easton D, et al: A prospective study of neurofibromatosis type 1 cancer incidence in the UK, *Br J Cancer*, 2006; 95: 233-238.

28) Mussi C, Schildhaus HU, Gronchi A, Wardelmann E, Hohenberger P: Therapeutic consequences from molecular biology for gastrointestinal stromal tumor patients affected by neurofibromatosis type 1, *Clin Cancer Res*, 2008; 14: 4550-4555.

29) Madanikia SA, Bergner A, Ye X, et al: Increased risk of breast cancer in women with NF1, *Am J Med Genet A*, 2012; 158A: 3056-3060.

30) Walther MM, Herring J, Enquist E, Keiser HR, Linehan WM: Von Recklinghausen' s

disease and pheochromocytomas, *J Urol*, 1999; 162: 1582-1586.

31) Friedman JM, Arbiser J, Epstein JA, et al: Cardiovascular disease in neurofibromatosis 1: a report of the NF1 cardiovascular task force, *Genet Med*, 2003; 4: 105-111.

32) Lin AL, Gutmann DH: Advances in the treatment of neurofibromatosis-associated tumors, *Nat Rev Clin Oncol*. 2013; 10: 616-24.

33) Otsuka F: Epidemiology of neurofibromatosis 1 in Japan, In: Niimura M (eds): *Phacomatosis in Japan, Monograph on cancer research*, Japan Sci Soc Press & Karger, Tokyo, 1999, 125-132.

34) Habif TP: Light-related disease and disorders of pigmentation, In: Habif TP (eds): *Clinical Dermatology. A color guide to diagnosis and therapy*, Mosby, St Louis, 1990, 472-497.

35) Taylor CR, Anderson RP: Treatment of benign pigmented epidermal lesions by Q-switched ruby laser, *Int J Dermatol*, 1993; 32: 903-912.

36) 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.

- 37) Alster TS, Williams CM: Café-au-lait macule in type V skin: Successful treatment with a 510 nm pulsed dye laser, *J Am Acad Dermatol*, 1995; 33: 1042-1043.
- 38) Somyos K, Boonchu K, Somsak K, Panadda L, Leopairut J: Copper vapour laser treatment of café-au-lait macules, *Br J Dermatol*, 1996; 135: 964-968.
- 39) Nakayama J, Kiryu H, Urabe K, et al: Vitamin D₃ analogues improve café au lait spots in patients with von Recklinghausen' s disease: experimental and clinical studies, *Eur J Dermatol*, 1999; 9: 202-206.
- 40) Yoshida Y, Sato N, Furumura M, Nakayama J: 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.
- 41) Niimura M: Aspects in neurofibromatosis from the viewpoint of dermatology, *J Dermatol*, 1992; 19: 868-872.
- 42) Wolkenstein P, Zeller J, Revuz J, Ecosse E, Lepage A: Quality-of-life impairment in neurofibromatosis type 1: a cross-sectional study of 128 cases, *Arch Dermatol*, 2001; 137: 1421-1425.
- 43) Onesti MG, Carella S, Spinelli G, et al: The megasession technique for excision of multiple neurofibromas, *Dermatol Surg*, 2010; 36: 1488-1490.
- 44) 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.

45) Becker DW Jr: Use of the carbon dioxide laser in treating multiple cutaneous neurofibromas, *Ann Plast Surg*, 1991; 26: 582-586.

46) Elwakil TF, Samy NA, Elbasiouny MS: Non-excision treatment of multiple cutaneous neurofibromas by laser photocoagulation, *Lasers Med Sci*, 2008; 23: 310-306.

47) 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.

48) Deruyter L, De Waele B: Surgical treatment of a retroperitoneal neurofibroma in von Recklinghausen' s disease, *Eur J Surg Oncol*, 1989; 15: 258-262.

49) Kolker S, Wunder JS, Roche-Nagle G: Hybrid resection of a giant thigh plexiform neurofibroma, *Int J Surg Case Rep*, 2015; 8C: 1-4.

50) Yoshida Y, Yamamoto O: Ultrasonic dissection for diffuse plexiform neurofibroma, *Dermatol Surg*, 2010; 36: 1773-1774.

51) Konno E, Kishi K: Use of the Ligasure™ vessel sealing system in neurofibroma exciseon to control postoperative bleeding, *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2012; 65: 814-817.

- 52) Ferner RE, Gutmann DH: International consensus statement on malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis 1, *Cancer Res*, 2002; 62: 1573-1577.
- 53) Kahn J, Gillespie A, Tsokos M, et al: Radiation therapy in management of sporadic and neurofibromatosis type 1-associated malignant peripheral nerve sheath tumors, *Front Oncol*, 2014; 4: 324.
- 54) Zehou O, Fabre E, Sbidian E, et al: Chemotherapy for treatment of malignant peripheral nerve sheath tumor in neurofibromatosis 1: a 10-year institutional review, *Orphanet J Rare Dis*, 2013; 8: 127.
- 55) Kolberg M, Holand M, Agesen TH, et al: Survival meta-analysis for >1800 malignant peripheral nerve sheath tumor patients with and without neurofibromatosis type 1, *Neuro Oncol*, 2013; 15: 135-147.
- 56) Bradford D, Kim A: Current treatment options for malignant peripheral nerve sheath tumor, *Curr Treat Options*, 2015; 16: 328.
- 57) Madden JR, Rush SZ, Stence N, et al: Radiation-induced gliomas in 2 pediatric patients with neurofibromatosis type 1: case study and summary of the literature, *J Pediatr Hematol Oncol*, 2014; 36; e105-108.
- 58) Ferrari F, Masurel A, Olivier-Faivre L, Vabres P: Juvenile xanthogranuloma

and nevus anemic in the diagnosis of neurofibromatosis type 1, *JAMA Dermatol*, 2014; 150: 42-46.

59) Stewart DR, Sloan JL, Yao L, et al: Diagnosis, management, and complications of glomus tumors of the digits in neurofibromatosis type 1, *J Med Genet*, 2010; 47: 525-532.

60) Marque M, Roubertie A, Jaussent A, et al: Nevus anemic in neurofibromatosis type 1: a potentiall new diagnostic criterion, *J Am Acad Dermatol*, 2013; 69: 768-775.

61) Guillamo JS, Creange A, Kalifa C, et al: Prognosric factors of CNS tumours in Neurofibromatosis 1 (NF1): a retrospective study of 104 patients, *Brain*, 2003; 126: 152-160.

62) Thakkar SD, Feiqen U, Mautner VF: Spinal tumours in neurofibromatosis type 1: an MRI study of frequency, multiplicity and variety, *Neuroradiology*, 1999; 41: 625-629.

63) Van Es S, North KN, McHugh K, De Silva M: MRI findings in children with neurofibromatosis type 1: a prospective study, *Pediatr Radiol*, 1996; 26: 478-487.

64) Durrani AA, Crawford AH, Chouhdry SN, Saifuddin A, Morley TR: Modulation of spinal deformities in patients with neurofibromatosis type 1, *Spine*, 2000; 25:

69-75.

65) Funasaki H, Winter RB, Lonstein JE, Denis F: Pathophysiology of spinal deformities in neurofibromatosis. An analysis of seventy-one patients who had curves associated with dystrophic changes, *J Bone Joint Surg*, 1994; 76: 692-700.

66) Heikkinen ES, Poyhonen MH, Kinnunen PK, Seppanen UI: Congenital pseudarthrosis of the tibia: Treatment and outcome at skeletal maturity in 10 children, *Acta Orthop Scand*, 1999; 70: 275-282.

67) Ilizarov GA, Gracheva VI: Bloodless treatment of congenital pseudarthrosis of the crus with simultaneous elimination of shortening using dosed distraction, 1971; *Ortop Travmatol Protez*, 32: 42-46.

68) De Vries J, Freihofer HP, Menovsky T, Cruysberg JR: Successful surgical repair of progressive exophthalmos caused by a meningocele in a patient with neurofibromatosis type 1: case report, *J Neurosurg*, 1998; 89: 1032-1035.

69) Lubs ML, Bauer MS, Formas ME, Djokic B: Lisch nodules in neurofibromatosis 1, *N Engl J Med*, 1991; 324: 1264-1266.

70) Piccirilli M, Lenzi J, Delfinis C, et al: Spontaneous regression of optic pathways gliomas in three patients with neurofibromatosis type 1 and critical review of the literature, *Childs Nerv Syst*, 2006; 22: 1332-1337.

- 71) Listernick R, Ferner RE, Liu GT, Gutmann DH: Optic pathway gliomas in neurofibromatosis-1: controversies and recommendations, *Ann Neurol*, 2007; 61: 189-198.
- 72) Hernaiz Driever P, von Hornstein S, Pietsch T, et al: Natural history and management of low-grade glioma in NF-1 children, *J Neurooncol*, 2010; 100: 199-207.
- 73) Kalin-Hajdu E, Decarie JC, Marzouki M, et al: Visual acuity of children treated with chemotherapy for optic pathway gliomas, *Pediatr Blood Cancer*, 2014; 61: 223-227.
- 74) Ater JL, Xia C, Mazewski CM, et al: Nonrandomized comparison of neurofibromatosis type 1 and non-neurofibromatosis type 1 children who received carboplatin and vincristine for progressive low-grade glioma: a report from the Children's Oncology Group, *Cancer*, 2016; 122: 1928-1936.
- 75) Lassaletta A, Scheinemann K, Zelcer SM, et al: Phase II weekly vinblastine for chemotherapy-naïve children with progressive low-grade glioma: a Canadian Pediatric Brain Tumor Consortium Study, *J Clin Oncol*, 2016; 34: 3537-3543.
- 76) Varan A, Batu A, Cila A, et al: Optic glioma in children: a retrospective analysis of 101 cases, *Am J Clin Oncol*, 2013; 36: 287-292.
- 77) Fisher MJ, Loguidice M, Gutmann DH, et al: Visual outcomes in children with

neurofibromatosis type 1-associated optic pathway glioma following chemotherapy: a multicenter retrospective analysis, *Neuro-Oncol*, 2012; 14: 790-797.

78) Doganis D, Pourtsidis A, Tsakiris K, et al: Optic pathway glioma in children: 10 years of experience in a single institution, *Pediatr Hematol Oncol*, 2016; 33: 102-108.

79) El Beltagy MA, Reda M, Enayet A, et al: Treatment and outcome in 65 children with optic pathway gliomas, *World Neurosurg*, 2016; 89: 525-534.

80) Blanchard G, Lafforgue MP, Lion-Francois L, et al: Systematic MRI in NF1 children under six years of age for the diagnosis of optic pathway gliomas. Study and outcome of a French cohort, *Eur J Paediatr Neurol*, 2016; 20: 275-281.

81) Hyman SL, Arthur Shores E, North KH: Learning disabilities in children with neurofibromatosis type 1: subtypes, cognitive profile, and attention-deficit-hyperactivity disorder, *Dev Med Child Neurol*, 2006; 48: 973-977.

82) Garg S, Lehtonen A, Huson SM, et al: Autism and other psychiatric comorbidity in neurofibromatosis type 1: evidence from a population-based study, *Dev Med Child Neurol*, 2012; 55: 139-145.

83) Hirabaru K, Matsuo M. Neurological comorbidity in children with

neurofibromatosis type 1, submitted.

84) Pinho RS, Fusão EF, Paschoal JK, et al: Migraine is frequent in children and adolescents with neurofibromatosis type 1, *Pediatr Int*, 2014; 56: 865-867.

85) Ostendorf AP, Gutmann DH, Weisenberg JLZ. Epilepsy in individuals with neurofibromatosis type 1, *Epilepsia*, 2013; 54: 1810-1814.

86) Vargiami E, Sapountzi E, Samokovitis D, et al: Moyamoya syndrome and neurofibromatosis type 1, *Ital J Pediatr*, 2014; 40: 59.

87) Merker VL, Murphy TP, Hughes JB, et al: Outcome of preimplantation genetic diagnosis in neurofibromatosis type 1, *Fertil Steril*, 2015; 103: 761-768.

第2章

NF1 の治療に関するエビデンスに基づいたクリニカルクエスチョン (clinical question: CQ)

NF1 は比較的まれな遺伝性の疾患で合併する症候も多彩であるため、単一の疾患（例えば皮膚悪性腫瘍）と比較し、エビデンスに基づいた治療の報告は少ない。しかしながら、近年海外では様々な薬剤を用いた臨床試験が行われており、現時点での最新の知見をもとに NF1 の主な合併症に対する治療に関する CQ を作成し、推奨度を示すこととした。

1. エビデンスの収集

使用したデータベース：PubMed, Cochrane database systemic review, 医学中央雑誌 web

検索期間：2016 年 12 月末までに検索可能であった文献

2. エビデンスレベルと推奨度の分類基準

日本皮膚科学会皮膚ガイドライン（皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン第2版）⁸⁸⁾で採用されている基準を参考にして、推奨度を決定した（表6）。

文献

88) 上田哲也, 古賀弘志, 宇原 久ほか: 日本皮膚科学会皮膚ガイドライン 皮膚悪性

腫瘍診療ガイドライン第2版, 日皮会誌, 2015; 125(1): 5-75.

治療の推奨度と解説

13項目のCQの推奨度を(表7)にまとめた.

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³⁵⁾, QスイッチNd-YAGレーザー³⁶⁾, パルスダイレーザー³⁷⁾, 銅蒸気レーザー³⁸⁾, フォトRF(フォトフェイシャル+高周波)⁴⁰⁾, アレクサンドライトレーザー⁸⁹⁾)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

35) 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)

36) 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)

37) 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)

38) 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)

40) 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)

89) 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)

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が，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⁴³⁾．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^{44) 90)}，炭酸ガスレーザー⁴⁵⁾，Nd:YAG レーザー⁴⁶⁾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⁴⁷⁾，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⁹¹⁾．

文献

43) 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)

90) 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)

44) 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)

45) 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)

46) 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)

47) 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)

91) 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 : C1~C2

推奨文 : 増大傾向のあるびまん性神経線維腫に対して, mTOR 阻害薬による増大速度の

低下が見られるが、非進行性びまん性神経線維腫に対する効果はなく、その長期的な有効性については不明である。

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⁹²⁾。しかしながら、明らかな効果は認められなかった。一方、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、プラセーボ群と比較して、シロリムス投与により腫瘍の増大速度の低下がみられた⁹³⁾。しかしながら、その長期的な有効性については不明である。

文献

92) 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 III)

93) 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 II)

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，長期的な有効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⁹⁴⁾．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 で治療を開始したところ，3 ヶ月後には腫瘍は 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⁹⁵⁾．36 名の NF1 患者に対して 6 ヶ月間治療を行い，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 ヶ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%) ．しかしながら，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効果や安全性については不明である．

文献

94) 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)

95) 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 III)

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⁹⁶⁾。進行期の MPNST に対して従来の化学療法の効果は乏しく⁹⁷⁾、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⁹⁸⁾。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⁹⁹⁾。

文献

96) Farid M, Demicco EG, Garcia R, et al: Malignant peripheral nerve sheath tumors, *Oncologist*, 2014; 19: 193-201.

97) 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.

98) 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 III)

99) 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 III)

CQ6：NF1に合併した消化管間質腫瘍（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¹⁰⁰⁾。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¹⁰¹⁾、NF1に合併したGISTではこれらの遺伝子に変異はみられず¹⁰²⁾、イマチニブの効果は証明されていない²⁸⁾。

文献

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

101) Corless CL: Gastrointestinal stromal tumors: what do we know now? *Mod Pathol*, 2014; 27: S1-S16.

102) Kinoshita K, Hirota S, Isozaki K, et al: Absence of *c-kit* gene mutations in gastrointestinal stromal tumours from neurofibromatosis type 1 patients, *J Pathol*, 2004; 202: 80-85.

28) Mussi C, Schildhaus HU, Gronchi A, et al: Therapeutic consequences from molecular biology for gastrointestinal stromal tumor patients affected by neurofibromatosis type 1, *Clin Cancer Res*, 2008; 14: 4550-4555. (エビデンスレベル III)

CQ7 : NF1 の認知機能の改善にスタチン製剤は有効か？

推奨度 : C2~D

推奨文 : NF1 の認知機能の改善にスタチン製剤の効果は証明されていない。

解説 : スタチン製剤は HMG-CoA 還元酵素を阻害する作用があり, コレステロールの中間産物である farnesyl pyrophosphate の生成を抑制する. その結果, ras のファルネシル化 は阻害される. NF1 のマウスモデルを用いた実験ではスタチン製剤による認知機能の改善がみられたため¹⁰³⁾, シンバスタチンによるランダム化比較試験が行われた. 2008 年に 62 名の NF1 小児患者に対して 12 週間の試験が行われたが, 効果はなかった¹⁰⁴⁾. その後, 投与期間を 12 ヶ月に延長して再度 84 名の NF1 小児患者に対して試験が行われたが, 明らかな効果は認められなかった¹⁰⁵⁾. なお, 現在ロバスタチンを用いた

ランダム化比較試験が海外で行われているが、まだ結果がでていない。

文献

103) Costa RM, Federov NB, Kogan JH, et al: Mechanism for the learning deficits in a mouse model of neurofibromatosis type 1, *Nature*, 2002; 415: 526-530.

104) Krab LC, de Goede-Bolder A, Aarsen FK, et al: Effect of simvastatin on cognitive functioning in children with neurofibromatosis type 1, *JAMA*, 2008; 300: 287-294. (エビデンスレベル II)

105) van der Vaart T, Plasschaert E, Rietman AB, et al: Simvastatin for cognitive deficits and behavioural problems in patients with neurofibromatosis type 1 (NF1-SIMCODA): a randomized, placebo-controlled trial, *Lancet Neurol*, 2013; 12: 1076-1083. (エビデンスレベル II)

CQ8 : NF1 に合併した注意欠如多動症 (attention deficit hyperactivity disorder, ADHD) にメチルフェニデートは有効か?

推奨度 : B

推奨文 : メチルフェニデートは ADHD の治療に一般的に用いられている治療薬であり、NF1 に合併した ADHD にも有効である。ただし、メチルフェニデートの使用に際しては

ADHD に精通した専門医による治療が望ましい。

解説：メチルフェニデートは神経伝達物質（ドパミン，ノルアドレナリン）の細胞内への取り込みを抑制する中枢神経刺激薬である¹⁰⁶⁾。NF1 では半数近くに ADHD を合併するが，2002 年に NF1 に合併した ADHD（20 名）に対してメチルフェニデート（5-15 mg/日）による治療を 1 年間行い，その有効性が報告された¹⁰⁷⁾。2014 年には NF1 に合併した ADHD に対するランダム化比較試験の結果が報告された。9 週間のクロスオーバー試験であったが，4 週間という短い投薬期間でもその効果が確認された¹⁰⁸⁾。

なお，メチルフェニデートは褐色細胞腫のある患者には使用禁忌となっているため，注意が必要である。

文献

106) Engert V, Pruessner JC: Dopaminergic and noradrenergic contributions to functionality in ADHD: the role of methylphenidate, *Curr Neuropharmacol*, 2008; 6: 322-328.

107) Mautner VF, Kluwe L, Thakker SD, et al: Treatment of ADHD in neurofibromatosis type 1, *Dev Med Child Neurol*, 2002; 44: 164-170. (エビデンスレベル III)

108) Lion-Francois L, Gueyffier F, Mercier C, et al: The effect of methylphenidate on neurofibromatosis type 1: a randomized, double-blind, placebo-controlled,

crossover trial, *Orphanet J Rare Dis*, 2014; 9: 142. (エビデンスレベル II)

CQ9: NF1 に合併した視神経膠腫に化学療法は有効か?

推奨度: B

推奨文: 増大する腫瘍に対して白金製剤を中心とした化学療法が推奨される。しかしながら、長期的な有効性については不明である。

解説: NF1 小児に伴う視神経膠腫について、年少者では腫瘍退縮の報告もあるが⁷⁰⁾、長期経過観察すると 75%の腫瘍は進行する⁷²⁾。小児視神経膠腫に対する治療の第一選択は白金製剤を中心とした化学療法であり⁷³⁾、NF1 に合併した視神経膠腫にも化学療法が推奨される。NF1 に伴う小児視神経膠腫は孤発例の視神経膠腫よりも予後が良い⁷⁴⁾⁻⁷⁶⁾。化学療法の長期的効果については、腫瘍制御や視機能温存の面で有効との報告と⁷²⁾⁷⁷⁾⁻⁷⁹⁾、有効ではないとの報告がある⁷³⁾⁸⁰⁾。

文献:

70) Piccirilli M, Lenzi J, Delfinis C, et al: Spontaneous regression of optic pathways gliomas in three patients with neurofibromatosis type 1 and critical review of the literature, *Childs Nerv Syst*, 2006; 22: 1332-1337. (エビデンスレベル V)

72) Hernaiz Driever P, von Hornstein S, Pietsch T, et al: Natural history and management of low-grade glioma in NF-1 children, *J Neurooncol*, 2010; 100: 199-207.

(エビデンスレベル IV)

73) Kalin-Hajdu E, Decarie JC, Marzouki M, et al: Visual acuity of children treated with chemotherapy for optic pathway gliomas, *Pediatr Blood Cancer*, 2014; 61:

223-227. (エビデンスレベル V)

74) Ater JL, Xia C, Mazewski CM. et al: Nonrandomized comparison of neurofibromatosis type 1 and non-neurofibromatosis type 1 children who received carboplatin and vincristine for progressive low-grade glioma: a report from the Children's Oncology Group, *Cancer*, 2016; 122: 1928-1936. (エビデンスレベル

III)

75) Lassaletta A, Scheinemann K, Zelcer SM, et al: Phase II weekly vinblastine for chemotherapy-naïve children with progressive low-grade glioma: a Canadian

Pediatric Brain Tumor Consortium Study, *J Clin Oncol*, 2016; 34: 3537-3543. (エ

ビデンスレベル III)

76) Varan A, Batu A, Cila A, et al: Optic glioma in children: a retrospective analysis of 101 cases, *Am J Clin Oncol*, 2013; 36: 287-292. (エビデンスレベル

V)

77) Fisher MJ, Loguidice M, Gutmann DH, et al: Visual outcomes in children with neurofibromatosis type 1-associated optic pathway glioma following chemotherapy: a multicenter retrospective analysis, *Neuro-Oncol*, 2012; 14: 790-797. (エビデンスレベル V)

78) Doganis D, Pourtsidis A, Tsakiris K, et al: Optic pathway glioma in children: 10 years of experience in a single institution, *Pediatr Hematol Oncol*, 2016; 33: 102-108. (エビデンスレベル V)

79) El Beltagy MA, Reda M, Enayet A, et al: Treatment and outcome in 65 children with optic pathway gliomas, *World Neurosurg*, 2016; 89: 525-534. (エビデンスレベル V)

80) Blanchard G, Lafforgue MP, Lion-Francois L, et al: Systematic MRI in NF1 children under six years of age for the diagnosis of optic pathway gliomas. Study and outcome of a French cohort, *Eur J Paediatr Neurol*, 2016; 20: 275-281. (エビデンスレベル IV)

CQ10 : NF1 に合併した毛様細胞性星細胞腫に治療は必要か？

推奨度 : C1

推奨文 : 急速な成長や明らかな神経学的悪化があれば, 治療を考慮する.

解説： NF1 に合併した毛様細胞性星細胞腫は視神経に次いで脳幹部に発生し，稀にはその他の部位にも発生する．成人の NF1 に発生した視神経以外の毛様細胞性星細胞腫は，小児例と比較して予後不良の経過をとる^{109) 110)}．また，NF1 に伴う脳幹部腫瘍の病理学的および生物学的特性は予測が難しく，悪性転化も報告されている¹¹¹⁾．NF1 に伴う脳幹部腫瘍の多くは治療を必要としないが，急速な成長や明らかな神経学的悪化があれば，生検による組織診断，手術による摘出，化学療法や放射線治療などを考慮する必要がある¹¹²⁾．

文献：

109) Strowd RE III, Rodriguez FJ, McLendon RE, et al: Histologically benign, clinically aggressive: progressive non-optic pathway pilocytic astrocytomas in adult NF1, *Am J Med Genet A*, 2016; 170: 1455-1461. (エビデンスレベル V)

110) Guillamo JS, Creange A, Kalifa C, et al: Prognostic factors of CNS tumours in neurofibromatosis 1 (NF1): a retrospective study of 104 patients, *Brain*, 2003; 126: 152-160. (エビデンスレベル V)

111) Bilaniuk LT, Molloy PT, Zimmerman RA, et al: Neurofibromatosis type 1: brain stem tumours, *Neuroradiology*, 1997; 39: 642-653. (エビデンスレベル V)

112) Pollack IF, Shultz B, Mulvihill JJ: The management of brainstem gliomas in

patients with neurofibromatosis 1, *Neurology*, 1996; 46: 1652-1660. (エビデンスレベル V)

CQ11 : NF1 に合併した拍動性眼球突出 (骨欠損) に対する再建術は長期的に有効か?

推奨度 : C1

推奨文 : チタンメッシュ, 人工骨を用いた再建術が行われているが, 長期的な有用性については不明である.

解説 : NF1 に合併した拍動性眼球突出は眼窩後壁 (蝶形骨大翼) の欠損により生じ, 年齢と共に骨欠損が大きくなり, 拍動性眼球突出も進行する. 治療には欠損骨の形成が必要であるが, 遊離骨を用いると長期的に吸収されてしまう¹¹³⁾⁻¹¹⁵⁾. 有茎自家骨は吸収されないが, 手術手技が複雑になる¹¹⁵⁾. 再建にはチタンメッシュなどによる形成やオーダーメイドの人工骨が優れているが¹¹³⁾⁻¹¹⁵⁾, 長期的な有効性についての検討した報告はない.

文献 :

113) Niddam J, Bosc R, Suffee TM, et al: Treatment of sphenoid dysplasia with a titanium-reinforced porous polyethylene implant in orbitofrontal neurofibroma:

report of three cases, *J Craniomaxillofac Surg*, 2014; 42: 1937-1941. (エビデンスレベル V)

114) Lotfy M, Xu R, McGirt M, et al: Reconstruction of skull base defects in sphenoid wing dysplasia associated with neurofibromatosis 1 with titanium mesh, *Clin Neurol Neurosurg*, 2010; 112: 909-914. (エビデンスレベル V)

115) 伊藤英二, 安藤 等, 松本由香ら: NF1 に伴う pulsating exophthalmos の治療, *日レ病会誌*, 2010 ; 1 : 62-66. (エビデンスレベル V)

CQ12 : 脛骨偽関節症に外科的治療は有効か？

推奨度 : B

推奨文 : 保存療法では骨癒合は期待できない。手術を行った場合、骨癒合率は 70%以上で、骨癒合不全、再骨折、下肢長差、足関節変形などの問題も残されているが、日常生活動作の向上が期待できる。

解説 : 生下時に脛骨が前外側に彎曲し、乳児期の荷重歩行に伴い、骨折を生じ、偽関節となる¹¹⁶⁾⁻¹²⁴⁾。同時に腓骨の変形も伴うことが多い^{116), 117)}。骨折を予防するための装具療法の有効性は明らかではない¹¹⁶⁾。年齢によって手術法は多少異なるが、創外固定+骨移植、髄内釘+骨移植、血管柄付き腓骨移植法による偽関節手術の骨癒合率は70%以上である¹¹⁶⁾⁻¹²⁴⁾。しかし、骨癒合後の再骨折、下肢長差、また、髄内釘の場合

には足関節も固定することが多いので、同関節の機能障害などの問題も残存している。

その他の治療法の有効性は不明である¹¹⁷⁾。

文献：

116) Khan T, Joseph B: Controversies in the management of congenital pseudarthrosis of the tibia and fibula, *Bone Joint J*, 2013; 95: 1027-1034.

117) Pannier S: Congenital pseudarthrosis of the tibia, *Orthop Trauma Surg Res*, 2011; 97, 750-761.

118) Bobotas K, Lalloos SN, Nikolaou VS, et al: Successful treatment of congenital pseudarthrosis of the tibia: still a challenge, *Eur J Orthop Surg Traumatol*, 2013; 23: S303-S310. (エビデンスレベルV)

119) Choi IH, Cho TJ, Moon HJ: Ilizarov Treatment of Congenital Pseudarthrosis of the Tibia: A Multi-Targeted Approach Using the Ilizarov Technique, *Clin Orthop Surg*, 2011; 3: 1-8.

120) Borzunov DY, Chevardin AY, Mitrofanov AI: Management of congenital pseudarthrosis of the tibia with the Ilizarov method in a paediatric population: influence of aetiological factors, *Int Orthop*, 2016; 40: 331-339. (エビデンスレベルV)

121) Bhowmick K, Varghese VD: Retrograde Intramedullary Nailing for Recurrent Fracture in Congenital Pseudarthrosis of the Tibia, *J Foot Ankle Surg*, 2016; 55: 1287-1291. (エビデンスレベルV)

122) Dobbs MB, Rich MM, Gordon JE, et al: Use of an intramedullary rod for the treatment of congenital pseudarthrosis of the tibia. Surgical technique, *J Bone Joint Surg Am*, 2005; 87: 33-40. (エビデンスレベルV)

123) Iamaguchi RB, Fucs PMMB, Costa AC, et al: Congenital pseudoarthrosis of the tibia - results of treatment by free fibular transfer and associated procedures -preliminary study, *J Pediatric Orthop B*, 2011; 20: 323-329. (エビデンスレベルV)

124) Su YP, Wang MNH, Chang WN: Successful Treatment of Congenital Pseudarthrosis of the Tibia with Long Segment Fibular Allografting in a Young Child, *J Formos Med Assoc*, 2007; 106: S44-S49. (エビデンスレベルV)

CQ13 : NF1 の脊椎変形に外科的治療は有効か？

推奨度 : C1

推奨文 : NF1 の脊椎変形は，専門施設でのフォロー，治療が必要な病態である．特に dystrophic type の変形は，装具による治療は困難であり，早期の脊椎矯正固定術を考

慮する。NF1 では、思春期特発性側彎症と比べ、偽関節、出血、術後の矯正損失などの合併症のリスクが高い。

解説：側彎症は NF1 の骨病変のうちもっとも頻度が高く、およそ 10%に合併する¹²⁵⁾。

NF1 の側彎症は、dystrophic type と non-dystrophic type に大別される。Dystrophic type は、短く急峻なカーブを呈し、椎体の wedging や scalloping, rib penciling, 硬膜拡張(dural ectasia)等の特徴的な変化がみられる^{65) 126)}。Dystrophic type の変形は、高い確率で進行するとされており、脊椎の変形が高度になる前に手術を行うことが推奨されている¹²⁷⁾⁻¹²⁹⁾。手術のタイミングが遅れ、変形が高度になれば、手術の侵襲も大きくならざるをえず、手術合併症のリスクも高まる。他方、non-dystrophic type は、思春期特発性側彎症に準じた治療が行われる。20-40 度では装具治療、40 度以上のカーブに対しては手術が推奨される。Non-dystrophic type が経過中に dystrophic type に変化することが知られており⁶⁴⁾、特に若年例(7歳未満)ではそのリスクが高いため、注意を要する。

最近、脊柱の長軸成長を阻害しない growing rod による手術も試みられているが、その有用性についてはまだ十分なエビデンスがない。

文献：

125) Akbarnia BA, Gabriel KR, Beckman E, et al: Prevalence of scoliosis in

neurofibromatosis, *Spine (Phila Pa 1976)*, 1992; 17: S244-248.

65) Funasaki H, Winter RB, Lonstein JB, et al: Pathophysiology of spinal deformities in neurofibromatosis. An analysis of seventy-one patients who had curves associated with dystrophic changes, *J Bone Joint Surg Am*, 1994; 76: 692-700.

(エビデンスレベル V)

126) Lykissas MG, Schorry EK, Crawford AH, et al: Does the presence of dystrophic features in patients with type 1 neurofibromatosis and spinal deformities increase the risk of surgery? *Spine (Phila Pa 1976)*, 2013; 38: 1595-1601. (エビデンスレ

ベル V)

127) Kim HW, Weinstein SL: Spine update. The management of scoliosis in neurofibromatosis, *Spine (Phila Pa 1976)*, 1997; 22: 2770-2776.

128) Crawford AH, Parikh S, Schorry EK, et al: The immature spine in type-1 neurofibromatosis, *J Bone Joint Surg Am*, 2007; 89: 123-142.

129) Wang Z, Liu Y: Research update and recent developments in the management of scoliosis in neurofibromatosis type 1, *Orthopedics*, 2010; 33: 335-341.

64) Durrani AA, Crawford AH, Chouhdry SN, et al: Modulation of spinal deformities in patients with neurofibromatosis type 1, *Spine (Phila Pa 1976)*, 2000; 25: 69-75.

(エビデンスレベル V)

(表1) 神経線維腫症1型患者にみられる主な症候のおおよその合併率と初発年齢 (本邦)

症候	合併頻度	初発年齢
カフエ・オ・レ斑	95%	出生時
皮膚の神経線維腫	95%	思春期
神経の神経線維腫	20%	学童期
びまん性神経線維腫	10%	学童期
悪性末梢神経鞘腫瘍	2%	30歳前後が多い (10-20%は思春期頃)
雀卵斑様色素斑	95%	幼児期
視神経膠腫	7-8%	小児期
虹彩小結節	80%	小児期
脊椎の彎曲	10%	学童期
四肢骨の変形・骨折	3%	乳児期
頭蓋骨・顔面骨の骨欠損	5%	出生時
知的障害 (IQ<70)	6-13%	幼児期
限局性学習症	20%	学童期
注意欠如多動症	40-50%	幼児期
自閉スペクトラム症	20-30%	幼児期
偏頭痛	25%	学童期
てんかん	6-14%	小児期
脳血管障害	4%	小児期

(文献16, 83より引用し, 改変)

(表2)

日本皮膚科学会
【神経線維腫症1型（レックリングハウゼン病）の診断基準2017】

(概念)

カフェ・オ・レ斑，神経線維腫を主徴とし，皮膚，神経系，眼，骨などに多種病変が年齢の変化とともに出現し，多彩な症候を呈する全身性母斑症であり，常染色体優性の遺伝性疾患である。

(診断基準)

1) 遺伝学的診断基準

NF1 遺伝子の病因となる変異が同定されれば，神経線維腫症1型と診断する。ただし，その判定（特にミスセンス変異）においては専門科の意見を参考にする。

本邦で行われた次世代シーケンサーを用いた変異の同定率は90%以上と報告されているが，遺伝子検査で変異が同定されなくとも神経線維腫症1型を否定するわけではなく，その診断に臨床的診断基準を用いることに何ら影響を及ぼさないことに留意する。

(2017年2月現在保険適応外)

2) 臨床的診断基準

1. 6個以上のカフェ・オ・レ斑^{*1}
2. 2個以上の神経線維腫（皮膚の神経線維腫や神経の神経線維腫など）またはびまん性神経線維腫^{*2}
3. 腋窩あるいは鼠径部の雀卵斑様色素斑（freckling）
4. 視神経膠腫（optic glioma）
5. 2個以上の虹彩小結節（Lisch nodule）
6. 特徴的な骨病変の存在（脊柱・胸郭の変形，四肢骨の変形，頭蓋骨・顔面骨の骨欠損）
7. 家系内に同症

7項目中2項目以上で神経線維腫症1型と診断する。

<その他の参考所見>

1. 大型の褐色斑
2. 有毛性褐青色斑
3. 若年性黄色肉芽腫
4. 貧血母斑

5. 脳脊髄腫瘍
6. Unidentified bright object (UBO)
7. 消化管間質腫瘍 (Gastrointestinal stromal tumor, GIST)
8. 褐色細胞腫
9. 悪性末梢神経鞘腫瘍
10. 限局性学習症 (学習障害)・注意欠如多動症・自閉スペクトラム症

(診断のポイント)

*1: 多くは出生時からみられる扁平で盛り上がりのない斑であり、色は薄いミルクコーヒー色から濃い褐色に至るまで様々で色素斑内に色の濃淡はみられない。通常大きさは 1~5 cm 程度で形は長円形のものが多く、丸みを帯びた滑らかな輪郭を呈する (小児では大きさが 0.5 cm 以上あればよい)。

*2: 皮膚の神経線維腫は常色あるいは淡紅色の弾性軟の腫瘍であり、思春期頃より全身に多発する。圧痛、放散痛を伴う神経の神経線維腫やびまん性に隆起した神経線維腫がみられることもある。

(診断する上での注意点)

1. 患者の半数以上は孤発例で両親ともに健常のことも多い。
2. 幼少時期にはカフェ・オ・レ斑以外の症候はみられないことも多いため、疑い例では時期をおいて再度診断基準を満たしているかどうかの確認が必要である。
3. 個々の患者にすべての症候がみられるわけではなく、症候によって出現する時期も異なるため、本邦での神経線維腫症 1 型患者にみられる症候のおおよその合併率と初発年齢 (表 1) を参考にして診断を行う。

(文献 1 より引用し, 改変)

(表3) 重症度分類 (DNB 分類)

Stage 1 : D1 であって N0 かつ B0 であるもの
Stage 2 : D1 又は D2 であって N2 及び B2 を含まないもの
Stage 3 : D3 であって N0 かつ B0 であるもの
Stage 4 : D3 であって N1 又は B1 のいずれかを含むもの
Stage 5 : D4、N2、B2 のいずれかを含むもの

皮膚病変 (D)

D1 : 色素斑と少数の神経線維腫が存在する

D2 : 色素斑と比較的多数の神経線維腫が存在する

D3 : 顔面を含めて極めて多数の神経線維腫が存在する

(1cm 程度以上のものが概ね 1000 個以上、体の一部から全体数を推定して評価してもよい)

D4 : びまん性神経線維腫などによる機能障害や著しい身体的苦痛又は悪性末梢神経鞘腫瘍の併発あり

神経症状 (N)

N0 : 神経症状なし

N1 : 麻痺、痛み等の神経症状や神経系に異常所見がある

N2 : 高度あるいは進行性の神経症状や異常所見あり

骨病変 (B)

B0 : 骨病変なし

B1 : 軽度ないし中等度の骨病変 (手術治療を必要としない脊柱または四肢骨変形)

B2 : 高度の骨病変あり < dystrophic type ないし手術治療を要する難治性の脊柱変形 (側彎あるいは後彎) , 四肢骨の高度の変形・偽関節・病的骨折, 頭蓋骨欠損又は顔面骨欠損 >

(表4) 神経線維腫症1型の鑑別診断

< Rasopathies >

Legius 症候群

Noonan 症候群

Noonan syndrome with multiple lentiginos (LEOPARD 症候群)

Cardio-Facio-Cutaneous 症候群

Costello 症候群 など

< その他 >

神経線維腫症2型

McCune-Albright 症候群

Proteus 症候群
など

(表5) 神経線維腫症1型の治療ガイドラインの概略2017

1. 皮膚病変

・色素斑（カフェ・オ・レ斑, 雀卵斑様色素斑：希望に応じてレーザー治療, カバーファンデーションの使用など

・神経線維腫

①皮膚の神経線維腫：希望に応じて外科的切除（局麻あるいは全麻）

②神経の神経線維腫：必要に応じて外科的切除（悪性化に注意）

③びまん性神経線維腫：可能であれば, 増大する前に外科的切除（術前の画像検査, 塞栓術, 十分な出血対策）

④悪性末梢神経鞘腫瘍：広範囲外科的切除, 放射線療法, 化学療法（専門医に相談）

・その他の皮膚病変

①若年性黄色肉芽腫：通常治療は必要としない

②グロームス腫瘍：外科的切除

③貧血母斑：通常治療は必要としない

2. 神経系の病変

・脳腫瘍：脳神経外科専門医へ紹介し, 必要に応じて治療を考慮

・脳神経, 脊髄神経の神経線維腫：痺れ, 麻痺などの症状があれば脳神経外科もしくは整形外科専門医へ紹介し, 外科的切除を考慮

・Unidentified bright object (UBO)：通常治療は必要としない

3. 骨病変

・脊椎変形：変形が著しくなる前に整形外科専門医へ紹介し, 必要に応じて治療を考慮

・四肢骨変形（先天性脛骨偽関節症）：整形外科専門医へ紹介し, 外科的治療を考慮

・頭蓋骨・顔面骨の骨欠損：脳神経外科専門医へ紹介し, 外科的治療を考慮（治療が難しい場合がある）

4. 眼病変

・虹彩小結節：通常治療は必要としない

・視神経膠腫：小児科, 眼科, 脳神経外科専門医へ紹介し, 必要に応じて治療を考慮

5. その他の病変

・褐色細胞腫：泌尿器科専門医へ紹介し, 外科的切除を考慮

・消化管間質腫瘍 (Gastrointestinal stromal tumor)：消化器外科専門医へ紹介し, 外科的切除を考慮

・限局性学習症(学習障害)/注意欠如多動症/自閉スペクトラム症：小児科専門医に紹介する

・頭痛・偏頭痛・てんかん：専門医に紹介する

・もやもや病：脳神経外科専門医へ紹介する

(表 6) エビデンスレベルの推奨度分類基準

1. エビデンスレベルの分類

- I システマティックレビュー/メタアナリシス
- II ランダム化比較試験
- III 非ランダム化比較試験(統計処理のある前後比較試験を含む)
- IV 分析疫学的研究(コホート研究や症例対照研究)
- V 記述研究(症例報告や症例集積研究)
- VI 専門委員会や専門家個人の意見

2. 推奨度の分類

- A 行うよう強く勧められる(レベル I, 良質のレベル II)
- B 行うよう勧められる(質の劣るレベル II, 良質のレベル III, 非常に良質なレベル IV)
- C1 行う事を考慮してもよいが, 十分な根拠なし(質の劣るレベル III, IV, 良質なレベル V, あるいはレベル VI)
- C2 根拠がないので勧められない(有効なエビデンスなし, あるいは無効のエビデンスあり)
- D 行わないように勧められる(無効あるいは有害であることを示す良質なエビデンスあり)

(表 7) Clinical question のまとめ

	推奨度	推奨文
CQ1	カフェ・オ・レ斑にレーザー治療は有効か?	C1 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。
CQ2	皮膚の神経線維腫に外科的治療は有効か?	B~C1 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。
CQ3	びまん性神経線維腫に mTOR 阻害薬は有効か?	C1~C2 増大傾向のあるびまん性神経線維腫に対して、mTOR 阻害薬による増大速度の低下が見られるが、非進行性びまん性神経線維腫に対する効果はなく、その長期的な有効性については不明である。
CQ4	びまん性神経線維腫にイマチニブは有効か?	C1 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、長期的な有効性については不明である。
CQ5	悪性末梢神経鞘腫瘍(MPNST)にイマチニブは有効か?	C2 MPNST に対するイマチニブの効果は証明されていない。
CQ6	NF1 に合併した消化管間質腫瘍(GIST)にイマチニブは有効か?	C2 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。
CQ7	NF1 の認知機能の改善にスタチン製剤は有効か?	C2~D NF1 の認知機能の改善にスタチン製剤の効果は証明されていない。
CQ8	NF1 に合併した注意欠如多動症(ADHD)にメチルフェニデートは有効か?	B メチルフェニデートは ADHD の治療に一般的に用いられている治療薬であり、NF1 に合併した ADHD にも有効である。ただし、メチルフェニデートの使用に際しては ADHD に精通した専門医による治療が望ましい。
CQ9	NF1 に合併した視神経膠腫に化学療法は有効か?	B 増大する腫瘍に対して白金製剤を中心とした化学療法が推奨される。しかしながら、長期的な有効性については不明である。
CQ10	NF1 に合併した毛様細胞性星細胞腫に治療は必要か?	C1 急速な成長や明らかな神経学的悪化があれば、治療を考慮する。
CQ11	NF1 に合併した拍動性眼球突出(骨欠損)に対する再建術は長期的に有効か?	C1 チタンメッシュや人工骨を用いた再建術が行われているが、長期的な有用性については不明である。
CQ12	脛骨偽関節症に外科的治療は有効か?	B 保存療法では骨癒合は期待できない。手術を行った場合、骨癒合率は70%以上で、骨癒合不全、再骨折、下肢長差、足関節変形などの問題も残されているが、日常生活動作の向上が期待できる。
CQ13	NF1 の脊椎変形に外科的治療は有効か?	C1 NF1 の脊椎変形は、専門施設でのフォロー、治療が必要な病態である。特に dystrophic type の変形は、装具による治療は困難であり、早期の脊椎矯正固定術を考慮する。NF1 では、思春期特発性側彎症と比べ、偽関節、出血、術後の矯正損失などの合併症のリスクが高い。