

NF1の末梢神経鞘腫瘍に対する最良の診断・治療指針作成の試み —結節状蔓状神経線維腫を中心に—

研究分担者 倉持 朗 埼玉医科大学皮膚科 教授

研究要旨

NF1診療において、皮膚科領域では末梢神経鞘腫瘍への対応をどうするかが最大の課題となる。今回、結節状蔓状神経線維腫に焦点を置き、とりわけ長期間（6年～31年間）経過を追うことのできた患者の臨床所見と画像モダリティの組合せによる解析・組織学的検討、を主たる根拠とし、診断・治療指針として貢献しうる知見が得られないかどうか、検討した。結節状蔓状神経線維腫に於ける治療・対応の難しさは、異時性・他中心性の発生と、悪性化のリスクという、この腫瘍の有する性格に基づくと考えられる。早期結節状蔓状悪性末梢神経鞘腫瘍の検討を行い、悪性病変でも早期に診断することができれば、完治を望めることが明確となった。従ってNF1診療では、悪性変化の初期像を検出・描出しうる妥当な画像診断の組合せを見出すことが要求される。しかしPET/CTと拡散強調画像の組合せは初期像の検出に優れているとはいえなかった。放射線照射は結節状蔓状神経線維腫の悪性転化の原因になると考えられ、安全性の上からも、エラストグラフィーを含む超音波診断とMRIの組合せが、有用性が高く、また妥当な組合せなのではないか、と検討を進めている。また3～4歳時から、しばしば結節状蔓状神経線維腫が、瀰漫性神経線維腫の内部で、集簇したスジコ様の塊状物の臨床像を呈して、異時性・多中心性に生じるグループが有ることもわかった。このような結節状蔓状神経線維腫発生例の患児に対しては、それぞれ発生したなるべく早期に、次々と切除する方法がよいのではないかと考えている。

A. 研究目的

NF1診療に於いて、皮膚科領域では、末梢神経鞘腫瘍への対応をどうするかが、最大の課題といつてよい。主たる4つのphenotype（皮膚神経線維腫・結節状蔓状神経線維腫・瀰漫性神経線維腫・悪性末梢神経鞘腫瘍）のいずれもが、NF1のQ.O.L.と予後を左右する。今年度は特にNF1に生じる結節状蔓状神経線維腫に焦点を置き、臨床像を仔細に検討し、その問題点を正確に整理し、現実に応用できる形で、この腫瘍の経時的な変化に対する対応も含め、どのような対応が最良であるか、検討を行った。

B. 研究方法

倉持が31年間（現在も続けている）NF1診療を継続してきた中で、結節状蔓状神経線維腫に焦点を置き、とりわけ長期間（6年間～31年間）経過を追って、慎重なフォロー（その間に於ける手術を含む）をすることが出来た患者の臨床所見と幾つかの画像モダリティの組合せから認識するに至った所見、さらに免疫組織化学を含む組織学的検討を主たる根拠として、診断・治療指針として貢献しうる知見が得られないかどうか、検討したものである。手術症例は、NF1患者の1個人で繰り返

しなされることも多く、経時的変化に対応する最良の方法（タイミングや手術方法）はどのようなものであるか、に関しても検討した。（今回の検討では、体腔内を充満したり、下肢の筋層内の殆どを占拠したりした超重症例の結節状蔓状神経線維腫の症例は、十分に検討する事はできなかった。）

（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。本研究班の報告に当たっては、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、完全に本人と同一で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

NF1に生じる各phenotypeの末梢神経鞘腫瘍に対する対応・治療は、各々の腫瘍の有する固有の生物学に則ってなされなければならないと考えられ、この原則は結節状蔓状神経線維腫においても

そうであると言える。結節状蔓状神経線維腫は、末梢神経の神経周膜の中に発生した神経線維腫であり、しばしば瀰漫性神経線維腫内にも発生する良性腫瘍である。結節状蔓状神経線維腫に対する治療・対応の難しさは、異時性・多中心性の発生と、malignant transformationのリスクという、この腫瘍の有する性格に基づくと考えられる。

早期結節状蔓状悪性末梢神経鞘腫瘍(early nodular plexiform malignant peripheral nerve sheath tumor)の検討を行い、悪性病変でも早期に診断することが出来れば、完治を望めることが明確となった。

したがって、NF1診療に於いては、悪性変化の初期像を検出・描出する適切な画像診断の組合せも、見出すことが要求される。しかしPET/CTと拡散強調画像の組合せは初期像の描出に優れているとはいえなかった。エラストグラフィを含む超音波診断とMRIの組合せの有用性を、安全性の上からも(一放射線照射は、結節状蔓状神経線維腫のmalignant transformationの原因と考えられる)、妥当なものと考え検討している。

また、3~4歳時から、しばしば結節状蔓状神経線維腫が、瀰漫性神経線維腫の内部で、集簇したスジコ様の塊状物の臨床像を呈して、異時性・多中心性に生じるグループが有ることもわかった。このような結節状蔓状神経線維腫発生例の患児に対しては、それぞれ発生したなるべく早期に、次々と切除する方法がよいのではないかと考えている。

今回の、「結節状蔓状神経線維腫に対する臨床像の検討・優れた画像モダリティの組合せの探求・最良の対応・治療法の作成の試み」は、向後いずれも更なる検討と考察を必要とするものである。ただし未だ進行中のものとはいえ、NF1診療においては最も重要な主題であることは間違いないと考えられ、実際のNF1診療で適用されると共に、更に様々な角度から(一現実に、患者に投与する分子標的薬やEMT阻害薬なども含む)多くの知見が向後加わり、一層NF1診療に貢献するものとなっていくことを望んでいる。

D. 研究発表

1. 論文発表(該当するテーマに言及した以前の論文を含む)

○倉持 朗. 神経線維腫症1型(レックリングハウゼン病) 小児科 58, 1177-1194, 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. 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

○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 日本皮膚科学会雑誌 124, 2833-2840,2014

○倉持 朗. 神経線維腫症1型の結節状蔓状神経

線維腫に対する問題点 日本レックリングハウゼン病学会雑誌 3,46-55,2012

○倉持 朗. 神経線維腫症1型(NF1)をみていくということー診療科横断的なNF1の診療ー. 日本レックリングハウゼン病学会雑誌 6,21-29,2015

2. 学会発表

○倉持 朗. 多発性腫瘍・脈管形成異常から想起すべき母斑症・症候群. 第81回日本皮膚科学会東京支部学術大会、東京、2018

○倉持 朗. NF1-ologyの実践;Yesterday. 第116回日本皮膚科学会総会、仙台、2018

○倉持 朗. 皮膚科医が神経線維腫症1型患者にできることー臨床の中からー. 日本皮膚科学会東北六県合同地方会特別講演. 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. 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. 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. 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、2015

○倉持 朗. 神経線維腫症1型(von Recklinghausen病)の臨床. 日本皮膚科学会信州地方会特別講演、松本、2015

E. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし