

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

小児 Recklinghausen 病患者の特徴と対応
特にplexiform neurofibromaのnatural history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

これまでの報告でNF1遺伝子変異と臨床症状の相関は一部の例外を除いて存在しないことが分かった。そこで、小児Recklinghausen病患者でplexiform neurofibroma(PN)の発生をみた患者のnatural historyについて検討した。大多数の小児Recklinghausen病患者は、思春期まではわずかな神経線維種とカフェオレ斑のみである。少数のRecklinghausen病患者では、知的障害などのために支援級、支援校への入学が好ましいと判断される場合がある。ひとにぎりのRecklinghausen病患者には生後1歳前後から「大きな色素斑」に一致して結節状神経線維腫plexiform neurofibroma(PN)あるいはびまん性神経線維腫diffuse neurofibroma(DN)あるいはその両方が発生し漸次増大する傾向がある。小児期には、その緩徐な発育のために機能的障害を呈することは少ない（例外はある）。しかし、形の変化はしだいに大きくなり醜形となる。手術的に減量もできるが悪性化のリスクと成人になってから仮性動脈瘤からの出血リスクはありうる。一概にPNの増大はいつまでとは言えないが概ね10歳前後と思われる。MEK阻害剤による腫瘍の縮小に期待したいがその適応を十分検討する必要がある

福田浩孝 1、谷戸克己 1、新村真人 1
1．東京慈恵会医科大学皮膚科学講座

A．研究目的

小児 Recklinghausen 病患者で plexiform neurofibroma(PN)の発生をみた患者の natural history について検討した。

B．研究方法

20 歳に達しない 12 人の小児 NF1 患者を対象として、PN の増大の変化について MRI などの画像を用いて比較検討した。今回は、特に 10 歳未満から複数回の画像を撮像した 3 人の NF1 患者の PN の増大変化について検討してみた。

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、患者の個人情報をしたのち検査を施行している。

C．研究結果

症例 1

初診時、8 歳、男児。左側下顎骨に接するように PN が発育し、漸次増大。10 歳時には、下顎骨下端の栄養障害性鋸歯状変化をきたした。現在、15 歳であるが PN は左下顎骨の周囲に発育しつつあるがその増大は緩徐となってきた。下顎骨

下端の栄養障害性鋸歯状変化は 3DCT でみる限り 10 歳時と変化に乏しい。これまで、圧痛を訴えるが自発痛はない。咬合の問題もない。

症例 2

初診時、5 歳、女児。左上背部に生来大きな色素斑あり。その皮下の PN 切除時、胸部 MRI を撮像したところ後縦隔から連続性に皮膚に連なる PN であることが判明した。以降、1 年に 1 回、MRI を撮像し後縦隔 PN のサイズを観察している。10 歳までは毎年約 4mm ずつ増大していたがここ 4 年間は頭打ちとなっている。現在、14 歳であるが自覚症状に乏しくときに痛みを訴える。

症例 3

初診時、2 歳、女児。左頸部から左耳介に大きな色素斑あり。それに一致するように PN+DN が生じている。頸椎から連続するように皮下に PN+DN があり漸次増大、13 歳の現在、反対側の右頸部にも腫瘍の拡大がみられる。全経過中、痛みなどの症状は訴えないが違和感はある。

D．考察

一概に PN の増大はいつまでとは言えないが概ね 10 歳前後と思われる。というのは、10 歳以降に初診の小児 Recklinghausen 病患者ですすでに発生している PN を画像でそのサイズを観察しても

きわめて緩徐な増大はあるものの、急激な増大はまずみられない。しかし、DNを少なからず合併している場合、増大をみることがある。

MEK 阻害剤は、米国で臨床試験がおこなわれ 3 歳から 18.5 歳の小児 Recklinghausen 病患者に使用され好成績を得ている。すなわち、SPRINT 試験では、投与前の PN 体積と投与終了後の PN 体積を比較し 20%以上その体積が縮小した患者が 70%に達し、逆に 20%以上増大した患者は 0%であった。この試験を踏まえて多数の臨床試験が行われ同様な成績が得られている。若い成人 Recklinghausen 病患者を対象とした試験では、SPRINT 試験よりやや結果は落ちるものの満足のいく成績を示した。

日本の小児 Recklinghausen 病患者を対象とした MEK 阻害剤の効果は知られていない。副作用は、皮膚障害が主なもので、安全性も十分確立されている。しかし、MEK 阻害剤の効果は、PN が増大している間にもっとも効果が期待できると言われている。果たして、PN の増大が緩慢になっている時期に投与しても効果が期待できるのか、はっきりしない。また、SPRINT 試験での成績は 70%であったということは、残りの 30%は効果が期待できない。どのようなタイプの PN あるいは年齢が効果が期待できないのか検討する必要がある。その場合、手術が選択されるのであるが、手術を行う時期や手術法の検討も必要になる。PN の減量を行った後、腫瘍の再増大時期に MEK 阻害剤の効果が期待できるのか検討するべきであろう。

なし

E . 結論

小児 Recklinghausen 病患者で plexiform neurofibroma(PN)の発生をみた患者の natural history について検討した。一概に PN の増大はいつまでとは言えないが概ね 10 歳前後と思われる。MEK 阻害剤の効果は、PN が増大している間にもっとも効果が期待できると言われているが日本人での検討が必要と思われる。

F . 健康危険情報

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
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他