

## (10) 神経皮膚疾患分野

### 神経線維腫症 I 型

#### 1. 概要

神経線維腫症 I 型 (NF1、レックリングハウゼン病) はカフェ・オ・レ斑と神経線維腫を主徴とし、そのほか骨、眼、神経系、(副腎、消化管) などに多彩な症候を呈する全身性母斑症であり、常染色体性優性の遺伝性疾患である。

#### 2. 疫学

日本における患者数の推定は 36,000~47,000 人

#### 3. 原因

神経線維腫症 I 型 (NF1、レックリングハウゼン病) は、原因遺伝子は 17 番染色体長腕 (17q11.2) に位置し、その遺伝子産物は neurofibromin (ニューロフィブロミン) と呼ばれ、Ras 蛋白の機能を制御して細胞増殖や細胞死を抑制することにより、腫瘍の発生と増殖を抑制すると考えられている。NF1 遺伝子に変異を来たした神経線維腫症 I 型では、Ras の恒常的な活性化のため、Ras/MAPK 経路の活性化と PI3K/AKT 経路の活性化を生じ、神経線維腫をはじめとし、多種の病変を生じると推測されている。患者の約 50% は家族性 (常染色体優性遺伝) で、原因となる遺伝子異常として NF1 遺伝子が判明している。残り 50% の患者については、両親に神経線維腫症 I 型がない孤発例であるが、やはり NF1 遺伝子の異常がある。家族内 (同一遺伝子変異) でも症状に差があるなど、症状の詳細な機構については不明な点も多い。

#### 4. 症状

神経線維腫症 I 型 (NF1、レックリングハウゼン病) は、以下の症状を特徴とする。

カフェ・オ・レ斑—扁平で盛り上がりがない斑であり、色は淡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。形は長円形のものが多く、丸みを帯びたなめらかな輪郭を呈している。小児では径 0.5cm 以上、成人では径 1.5cm 以上を基準とする。

神経線維腫—皮膚の神経線維腫は思春期頃より全身に多発する。このほか末梢神経内の神経線維腫 (nodular plexiform neurofibroma)、びまん性の神経線維腫 (diffuse plexiform neurofibroma) がみられることもある。悪性末梢神経鞘腫瘍は末梢神経から発生する肉腫で患者の 2~4% に生じる。

その他の症候: 皮膚病変—雀卵斑様色素斑、大型の褐色斑、有毛性褐青色斑、貧血母斑、若年性黄色肉芽腫内皮腫、有毛性褐青色斑など。骨病変—頭蓋骨・顔面骨の骨欠損、四肢骨の変形・病的骨折、脊柱・胸郭の変形など。眼病変—虹彩小結節 (Lisch nodule)、視神経膠腫など。脳脊髄腫瘍—視神経膠腫、毛様細胞性星細胞腫、脊髄腫瘍など。そのほか unidentified bright object (UBO)、gastrointestinal stromal tumor (GIST)、褐色細胞腫、悪性末梢神経鞘腫瘍、学習障害・注意欠陥多動症などがみられる。

#### 5. 合併症

小児期に一過性の皮膚黄色肉芽腫、眼合併症として虹彩小結節、骨合併症として脊椎側彎症、下肢骨の湾曲・骨折が生じることがある。また、患者の 2% 程に神経線維腫の悪性化 (悪性末梢神経鞘腫) がみられ、予後が悪い。

#### 6. 治療法

##### 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。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ため、希望に応じて対症療法を行う。

#### 2) 神経線維腫・悪性末梢神経鞘腫瘍

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、局所麻酔下に切除する。数が多ければ全身麻酔下に出来る限り切除する。小型のものはトレパンによる切除、電気焼灼術、炭酸ガスレーザーによる切除も有効である。びまん性神経線維腫は内在する豊富な血管に対処しながら切除する。悪性末梢神経鞘腫瘍は早期の根治的切除術を原則とする。

#### 3) 多臓器病変

中枢神経病変、骨病変、褐色細胞腫、消化管間質腫瘍など、種々の多臓器の病変に対する専門的な治療を診療科横断的に行なう。

### 7. 研究班

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班

## (10) 神経皮膚疾患分野

### 神経線維腫症Ⅱ型

#### 1. 概要

両側性に発生する聴神経鞘腫（前庭神経鞘腫）を主徴とし、その他の神経系腫瘍（脳および脊髄神経鞘腫、髄膜腫、脊髄上衣腫）や皮膚病変（皮下や皮内の神経鞘腫、色素斑）、眼病変（若年性白内障）を呈する常染色体優性の遺伝性疾患である。

#### 2. 疫学

患者数は2,000人から3,000人

#### 3. 原因

神経線維腫症Ⅱ型の責任遺伝子は第22染色体長腕22q12に存在し、この遺伝子が作り出す蛋白質はmerlin（またはschwannomin）と名付けられている。merlinは腫瘍抑制因子として働くと考えられている。神経線維腫症Ⅱ型では、merlinの遺伝子に異常が生じ、正常なmerlinができないために発症する。同様に、神経線維腫症Ⅱ型以外の一般の神経鞘腫・髄膜腫・脊髄上衣腫などでもmerlinの遺伝子に異常が見つかっている。

#### 4. 症状

発症年齢は様々であるが、10～20歳代の発症が多い。両側聴神経鞘腫と多数の神経系腫瘍が生じるものである。最も多い症状は、聴神経鞘腫による難聴・ふらつきで、脊髄神経鞘腫による手足のしびれ・知覚低下・脱力もおこる。その他に、頭痛、痙攣、半身麻痺、視力障害などを伴うこともある。

#### 5. 合併症

年性白内障による視力障害がみられることがあるが、欧米に比べ本邦ではまれ。

#### 6. 治療法

治療には手術による腫瘍の摘出と定位放射線治療が行われる。薬物療法、遺伝子治療は未だ困難である。

聴神経鞘腫については左右の腫瘍サイズと残存聴力に応じて種々の病状が想定され、各病態に応じた治療方針が要求される。一般に、腫瘍が小さい内に手術すれば術後顔面神経麻痺の可能性は低く、聴力が温存できる可能性もある。外科手術の他に、ガンマーナイフなどの定位放射線手術も小さな腫瘍には有効である。

#### 7. 研究班

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班

## (10) 神経皮膚疾患分野

### 結節性硬化症

#### 1. 概要

全身の過誤腫、顔面の血管線維腫、てんかん、精神発達遅延を主な症状とする疾患であるが、症状の現れ方は患者により様々である。

#### 2. 疫学

結節性硬化症：約 11,000 人

#### 3. 原因

常染色体優性遺伝性の疾患で、原因となる遺伝子異常として TSC1、TSC2 遺伝子が判明している。約 60%の患者については、両親に結節性硬化症がない孤発例である。

#### 4. 症状

皮膚症症状として、生下時に既にある葉状白斑、5歳頃より発生してくる顔面血管線維腫、粒起革様皮、爪囲線維腫があり、精神神経症状として、乳児期かららのでんかん発作、精神発達遅延があり、さらに心、腎、肺等に過誤腫を生じる。

#### 5. 合併症

骨硬化、骨嚢胞がみられることがある。腎・心等の過誤腫は良性腫瘍で、悪性化は極めてまれである。

#### 6. 治療法

てんかんに対して抗てんかん薬。皮膚・脳腫瘍に対して切除術。3.5cm を超える腎腫瘍には動脈塞栓術や外科的切除。顔面血管線維腫に対して炭酸ガスレーザー。

#### 7. 研究班

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班

## (10) 神経皮膚疾患分野

### 色素性乾皮症

#### 1. 概要

日光過敏症状を呈し、露出部皮膚の乾燥、色素沈着を呈し、皮膚癌を高率に発生する高発癌性遺伝疾患である。A～G群、V（バリエント）型の8つのタイプに分けられる。

#### 2. 疫学

色素性乾皮症：300～600人

#### 3. 原因

現在A～G群、V型、全ての責任遺伝子が判明している。A～G群の遺伝子は、遺伝子の傷を修復する過程に必要な蛋白を作り、V型の遺伝子は損傷乗り越え複製に必要な蛋白を作る。色素性乾皮症では、これらの欠損により、遺伝子の傷を修復できず、発癌に至ると考えられている。

#### 4. 症状

各群によって症状は異なる。本邦で最も多いA群では、乳児期より重度の日光過敏性があり、成長に伴い露光部皮膚の乾燥、雀卵斑様色素斑が目立ち、早い例では10歳迄に露光部位の皮膚癌の発生がみられる。神経症状は、小頭症を伴う事も有るが、症状が顕在化し始めるのは3歳頃からで、10歳迄に聴力障害、歩行障害が現れ、20歳ごろにはほとんど歩行不能、呼吸障害、誤嚥等が頻発する。

#### 5. 合併症

本邦で最も多いA群では、神経障害による難聴、構音障害、四肢関節拘縮等が生じ、誤嚥による肺炎は生命に関わる合併症である。

#### 6. 治療法

帽子、衣類（遮光頭巾）、遮光眼鏡、サンスクリーン剤等を用いた厳重な遮光による皮膚がん発症予防。個々の皮膚腫瘍（ときに眼腫瘍）の外科的切あるいは抗がん剤塗布。聴力障害に対して補聴器装着。関節拘縮に対するリハビリ指導。

#### 7. 研究班

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班