

マルホ皮膚科セミナー

2014年2月27日放送

「第37回日本小児皮膚科学会総会④

シンポジウム 5-4 神経線維腫症1型とその考え方」

筑波大学
名誉教授 大塚 藤男

はじめに

神経線維腫症1型(NF1, レックリングハウゼン病)は皮膚や神経系をはじめ、各種臓器に多彩な病変を生じます。本邦の患者は約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、人種による頻度差はありません。NF1は常染色体優性の形式で遺伝しますが、突然変異による発症例が多く、患者の半数以上は孤発例です。

原因遺伝子のNF1遺伝子は、癌抑制機

能を有すると言われておりますが、各症候の発症機序や治療法の開発には直接つながらず今なお根治治療の難しい難病の一つです。本症の多くは皮膚症状が主体で、出生～乳幼児期には皮膚の色素斑が、思春期以降に皮膚神経線維腫が出現します。その他様々の病変が様々の頻度で、また様々の年齢に出現しますので、患者間に症状の変化の大きいのが特徴です。本日は神経線維腫症1型の診断や、疾患単位の考え方を中心に、最近の動向とともに、お話しします。

NF1は1882年にドイツのFriedrich Daniel von Recklinghausenが本症の概念を提示して以来レックリングハウゼン病とも呼ばれています。Riccardiは神経線維腫症を臨床症状から1～8型に分類し、1型をレックリングハウゼン病としました。神経線維腫症2型は両

NF1の症状とその頻度、平均発症年齢

臨床症状	頻度(%)	年齢(歳)
カフェ・オ・レ斑	95	3.3
小レックリングハウゼン斑	95	4.9
腋窩の雀卵斑様色素斑	70	
有毛性褐青色斑	20	2.2
皮膚の神経線維腫	95	15.8
蔓状神経線維腫	20	16.8
びまん性神経線維腫	10	13.0
悪性末梢神経鞘腫瘍	2	33.4
脊椎側彎	10	15.4
頭蓋骨・顔面骨の欠損	5	
四肢骨の変形・骨折	3	9.8
虹彩小結節	70	
視神経腫瘍	0.5	11.3
聴神経腫瘍	4	
脳腫瘍	1	28.1
脊髄腫瘍	5	27.9
軽度の知能障害	20	
貧血母斑、母斑性黄色内皮腫	70、30	

側性の前庭神経鞘腫を主徴とし、NF2 遺伝子の変異により生じまして、1 型とは別の疾患です。5 型は神経線維腫やカフェオレ斑が分節性に多発し、1 型の体細胞モザイクによって生ずると考えられています。

さて、NF1 は皮膚病変にカフェオレ斑、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り、神経系には脳脊髄腫瘍、学童期に落ち着かず、注意力が散漫で多動な行動を示す learning disability:LD、あるいは attention deficit hyperactivity disorder:ADHD を生じ、骨病変には脊椎の変形、四肢骨の変形、顔面骨・頭蓋骨の骨欠損、眼病変には虹彩小結節、視神経膠腫などがあります。また、悪性末梢神経鞘腫瘍 (malignant peripheral nerve sheath tumor: MPNST) などの悪性病変を生ずることもあります。



NF1 の診断のポイント

NF1 の診断のポイントはやはり臨床症状です。診断には、1988 年 NIH Neurofibromatosis Conference Statement の診断基準、あるいはそれを基礎にした日本皮膚科学会の診断基準を参考にできると思います。NIH の診断基準は①6 個以上のカフェオレ斑、②2 個以上の神経線維腫、またはびまん性神経線維腫、③そけい部などの多発性小色素斑、④2 個以上の虹彩小結節、⑤視神経膠腫、⑥特徴的骨病変、⑦家族歴 のうち 2 項目を満たせば診断できるとしています。最も頻度の高いカフェオレ斑と神経線維腫があれば診断は容易ですが、乳幼児期には神経線維腫はできませんので、多くはカフェオレ斑のみです。常染色体優性遺伝ですが、先にのべましたように突然変異による孤発例が過半数を占め、家族歴のない例も多いのです。診断基準の一つに上がっている虹彩小結節は乳幼児～幼児期に出現し、思春期以降増加しますが、視力などには影響しません。これを検索して

NF- I の診断基準
NIH Consensus Developmental Conference

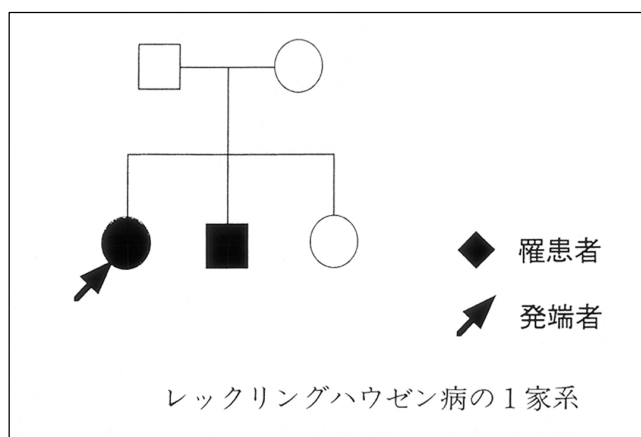
- 6個以上のカフェオレ斑
- 2個以上の神経線維腫、びまん性神経線維腫
- 鼠径部などの多発性小色素斑
- 2個以上の虹彩小結節
- 視神経膠腫
- 特徴的骨病変
- 家族歴

存在が確認できれば比較的早期に診断できます。早期診断の有力なツールでしょう。このような現状で遺伝子診断が有力ですが、責任遺伝子が巨大であり、その変異も様々、変異のホットスポットもない点、遺伝子全領域の検索や変異の検出率に問題があり、且つ変異と臨床症状や重症度とが相関しないなど、の諸点からこれまで我が国では遺伝子検査に慎重に臨んできています。

NF1 のモザイク

さて、ここで NF1 のモザイクについて考えることにしましょう。先に述べましたように神経線維腫症 5 型 (NF 5) は 1 型の体細胞モザイクによって生ずる特殊型で、色素斑や神経線維腫が体節に沿って限局性に出現します。病変部位の細胞に NF1 遺伝子の変異が検出され、非病変部の細胞、例えば末梢血白血球には検出できません。まさにモザイクです。病変の現局性、あるいは体節に一致した分布などでモザイクを疑診できますが、遺伝子検査で確定するにはなかなかハードルの高いものがあります。

きわめて希ですが、ジャームラインモザイクも報告されています。両親ともに NF1 ではないのに、複数の子に NF1 が生じてこのようなケースが見つかりました。親の生殖細胞がモザイク即ち、精子、または卵子の何パーセントかが NF1 遺伝子変異を持っているわけです。精子が比較的簡単に検索できますので、父親にこのモザイクが見つかります。さらには同一患者に生殖細胞・体細胞モザイクが生じた例もあるようです。この場合は体細胞モザイクに加えて生殖細胞にもモザイクが入っていて、変異を有する生殖細胞が受精しますと情報が子に伝わります。体細胞、生殖細胞ともに突然変異が生じてモザイク化するきわめて希なケースがありうるのです。



Legius 症候群

さて、2007 年、カフェオレ斑など色素性病変が主体、頭蓋骨変形や神経行動や発達の異常を来しますが、神経線維腫などの腫瘍性病変を欠如する常染色体優性の遺伝性疾患、Legius 症候群が見いだされました。Legius 症候群は SPRED1 遺伝子の変異により生じます。カフェオレ斑が多発するなど NF1 に似ているものの異なる疾患としての Legius 症

Legius syndrome

- Autosomal dominant
- SPRED 1 (chromosome 15q13.2) mutation (Rasopathy)
- NF1-like clinical features
 - カフェオレ斑 98%
 - 時に腋窩、鼠径部の小色素斑
 - Macrocephaly <40%
 - 脂肪腫
 - Neurobehavioral and developmental problems (LD/ADHD)
 - 腫瘍性病変 (neurofibroma, Lisch nodules) の欠如

候群が存在するわけです。NF1 は容易に診断できる患者さんも多いのですが、臨床症状に大きな幅がありますので、類似の疾患や病型単位がこれからも新たに見いだされる可能性があります。

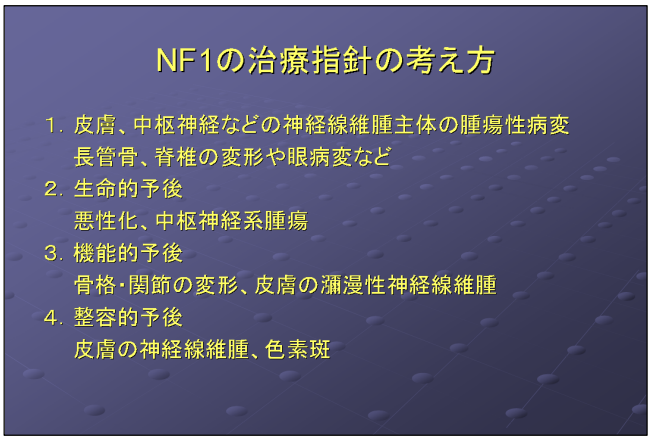
カフェオレ斑を呈する疾患も多数存在します。まずは扁平母斑です。扁平母斑は単発、あるいは複数発生しますが、6 個以上は少ないようです。しかし、乳幼児に 4 個や 5 個ある場合どう判断するか難しいことがあります。診断基準には含まれませんが、NF1 に時に生ずる症候などが合併していると NF1 の可能性を考えてフォローします。他にも、カフェオレ斑を呈する疾患に NF2、オールブライト症候群、プロテウス症候群などがあります。いずれも頻度は低いのですが、随伴する症状などから鑑別します。ワトソン症候群は NF1 遺伝子の変異がみつきり NF1 の亜型とも考えられています。

遺伝子検査の課題

さて、NF1、あるいは周辺疾患の診断、特に確定診断には遺伝子検査のニーズがあります。最近では次世代シーケンス法、whole genome 解析が可能ですので、比較的短時間に対象領域を検索できます。我が国でも同手法を用いて NF1 の定型例の遺伝子解析が研究的に進められています。遺伝子検査を NF1 にどのように利用するかは、今後の重要な課題で、議論を深めることも必要かと思われます。

治療指針の考え方

最後に治療についての考え方と申しますか、治療の目標を簡単に申し上げます。現在まで根治的治療法はありませんが、多くの対症療法が工夫・改良されています。患者さんにより、また年齢により出現する症候が異なる点、皮膚のみならず神経系、骨、眼などに多種病変が出現する点から個別対応の治療、様々の領域の専門医との協力が必要です。生命予後の観点からは悪性末梢神経鞘腫瘍や中枢神経系の増殖性病変、身体機能面では骨病変、びまん性の神経線維腫が重要です。皮膚病変の多くは整容的側面から治療されていますが、皮膚病変の存在は患者さんやその家族に大きな精神的苦痛をもたらす、社会生活上の大きな障害であることがアンケート調査で明らかにされており、この点も十分に認識して対応すべきかと考えます。患者さんや患児の両親の遺伝相談などにも十分な配慮と対応が必要です。



NF1の治療指針の考え方

1. 皮膚、中枢神経などの神経線維腫主体の腫瘍性病変
長管骨、脊椎の変形や眼病変など
2. 生命的予後
悪性化、中枢神経系腫瘍
3. 機能的予後
骨格・関節の変形、皮膚の瀰漫性神経線維腫
4. 整容的予後
皮膚の神経線維腫、色素斑

以上、本日は神経線維腫症 1 型をどう考えるか、どう診療時に対応するかの概略をお話し申し上げました。