

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

神経線維腫症1型の診断基準・治療ガイドライン作成委員会

吉田 雄一¹⁾，久保田由美子²⁾，金田 真理³⁾，土田 哲也⁴⁾，松永佳代子⁵⁾

中川 秀己⁶⁾，新村 真人⁶⁾，大塚 藤男⁷⁾，中山樹一郎²⁾

ガイドライン作成の背景

神経線維腫症1型は皮膚をはじめ，各種臓器に多彩な病変を生ずる遺伝性の疾患である¹⁾。症候の原因解明や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と言わざるを得ない²⁾。しかしながら，近年の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2002年に神経皮膚症候群研究班（厚生労働科学研究費補助金・難治性疾患克服研究事業）から神経線維腫症1型の治療指針が提案されているが³⁾，その周知はまだ不十分のように思われる。そこで今回われわれは神経皮膚症候群研究班と歩調をあわせ，日本皮膚科学会による神経線維腫症1型の診断基準，および治療ガイドラインを作成した。今後は治療法の進歩に伴い，必要に応じて然るべき時期に改定を予定している。

定義・概念

神経線維腫症1型は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^{4)~6)}，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型の原因遺伝子も1993年に明らかにされているが^{7) 8)}，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⁹⁾。罹患率に人種による差はない¹⁰⁾。神経線維腫症1型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¹¹⁾。

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2,818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^{12) 13)}。ニューロフィブロミンはRas蛋白の機能を制御し癌抑制作用を有すると考えられており¹⁴⁾，その異常により多種の病変を生じると推測されているが，詳しい機構については不明な点も多い。

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（小レックリングハウゼン斑），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。本邦における神経線維腫症1型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）¹⁵⁾。合併する

¹⁾鳥取大学医学部感覚運動医学講座皮膚病態学分野

²⁾福岡大学医学部皮膚科

³⁾大阪大学大学院医学系研究科内科系臨床医学専攻情報統合医学講座皮膚科

⁴⁾埼玉医科大学皮膚科

⁵⁾藤田保健衛生大学医学部皮膚科

⁶⁾東京慈恵会医科大学皮膚科

⁷⁾筑波大学大学院人間総合科学研究科病態制御医学専攻皮膚病態医学分野

表1 本邦神経線維腫症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時期

症候	合併頻度	初発時期
カフェ・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
雀卵斑様色素斑	95%	幼児期
視神経腫	1%	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

(文献15より引用し、改変)

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¹⁶⁾。

診 断

通常、臨床症状により診断を行う。わが国では現在までその診断においては特に明確な基準は設けず、1987年に作成された診断の手引き¹⁷⁾を基に診断を行ってきたが、今回われわれは、国際的に用いられている1988年にNIH(National Institutes of Health)から定された診断基準¹⁸⁾に従って、より分かりやすく内容を邦訳するとともに概念、参考所見、診断のポイントおよび注意点を明記し、日本皮膚科学会としての診断基準(表2)を作成した。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に迷うことがあるかもしれない。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が、変異のホットスポットがなく巨大な遺伝子の全領域を検索する必要性や変異の検出率の問題¹⁹⁾、倫理的な面からも慎重な配慮が必要となるため²⁰⁾、本邦においては(特別な場合を除いて)原則として行うことはない。

重症度

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)。皮膚症状(D)、神経症状(N)、骨症状(B)を組み合わせる重症度を決定するが、stage

4またはstage5と診断されれば、医療費公費補助・給付の対象となる。(表4)に認定に必要な神経線維腫症1型の臨床調査個人票を示すが、2006年に調査票の内容の一部が改定されている²¹⁾。(公費補助が認められても1年に1回の更新手続きが必要である。)

検 査

定期的な経過観察(診察)を行うことが最も重要である。何度も繰り返すが、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から1年に1回程度、成人においては1から数年に1回程度の経過観察を行うことが望ましい²²⁾。具体的には、小児期ではびまん性神経線維腫の出現や四肢骨・脊椎の変形などの骨病変の有無に留意する。成人においては悪性末梢神経鞘腫瘍の発生、しびれや麻痺などの神経系の異常の有無、高血圧がみられれば腎動脈の狭窄や褐色細胞腫の合併に注意が必要である。もし、診察時に何らかの異常所見が見られれば精査(CT、MRI、X線撮影など)を行い、必要に応じて各専門分野の医師に早期に相談を行う²³⁾。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²⁴⁾。

治 療

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³⁾。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での増殖が、機能的には骨病変、びまん性の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²⁵⁾。しかしながら、現在のところ色素斑を完全に消失させる確実な治療法はないため、今後の有効な治療法の開発が望まれる。

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】

(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. 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. 褐色細胞腫 7. 悪性末梢神経鞘腫瘍 (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，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びまん性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時期（表 1）を参考にして診断を行う。 4. 重症度（DNB）分類は神経皮膚症候群研究班（厚生労働科学研究費補助金・難治性疾患克服研究事業）が作成したもの（表 3）を用いる。Stage 4 または stage 5 と診断されたものについては特定疾患治療研究事業における医療費の補助・給付の対象となる（表 4）。

（文献 17, 18 より引用し，改変）

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。過去にハイドロキノンなどの外用薬が試されたがあまり効果はない²⁶⁾。現在まで主として Q スイッチルビーレーザーなどの各種レーザー機器を用いた治療が有効であるとの報告なされてきたが^{27)～30)}，再発が多く，色素沈着，色素脱失などをきたすことがある。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³¹⁾。顔面の病変に対しては，カバーファンデーション（化粧品）の活用も有用である。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，鼠径部に生じるため，放置することが多い。フォトリザー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^{32) 33)}。

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。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や色素斑が前胸部，背部，腰部に存在する場合には高度の脊椎変形を伴うことがあるため，注意深く経過観察を行うことが

表3 重症度分類 (DNB 分類)

Stage 1 : D1 であって N0 かつ B0 又は B1 であるもの
Stage 2 : D1 又は D2 であって N2 及び B3 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, B2 のいずれかを含むもの (ただし Stage 5 に含まれるものを除く)
Stage 5 : D4, N2, B3 のいずれかを含むもの
皮膚症状 (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
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
骨症状 (B)
B0 : 骨症状なし
B1 : 軽度の脊柱変形ないし四肢骨変形あり
B2 : 中程度の non-dystrophic type の脊柱変形あり
B3 : 高度の骨病変あり<四肢骨変形, 骨折, 偽関節, dystrophic type の脊柱変形 (側彎あるいは後彎), 頭蓋骨欠損または顔面骨欠損>

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²⁵⁾, 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。小型のものはトレビンによる切除, 電気焼灼術, 炭酸ガスレーザーによる切除も有効である³⁴⁾。油性プレオマイシン³⁵⁾やエタノール局注³⁶⁾が有効との報告もあるが保険適応はない。

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³⁷⁾。

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

broma)

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。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, 繰り返し外科的切除を行うことが重要である。腫瘍内には支持組織の多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³⁸⁾。手術にあたっては術前の十分な画像検査 (MRI, 血管造影) による病変の評価や場合によっては自己血の準備が必要となる。また術中は可能であれば, 患部の挙上, ターニケット, レーザーメスの使用, 低血圧麻酔による出血のコントロールなど出来る限り出血対策に配慮する¹⁾。

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, 悪性化を疑い, 早期の精査が重要である。治療の第1選択は広範囲外科的切除であるが, 四肢では時に患肢の離断術を考慮せねばならない場合がある³⁹⁾。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

表 4

40-1 神経線維腫症（I 型） 臨床調査個人票

（1. 新規）

ふりがな			性別	1. 男 2. 女	生 年 月 日	1. 明治 2. 大正 3. 昭和 4. 平成	年 月 日	日生 (満 歳)
住 所	郵便番号		電話 ()		出 生 都 道 府 県	発病時在住 都 道 府 県		
発 病 年 月	1. 昭和 年 月 (満 歳) 2. 平成 年 月 (満 歳)		初診年月日	1. 昭和 年 月 日 2. 平成 年 月 日		保 険 種 別	1. 政 2. 組 3. 船 4. 共 5. 国 6. 老	
身体障害者 手 帳	1. あり (等級 級) 2. なし		介 護 認 定	1. 要介護 (要介護度) 2. 要支援 3. なし				
生 活 状 況	社会活動 (1. 就労 2. 就学 3. 家事労働 4. 在宅療養 5. 入院 6. 入所 7. その他 ()) 日常生活 (1. 正常 2. やや不自由であるが独力で可能 3. 制限があり部分介助 4. 全面介助)							
家 族 歴	1. あり 2. なし 3. 不明 ありの場合 (続柄)		受 診 状 況	1. 主に入院 2. 入院と通院半々 3. 主に通院 (/月) (最近 6 か月) 4. 往診あり 5. 入院なし 6. その他 ()				
発症と経過 (具体的に記述)								
【WISH 入力不要】								
最近の経過	1. 軽快 2. 不変 3. 徐々に悪化 4. 急速に悪化 5. 不明							
臨床症状								
(1) 主要症状								
① カフェ・オ・レ斑 (6 個以上) 1. あり 2. なし 3. 不明								
② 小レックリングハウゼン斑 1. あり 2. なし 3. 不明								
③ 皮膚の神経線維腫 1. あり 2. なし 3. 不明								
④ びまん性神経線維腫 1. あり 2. なし 3. 不明								
(2) その他の症状								
① 骨病変 1. あり 2. なし 3. 不明								
脊 柱・胸郭の変形 1. あり 2. なし 3. 不明								
頭蓋骨・顔面骨の骨欠損 1. あり 2. なし 3. 不明								
その他 1. あり () 2. なし 3. 不明								
② 眼病変								
虹彩小結節 1. あり 2. なし 3. 不明								
視神経膠腫 1. あり 2. なし 3. 不明								
③ その他 1. あり () 2. なし 3. 不明								
重 症 度 (DNB 分類)								
								該当するものに ○をつけること
① 皮膚症状	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						
	D4	機能障害又は悪性末梢神経鞘腫瘍の併発あり						
	D4a	びまん性神経線維腫などによる機能障害又は著しい身体的苦痛あり						
	D4b	悪性末梢神経鞘腫瘍の併発あり						
② 神経症状	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						
	N2a	高度の学習能力低下あり						
	N2b	進行性や多発性の中枢神経系腫瘍が存在する						
③ 骨症状	B0	骨症状なし						
	B1	軽度の脊柱変形ないし四肢骨変形あり						
	B2	中程度の non- dystrophic type の脊柱変形あり						
	B3	高度の骨病変あり [四肢骨変形、骨折、偽関節、dystrophic type の脊柱変形 (側弯あるいは後弯)、頭蓋骨欠損又は顔面骨欠損]						

重症度分類		該当するものに ○をつけること
Stage 1	D1 であって、N0 かつ B0、又は B1 であるもの	日常・社会生活活動にほとんど問題がない。
Stage 2	D1 又は D2 であって N2、及び B3 を含まないもの	日常・社会生活活動に問題があるが軽度
Stage 3	D3 であって N0 かつ B0 であるもの	日常生活に問題はないが、社会生活上の問題が大きい。
Stage 4	D3 であって N1 又は B1、B2 のいずれかを含むもの（ただし stage 5 に含まれるものを除く）	日常生活に軽度の問題があり、社会生活上の問題が大きい。
Stage 5	D4、N2、B3 のいずれかを含むもの	身体的異常が高度で、日常生活の支障が大きい。
治 療		
(1)手術	1.あり（対象部位：_____）	2.なし
(2)その他	1.あり（_____）	2.なし
医療上の問題点		
【WISH入力不要】		
医療機関名		
医療機関所在地		
電話番号（_____）		
医師の氏名		
印	記載年月日：平成 _____ 年 _____ 月 _____ 日	

表5 神経線維腫症1型の治療ガイドラインの概略

1. 皮膚病変
 - ・色素斑（カフェ・オ・レ斑，雀卵斑様色素斑，有毛性褐青色斑，大型の褐色斑）：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：希望に応じて外科的切除
 - ③びまん性神経線維腫：増大する前に外科的切除（術前の画像検査，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
 - ・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
2. 神経系の病変
 - ・脳腫瘍：脳神経外科専門医へ紹介し，主に外科的切除を考慮
 - ・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
 - ・UBO（unidentified bright object）：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，早期の脊椎固定
 - ・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（血管柄付き骨移植，イリザロフ法）
 - ・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（治療が極めて困難な場合がある）
 4. 眼病変
 - ・虹彩小結節：通常治療は必要としない
 - ・視神経腫瘍：眼科もしくは脳神経外科専門医へ紹介する．多くは無症状で経過し，治療を必要とすることは少ない
 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
 - ・Gastrointestinal stromal tumor：消化器外科専門医へ紹介し，主に外科的切除を考慮

をきたすこともある。一般的に放射線療法、化学療法の効果は低い⁴⁰⁾。再発も多く、5年生存率は30～40%前後と極めて予後不良である⁴¹⁾。文献的には発見時の腫瘍の大きさが再発や予後に影響を与えるとの報告⁴²⁾や放射線療法（X線、電子線、速中性子等）を併用したほうが局所再発率は低いとの報告もある⁴³⁾。化学療法に関してはMAID療法（mesna, adriamycin, ifosfamide, dacarbazine）、CYVADIC療法（cyclophosphamide, vincristine, adriamycin, dacarbazine）など多剤化学療法による治療が試みられているが予後の改善には至っていない⁴⁴⁾。今後のさらなる治療法の開発が強く望まれる。

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、単発のことも多発することもある⁴⁵⁾。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⁴⁶⁾。

c) 貧血母斑

通常治療を必要としない。

2. 神経系の病変

1) 脳腫瘍

頻度は低いが、神経膠腫、星細胞腫などを合併することがある⁴⁷⁾。腫瘍増大にともなう中枢神経系の症状がみられれば、早期に脳神経外科専門医へ紹介し、主に外科的切除を考慮する。

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⁴⁸⁾。

3) UBO (unidentified bright object)

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る⁴⁹⁾。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ほとんどなく、通常治療を必要としない。

3. 骨病変

1) 脊椎変形

脊椎の変形は10歳前後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⁵⁰⁾。変形には側彎、後彎、前彎があるが側彎が多い。頸椎の神経線維腫症型の変形では痙攣性四肢麻痺はほとんど必発で、胸椎変形ではときに麻痺が合併する。診察時に左右の肩甲骨の高さに違いがある場合や、お辞儀の姿勢で脊椎骨の並びに異常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²²⁾。原則として変形が著しくなる前に脊椎固定術を行うことが重要である^{3) 16)}。

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。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、外科的治療を検討する⁵¹⁾。現在、血管柄付き骨移植⁵²⁾や外部からワイヤーで骨を牽引固定するイリザロフ法⁵³⁾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、放置されることが多い。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し、人工骨や自家骨などの外科的治療を検討する。眼窩後壁の骨欠損がある場合には拍動性の眼球突出がみられるが、根治手術は極めて困難である⁵⁴⁾。

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⁵⁵⁾が、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、その多くは無症状で経過する。治療を必要とすることは少ないが、視力障害などの症状が出現した場合には眼科専門医や脳神経外科専門医と相談し、治療方針を決定する。進行する症状に対してカルボプラチンによる化学療法が有効との報告もある⁵⁵⁾。

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、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⁵⁶⁾。

2) Gastrointestinal stromal tumor

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⁵⁷⁾、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。放置すれば腸閉塞や消化管穿孔をきたすことがあり、注意が必要である。

神経線維腫症 1 型のモザイクについて

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る⁵⁸⁾。これは体細胞突然変異により生じた部分的な神経線維腫症 1 型であると考えられている⁵⁹⁾。限局性カフェ・オ・レ斑、限局性多発性神経線維腫、限局性びまん性神経線維腫なども含めるとモザイク患者の頻度は全体の約 10% であると報告されている¹⁾。親が神経線維腫症 1 型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神経線維腫症 1 型の児が生まれる可能性があるので注意が必要である⁶⁰⁾。

遺伝相談

神経線維腫症 1 型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約 1/8,000 の確率で神経線維腫症 1 型を生じると考えられている。出生前診断については原因遺伝子が巨大で、ホットスポットもないため解析が困難であり、変異の検出精度に問題があることに加え、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^{61) 62)}。

結 語

神経線維腫症 1 型は原因遺伝子が明らかになっているが、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。

文 献

- 1) 新村真人：神経線維腫症，玉置邦彦ほか編：最新皮膚科学大系，1 版，11，中山書店，東京，2002，104-120。
- 2) Arun D, Gutmann DH: Recent advances in neurofibromatosis type 1, *Curr Opin Neurol*, **17**: 101-105, 2004.
- 3) 大塚藤男ほか：治療指針，神経線維腫症 1 型，厚生科学研究特定疾患対策研究事業「神経皮膚症候群の新しい治療法の開発と治療指針作製に関する研究」平成 13 年度研究報告書，東京，2002，80-81。
- 4) Viskochil D, Buchberg AM, Xu GF, et al: Deletions and a translocation interrupt a cloned gene at the neurofibromatosis type 1 locus, *Cell*, **62**: 187-192, 1990.
- 5) 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*, **62**: 193-201, 1990.
- 6) Wallace MR, Marchuk DA, Andersen LB, et al: Type 1 neurofibromatosis gene: identification of a large transcript disrupted in three NF1 patients, *Science*, **249**: 181-186, 1990.
- 7) 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*, **72**: 791-800, 1993.
- 8) Rouleau GA, Merel P, Lutchman M, et al: Alterations in a new gene encoding a putative membrane-organizing protein causes neurofibromatosis type 2, *Nature*, **363**: 515-521, 1993.
- 9) 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。
- 10) Littler M, Morton NE: Segregation analysis of peripheral neurofibromatosis (NF1), *J Med Genet*, **27**: 307-310, 1990.
- 11) Takano T, Kawashima T, Yamanouchi Y, et al:

- Genetics of neurofibromatosis 1 in Japan mutation rate and paternal age effect, *Hum Genet*, **89**: 281–286, 1992.
- 12) Li Y, O'Connell P, Breidenbach HH, et al: Genomic organization of the neurofibromatosis 1 gene (NF1), *Genomics*, **25**: 9–18, 1995.
- 13) 太田有史, 澤田俊一, 本田まりこ, 新村真人: 神経線維腫症 1 型 (NF1 遺伝子), *遺伝子医学*, **3**: 33–37, 1999.
- 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*, **62**: 835–841, 1990.
- 15) 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.
- 16) Korf BR: Diagnosis and management of neurofibromatosis type 1, *Curr Neurol Neurosci Rep*, **1**: 162–167, 2001.
- 17) 新村真人ほか: 神経線維腫症 1 型 (NF1, レックリングハウゼン病) 診断の手引き, 厚生省特定疾患神経皮膚症候群調査研究 平成 6 年度研究報告書, 東京, 1994, 86.
- 18) Conference Report: Neurofibromatosis: Conference Statement, *Arch Neurol*, **45**: 575–578, 1988.
- 19) 澤田俊一ほか: 家族性腫瘍 (Molecular Medicine 別冊), 槇野興夫ほか編, 中山書店, 東京, 1998, 225–229.
- 20) 大塚藤男: 神経皮膚症候群—NF1, NF2 と結節性硬化症—, *西日皮膚*, **64**: 407–411, 2002.
- 21) 中山樹一郎ほか: 特定疾患治療研究事業における神経線維腫症 1 型の臨床調査個人票の見直し (改定案) について, 神経皮膚症候群に関する調査研究 平成 17 年度研究報告書, 福岡, 2006, 36–41.
- 22) 新村真人: レックリングハウゼン病, *皮膚臨床*, **46**: 1011–1020, 2004.
- 23) Yohay K: Neurofibromatosis type 1 and 2, *Neurologist*, **12**: 86–93, 2006.
- 24) 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*, **49**: 440–444, 2003.
- 25) 大塚藤男: 皮膚科セミナー, 第 2 回母斑症, 1. 神経線維腫症 1 型, *日皮会誌*, **115**: 843–847, 2005.
- 26) Habib TP: Light-related disease and disorders of pigmentation, In: Habib TP (eds): *Clinical Dermatology. A color guide to diagnosis and therapy*, Mosby, St Louis, 1990, 472–497.
- 27) Taylor CR, Anderson RP: Treatment of benign pigmented epidermal lesions by Q-switched ruby laser, *Int J Dermatol*, **32**: 903–912, 1993.
- 28) Downs AMR, Rickard A, Palmer J: Laser treatment of benign pigmented lesions in children: effective long-term benefits of the Q-switched frequency-doubled ND: YAG and long-pulsed alexandrite lasers, *Pediatr Dermatol*, **21**: 88–90, 2004.
- 29) 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*, **33**: 1042–1043, 1995.
- 30) Somyos K, Boonchu K, Somsak K, Panadda L, Leopairut J: Copper vapour laser treatment of café-au-lait macules, *Br J Dermatol*, **135**: 964–968, 1996.
- 31) 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*, **9**: 202–206, 1999.
- 32) 佐藤典子, 中園亜矢子, 古村南夫, 久保田由美子, 中山樹一郎: レックリングハウゼン病の色素斑に対するフォト RF 照射及び活性型ビタミン D3 誘導体軟膏外用治療の効果, *日皮会誌*, **115**: 579–584, 2005.
- 33) 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*, **34**: 227–230, 2007.
- 34) 幸田公人, 上出良一: 皮膚神経線維腫の治療, *Visual Dermatology*, **3**: 742–744, 2004.
- 35) 松中成浩, 岡崎直樹: 神経線維腫へのプレオマイシンの局所注射療法, *Visual Dermatology*, **3**: 746–748, 2004.
- 36) 佐藤典子, 渡辺亜紀, 久保田由美子, 中山樹一郎: レックリングハウゼン病の多発性神経線維腫に対するエタノール局注療法, *日皮会誌*, **111**: 1369–1373, 2001.
- 37) Deruyter L, De Waele B: Surgical treatment of a retroperitoneal neurofibroma in von Recklinghausen's disease, *Eur J Surg Oncol*, **15**: 258–262, 1989.
- 38) 緒方克己, 立山 直, 西田隆昭, 中房淳司: びまん性神経線維腫の手術治療, *Visual Dermatology*, **3**: 750–751, 2004.
- 39) Ducatman BS, Scheithauer BW, Piepgras DG, et al: Malignant peripheral nerve sheath tumours: a clinicopathological study of 120 cases, *Cancer*, **57**: 2006–2021, 1986.
- 40) Korf BR: Malignancy in neurofibromatosis type 1,

- Oncologist*, **5**: 477-485, 2000.
- 41) Wanebo JE, Malik JM, Vandenberg SR, Wanebo HJ, Driesen N, Persing JA: Malignant peripheral nerve sheath tumors: a clinicopathologic study of 28 cases, *Cancer*, **71**: 1247-1253, 1993.
 - 42) Anghileri M, Miceli R, Fiore M, et al: Malignant peripheral nerve sheath tumors: Prognostic factors and survival in a series of patients treated at a single institution, *Cancer*, **107**: 1065-1074, 2006.
 - 43) Wong WW, Hirose T, Scheithauer BW, et al: Malignant peripheral nerve sheath tumor: analysis of treatment outcome, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **42**: 351-360, 1998.
 - 44) Verweij J, Mouridsen HT, Nielsen OS, et al: The present state of the art in chemotherapy for soft tissue sarcomas in adults: the EORTC point of view, *Crit Rev Oncol Hematol*, **20**: 193-201, 1995.
 - 45) 谷戸克己: レックリングハウゼン病患者にみられる母斑性黄色内皮腫, *Visual Dermatology*, **3**: 712-713, 2004.
 - 46) Sawada S, Honda M, Kamide R, Niimura M: Three cases of subungual glomus tumors with von Recklinghausen neurofibromatosis, *J Am Acad Dermatol*, **32**: 277-278, 1995.
 - 47) Guillamo JS, Creange A, Kalifa C, et al: Prognostic factors of CNS tumours in Neurofibromatosis 1 (NF1): a retrospective study of 104 patients, *Brain*, **126**: 152-160, 2003.
 - 48) Thakkar SD, Feigen U, Mautner VF: Spinal tumours in neurofibromatosis type 1: an MRI study of frequency, multiplicity and variety, *Neuroradiology*, **41**: 625-629, 1999.
 - 49) Van Es S, North KN, McHugh K, De Silva M: MRI findings in children with neurofibromatosis type 1: a prospective study, *Pediatr Radiol*, **26**: 478-487, 1996.
 - 50) Durrani AA, Crawford AH, Choudhry SN, Saifuddin A, Morley TR: Modulation of spinal deformities in patients with neurofibromatosis type 1, *Spine*, **25**: 69-75, 2000.
 - 51) 大西五三男: レックリングハウゼン病患者にみられる下腿骨の彎曲, *Visual Dermatology*, **3**: 720-721, 2004.
 - 52) Heikkinen ES, Poyhonen MH, Kinnunen PK, Sepanen UI: Congenital pseudarthrosis of the tibia: Treatment and outcome at skeletal maturity in 10 children, *Acta Orthop Scand*, **70**: 275-282, 1999.
 - 53) Ilizarov GA, Gracheva VI: Bloodless treatment of congenital pseudarthrosis of the crus with simultaneous elimination of shortening using dosed distraction, *Ortop Travmatol Protez*, **32**: 42-46, 1971.
 - 54) 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*, **89**: 1032-1035, 1998.
 - 55) Listernick R, Charrow J, Tomita T, Goldman S: Carboplatin therapy for optic pathway tumors in children with neurofibromatosis type-1, *J Neurooncol*, **45**: 185-190, 1999.
 - 56) 佐々木一: 褐色細胞腫を合併したレックリングハウゼン病, *Visual Dermatology*, **3**: 722-723, 2004.
 - 57) Yantiss RK, Rosenberg AE, Sarraf L, Besmer P, Antonescu CR: Multiple gastrointestinal stromal tumors in type 1 neurofibromatosis: a pathologic and molecular study, *Mod Pathol*, **18**: 475-484, 2005.
 - 58) 三橋善比古: モザイク型神経線維腫症, *Visual Dermatology*, **3**: 734-735, 2004.
 - 59) 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*, **8**: 455-459, 2000.
 - 60) Ruggieri M, Huson SM: The clinical and diagnostic implications of mosaicism in the neurofibromatoses, *Neurology*, **56**: 1433-1443, 2001.
 - 61) 大塚藤男ほか: 神経皮膚症候群(母斑症)における遺伝子解析研究とこれを応用した診療に関するガイドライン, 厚生科学研究費補助金特定疾患対策研究事業「神経皮膚症候群の新しい治療法の開発と治療指針作製に関する研究」平成12年度研究報告書, 東京, 2001, 77-92.
 - 62) 有田 賢, 清水 宏: レックリングハウゼン病の遺伝相談, *Visual Dermatology*, **3**: 733, 2004.