

3. 脱色素性母斑 *nevus depigmentosus* ★

数 cm から広範囲に及ぶさまざまな大きさの白斑が生後数か月から1年くらいを経て明瞭になってくる（詳細は16章参照）。

4. 貧血母斑 *nevus anemicus* ★

入浴や摩擦などによって周囲の皮膚が紅潮した際に、境界鮮明に蒼白部位が出現するもので、上胸部に好発する。毛細血管の機能的障害（カテコラミン過敏症）といわれる。神経線維腫症1型や結節性硬化症に合併することがある。

神経皮膚症候群 *neurocutaneous syndrome*



図 20.25 ① NF1 にみられるカフェオレ斑 (café au-lait spot)

1. 神経線維腫症1型 *neurofibromatosis type1 ; NF1* ★

同義語：レクリングハウゼン病 (von Recklinghausen disease)

Essence

- 神経堤起源細胞由来の母斑症で、神経線維腫、色素斑、多臓器の神経系腫瘍を主徴とする。
- 常染色体優性遺伝。生下時から多発する色素斑（カフェオレ斑）、小児期以降で出現する軟らかい腫瘤（神経線維腫）、貧血母斑などが重要。
- 治療はレーザー療法や外科的切除。

症状

①カフェオレ斑 (café au-lait spot)

薄いミルクコーヒー様～濃い褐色に至るまでさまざまな色調の楕円形で隆起を伴わない皮疹。大きさに大小がみられ、10 cm くらいまでを大 Recklinghausen 斑、1 cm 大以下を小 Recklinghausen 斑と呼ぶ。しかし個々の皮疹は扁平母斑と区別できない。腋窩にみられるものは axillary freckling と呼ばれ NF1 に特徴的とされている。1つの色素斑内に色調の濃淡はみられない（図 20.25）。このような皮疹が体幹や四肢に多発する。出生時にすでに70%が存在する。乳児期以降、数の増加はない。

②神経線維腫 (neurofibroma)

全身皮膚に出現する、大小さまざまな軟らかい腫瘤がみられる（図 20.26）。色調は皮膚色から淡紅褐色を呈する。皮膚面から半球状あるいは乳頭状に隆起するものや、盛り上がりせずにへ

ルニア部のように軟らかく触れるものなど多様である。ときに大きく弁状もしくは懸垂状に垂れ下がるものがあり、びまん性蔓状神経線維腫 (diffuse plexiform neurofibroma, pachydermatocele) と呼ぶ (図 20.27)。このような腫瘤が、児童期から思春期にかけて出現し、以後進行性に増大、増加する。妊娠や分娩を契機に急激に増加する場合もある。

一方、末梢神経内に神経線維腫が生じることもある (nodular plexiform neurofibroma)。これは皮下の神経走行に沿って、紡錘形のやや硬い腫瘤として触れる。数珠状に連なって生じることもある。圧痛や放散痛を伴う。

③その他の皮膚病変

貧血母斑 (前述) がみられることがある。幼児の顔面および頭部に黄色の小腫瘍が出現し、数年で自然消退する母斑性黄色内皮腫 (nevus xanthoendothelioma) などがある。

④その他の症状

中枢神経病変として、脳神経および脊髄神経の神経線維腫、グリア細胞腫、髄膜腫など。痙攣発作や知能低下、学習障害などもある。脊柱側彎や胸郭の変形および骨欠損などの骨の異常が約半数の症例でみる。眼では Lisch 結節と呼ばれる虹彩の結節を生じる。眼窩内に神経線維腫を形成し、眼球突出を生じることがある。まれに先天性緑内障や網膜腫瘍。クロム親和性細胞腫の合併率も一般より高い。

分類

神経線維腫症 (NF) は臨床的に 8 型 (NF1 ~ 8) に分類される。NF1 は最も頻度が高く約 3,000 出生に 1 例の割合で生じる。常染色体優性遺伝形式であるが、60 ~ 70 % は突然変異による孤発例である。NF1 と NF2 (後述) 以外の病型は非常にまれ。

病因

原因遺伝子は第 17 染色体 (17q11.2) に存在し、ニューロフィブロミン (neurofibromin) を産生する。これは ras 遺伝子機能を抑制する一種の癌抑制遺伝子で、NF1 ではこの部位に変異が生じて細胞増殖が進むとされる。臨床症状の程度の差はあれ、NF1 遺伝子に異常をもつ者はすべて発症する (浸透率 100 %)。

病理所見

神経線維腫は、Schwann 細胞および神経内の線維芽細胞から形成されており、その間に細く波状にうねった膠原線維が走行する (図 20.28)。Schwann 細胞は S-100 蛋白抗体に陽性反応を示す。

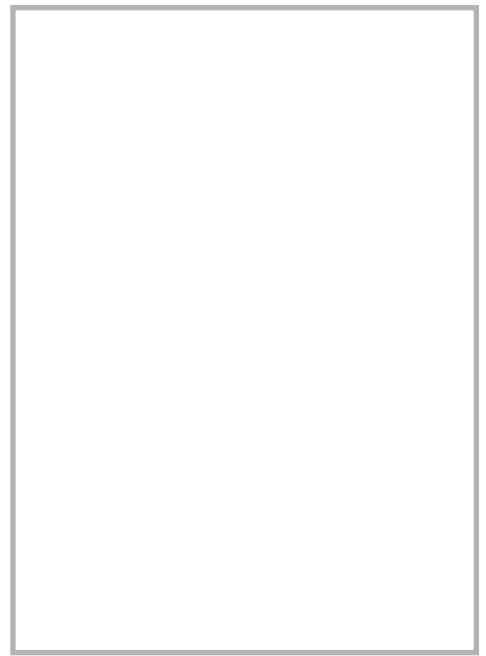


図 20.25 ② NF1 にみられるカフェオレ斑
小カフェオレ斑の多発。



図 20.26 ① NF1 にみられる神経線維腫 (neurofibroma)



図 20.26 ② 神経線維腫病 1 型 (NF1)

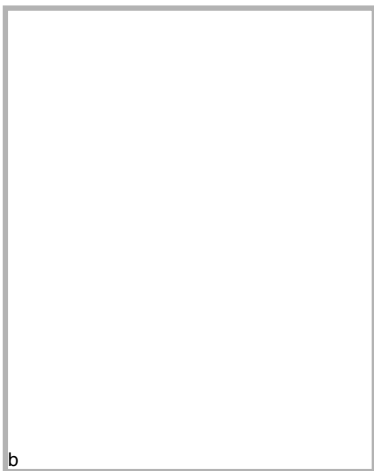


図 20.27 びまん性蔓状神経線維腫 (diffuse plexiform neurofibroma, pachydermatocele)
a: 左乳房. b: 体側部. 一部, 縫縮手術により一部除去している.

診断

カフェオレ斑と神経線維腫が認められれば容易. 色素斑のみが主体の小児期では診断は難しいが, カフェオレ斑が 6 個以上存在し (six spots criterion), 腋窩に小 Recklinghausen 斑が存在すれば本症の可能性が高い. 表 20.2 に NIH (米国国立衛生研究所) での診断基準を示す. 本症は日光と関係のない被覆部にも生じる点で雀卵斑と鑑別できる.

治療

根本的な治療手段はなく対症療法. カフェオレ斑に対してはレーザー治療や皮膚剥削術が行われるが再発しやすい. 神経線維腫のうち, 基本的に顔面や四肢など目立つ部位の病変に対しては外科的切除. びまん性蔓状神経線維腫も切除の対象となるが, 術中に大量出血をきたす場合がある.

予後

進行性疾患であるため, 中年期以降, 全身に無数の神経線維腫の発生をみることがある. しかし, 一般的に生命予後はよい. 中枢病変や神経線維腫が悪性化〔悪性末梢神経鞘腫 (malignant peripheral nerve sheath tumor)〕する場合もあるが, 頻度は少ない.

2. 神経線維腫症 2 型
neurofibromatosis type 2 ; NF2 ★

症状

両側聴神経の神経鞘腫（前庭神経鞘腫）など中枢病変が主体となる。聴力障害やめまいを起し、腫瘍の拡大によって四肢の麻痺や知覚低下を引き起こす。弾性硬で境界が明瞭な皮下の神経鞘腫症も認める。NF1 でみられるカフェオレ斑とは異なる褐色斑がみられることもある。

病因・疫学

5 ～ 10 万人に 1 人の割合で発生する常染色体優性遺伝形式の疾患。約半数は孤発例である。関連遺伝子は第 22 染色体 (22q12) に存在し、merlin (moesin-ezrin-radixin like protein) と呼ばれる細胞骨格蛋白に類似した構造の蛋白を産生する。この遺伝子変異によって生じるが、どのような機序で腫瘍発生に至るかは不明である。

病理所見

神経鞘腫の特徴とされる Verocay 小体を認める。NF2 では NF1 にみられる神経線維腫は基本的にみられない。

治療・予後

神経腫瘍の全摘出が基本である。摘出によっては聴力障害を惹起する。腫瘍がいつ拡大するかの予測は難しく、機能保存や生命予後を考慮した治療時期の決定は困難である。NF1 に比べ、NF2 では生命予後が悪い。

3. 結節性硬化症 tuberous sclerosis ★

同義語：(Bourneville-) Pringle [(ブルヌヴィュー・) プリングル] 母斑症 [(Bourneville-) Pringle's phacomatosis]

Essence

- 顔面の血管線維腫，知能障害，痙攣発作の 3 主徴。
- 常染色体優性遺伝。
- 乳児期の葉状白斑，幼児期以降に多発する鼻周辺の丘疹（血管線維腫）が特徴的。粒起革様皮膚，爪囲線維腫〔Koenen（ケネン）腫瘍〕も重要な所見。

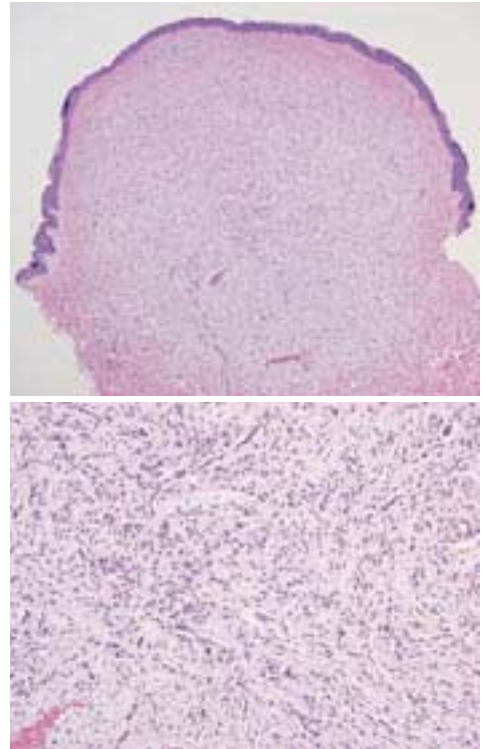


図 20.28 神経線維腫の病理組織像

表 20.2 神経線維腫症 1 型と 2 型の診断基準(NIH)

<p>神経線維腫症 1 型 (neurofibromatosis-1 ; NF1)</p> <p>◎以下の所見のうち、2 つ以上を有すること。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 5 mm 以上のカフェオレ斑が 6 個以上 (思春期前) 15 mm 以上のカフェオレ斑が 6 個以上 (思春期後) 2. 2 つ以上の神経線維腫か、末梢神経内に 1 つ以上の神経線維腫 3. 腋窩あるいは鼠径部の色素斑 4. 眼窩内の神経線維腫 5. 2 個以上の Lisch 結節 6. 骨の異常 7. NF-1 の家族歴
<p>神経線維腫症 2 型 (neurofibromatosis-2 ; NF-2)</p> <p>◎以下の所見のうち、1 つ以上を有すること。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. CT か MRI での診断で認めた両側聴神経の腫瘍 2. NF-2 の家族歴があり、本人が一側性の聴神経腫瘍を有するか、神経線維腫、髄膜腫、神経膠腫、神経鞘腫、若年性白内障のうち 2 つを有していること。

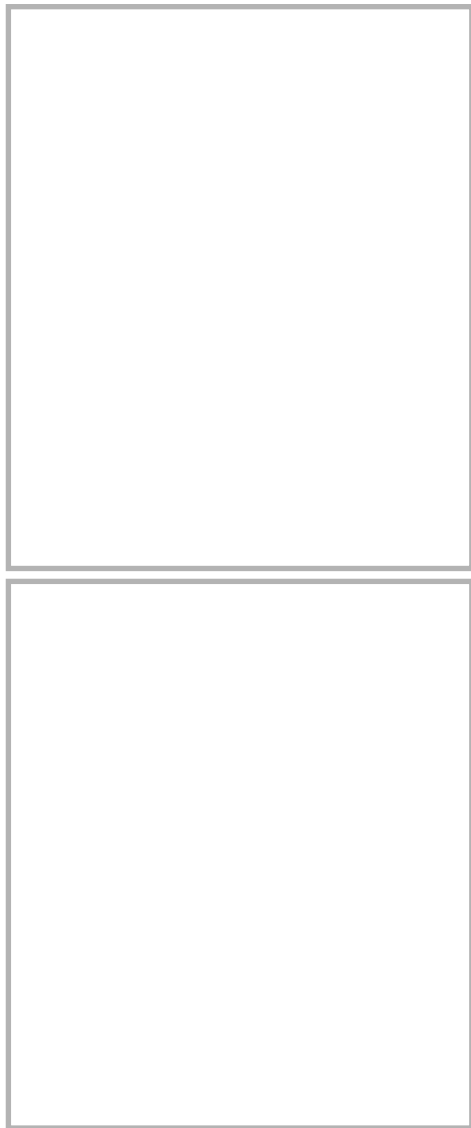


図 20.29 結節性硬化症 (tuberous sclerosis)
顔面の血管線維腫。

症状

①顔面の血管線維腫 (angiofibroma)

常色～淡紅色で、直径2～10 mmまでの硬い丘疹が多発する。鼻唇溝、頬部、鼻周辺に対称性に出現するのが特徴的である(図 20.29)。約90%の症例で認められ、また特異性も高いため本徴候をもって診断できる。生下時には認められず、多くは3～4歳頃から初発し、年齢とともに増加する。成長とともに皮疹が融合し、腫瘤状や局面状の病変を呈する。なお、以前は本徴候を顔面脂腺腫 (adenoma sebaceum) と呼んでいたが、病理学的には血管および結合組織の変化が主体であるため、現在では血管線維腫と呼ぶ。

②粒起革様皮膚 (shagreen skin)

結合織母斑の一種。粒起革とは“表面がブツブツした、なめしていない革”という意味である。主に腰や臀部に、直径3 cm大までの硬い扁平隆起性病変が生じて融合し、唐草模様のような外観を呈する。思春期以降明らかになってくることが多い。

③葉状白斑 (white leaf-shaped macules)

体幹や下腿に好発する長楕円形の色素脱失。病変部位でのメラニン産生低下によって生じる。本徴候は約半数の症例で出現し、乳幼児期から出現するため早期発見の手がかりとして重要であるが、正常人でもまれにみる。慎重に観察しなければ見逃されることが多いが、Wood灯を照射すると確認しやすい。なお、白斑の増加はない。

④爪囲線維腫 (Koenen 腫瘍)

血管線維腫が爪囲(爪甲縁ないし爪上)に出現したもので、直径2～10 mmまでの淡紅～褐色の紡錘形小結節がみられる。硬さは軟骨硬。

⑤中枢神経症状

痙攣発作および知能障害が主となる。痙攣発作は約半数の患者でみられ、生後1年以内に始まる。発作型は點頭てんかん、Lennox 症候群、強直間代発作など多様である。さまざまな程度の知能低下が認められることがある。

⑥その他の症状

網膜に特徴的な半透明の腫瘍〔星状膠細胞性過誤腫 (astrocytic hamartoma)〕を、虹彩に葉状白斑を認める場合がある。また、肺ではまれに蜂巢肺 (honeycomb lung) を認める。心臓では横紋筋腫を合併することもある。多くは無症状であるが、血管筋脂肪腫 (angiomyolipoma) や水腎症、腎嚢胞などの腎病変をきたす場合が多い。

病因

責任遺伝子は第9染色体 (9q34) に存在する *TSC1* (tuberous

sclerosis complex 1) 遺伝子および第 16 染色体 (16p13.3) に存在する TSC2 遺伝子で、これらの遺伝子は腫瘍抑制遺伝子と考えられている。本疾患は常染色体優性遺伝形式をとるが、症例の 60 ~ 70 % が孤発例であり、家族内発症は比較的少ない。

検査所見

頭部 CT で側脳室壁や基底核での結節状石灰沈着と側脳室の拡大, MRI で大脳皮質などに結節状の腫瘤 [病理学的には星状膠細胞性過誤腫 (astrocytic hamartoma)] を認める。

診断

顔面の血管線維腫などの特徴的な皮膚症状が得られれば、診断は容易。CT や MRI での石灰化像および結節, 脳波, 眼底腫瘍, 腎血管造影なども有用である。

治療・予後

皮膚病変に対しては、皮膚剥削術や切除術, 凍結療法, レーザー療法などを行うが、再発しやすい。痙攣発作に対しては薬剤療法が有効であるが、進行性知能低下に対する治療法はない。予後は脳腫瘍性病変および腎病変の軽重による。

4. Peutz-Jeghers (ポイツ・イエーガー) 症候群 ★
★
Peutz-Jeghers syndrome

Essence

- 常染色体優性遺伝。口唇や口腔粘膜, 四肢末端部の色素斑, 消化管ポリープを特徴とする。
- ポリープにより腸重積や癌を生じる危険があるので注意が必要。
- 治療はレーザー, 皮膚剥削術およびポリペクトミー。

症状

①皮膚の色素沈着

口唇や口腔粘膜, 掌蹠 (とくに四肢末端) に左右対称性にみられる。平坦で境界鮮明, 直径 2 ~ 10 mm までの黒褐色斑として認められる (図 20.30)。自覚症状はない。色素沈着をよく観察すると、楕円の長軸が皮膚紋理の流線方向に一致する。また、色素は皮丘で濃く、皮溝では薄くなっている。色素沈着は生下時~幼児期に出現し、加齢に伴って増加、増大する傾向にあるが、成人期以降は退色する。



図 20.30 Peutz-Jeghers 症候群
口唇や手掌への色素沈着を認める。