神経皮膚症候群 neurocutaneous syndrome

1. 神経線維腫症1型 neurofibromatosis type 1; NF1

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

Essence

- ●神経堤細胞由来の細胞が増生する、カフェオレ斑、神経線維 腫、神経系腫瘍、骨格異常などを主徴とする.
- ■ニューロフィブロミンの遺伝子変異により発症.常染色体優 性遺伝.
- ●皮膚病変としては、生下時から多発する色素斑(カフェオレ 斑), 小児期以降に出現する弾性軟の腫瘤(神経線維腫), 貧 血母斑など.
- 治療は外科的切除やレーザー療法、神経線維腫の悪性化に注 意.

症状

①カフェオレ斑〔café-au-lait spot (macule)〕

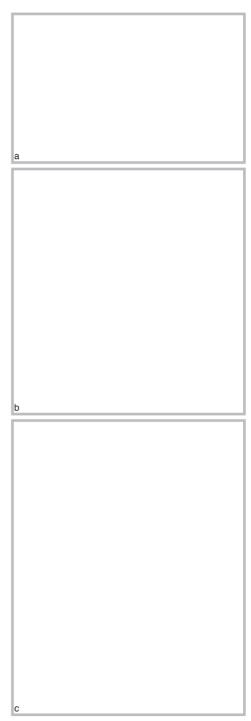
大小さまざまのカフェオレ斑が出生児の95%にみられ、成 長とともに増大する (図 20.33). 直径1 cm 以下のものを 雀卵斑様色素斑(小レックリングハウゼン斑)といい、幼児期 から出現して腋窩や鼠径に集簇する特徴をもつ (freckling). 個々のカフェオレ斑は境界明瞭でなだらかな境界線をもつ、大 型の病変では、後にびまん性(蔓状)神経線維腫を生じること がある

②神経線維腫 (neurofibroma)

全身皮膚に. 常色から淡紅褐色の弾性軟の腫瘤がみられる (図 20.34). 半球状あるいは乳頭状に隆起するものや、盛り上 がらずに軟らかい淡青色斑として触れるもの(pseudoatrophic macule) など多様である. 学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.

大きく弁状もしくは懸垂状に垂れ下がるものを,びまん性(蔓 状) 神経線維腫 (diffuse plexiform neurofibroma, pachydermatocele) と呼ぶ (図 20.35). 運動制限や腫瘍内出血を生じ やすく、ときに生命に危険が及ぶ、

一方. 末梢神経内に神経線維腫が生じることがある (nodular plexiform neurofibroma). 紡錘形~数珠状のやや硬い腫瘤と して触れ、圧痛や放散痛を伴う. 切除すると神経も切断される



神経皮膚症候群/1. 神経線維腫症1型

図 20.33 NF1 にみられるカフェオレ斑 (café-au-

a: 大型のカフェオレ斑. b: 雀卵斑様色素斑の多発. c: 多発するカフェオレ斑. 大型の色素斑に硬毛を伴 うこともある.



図 20.35 びまん性 (蔓状) 神経線維腫 (diffuse plexiform neurofibroma, pachydermatocele) a: 左乳房. b: 体側部. 縫縮手術により一部除去し ている.

びまん性や末梢神経内の神経線維腫から悪性末梢神経鞘腫瘍 (malignant peripheral nerve sheath tumor) を生じることが

貧血母斑 (p.390 参照) やグロムス腫瘍 (21 章 p.426 参照) がみられることがある。幼児の顔面および頭部に黄色肉芽腫(21

脳神経および脊髄神経の神経線維腫、神経膠腫などがときに みられ、痙攣発作や精神遅滞などを生じうる、骨格異常も本症 に特徴的であり、脊柱変形 (側彎が多い)、胸郭変形、四肢骨 変形(先天性脛骨偽関節症). 頭蓋骨欠損などをみる. 眼では Lisch 結節と呼ばれる虹彩小結節が特徴的(図 20.36)で、視 神経膠腫も生じうる。そのほか、褐色細胞腫や消化管腫瘍を生

神経線維腫症 (NF) は臨床的に8型 (NF1~8) に分類さ れる。本症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、半数以上は突然変異によ る孤発例である. NF2 は現在では別の疾患であることが判明 しているため別項で記載する。本症が身体の一部に分節状に生 じることもあり (NF5), モザイクによるものと考えられる.

病因

原因遺伝子ニューロフィブロミン (neurofibromin) は17番 染色体 (17q11.2) に存在する。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。NF1では遺伝子に異常をもつ者はすべて発症する (浸透率100%) が、同一家系内でも症例によって臨床症状の差が著しい。

病理所見

神経線維腫(21章 p.420)を参照.

診断・検査所見

表 20.3 に日本での診断基準を示す. 思春期前に直径 5 mm, 思春期後に 15 mm を越えるカフェオレ斑が 6 個以上存在すれば本症の可能性はきわめて高い (six spots criterion). 脳 MRI で小脳などに T2 強調像で高信号病変 (unidentified bright object; UBO) をみることがある.

治療

カフェオレ斑に対してはレーザー療法や削皮術, カバーメイクアップなどが行われる. 神経線維腫は整容的に切除を行う. びまん性(蔓状)神経線維腫では術中出血が問題となる.



図 20.36 Lisch 結節

レジウス	
Legius	症候群
_06.40	WEISCH!



表 20.3 神経線維腫症 1 型の診断基準

394

図 20.37① **結節性硬化症** (tuberous sclerosis) 顔面の血管線維腫 (angiofibroma).

予後

一般的に生命予後はよい. 定期的に脊柱病変の出現や腫瘍の 悪性化. 高血圧の出現などを観察する.

2. 神経線維腫症 2型

neurofibromatosis type 2; NF2

症状

皮膚症状としては、弾性硬で境界明瞭な皮下の神経鞘腫(21章 p.420 参照)が主である。カフェオレ斑をみることがあるが6個以下で、frecklingを認めない。ときに少数の神経線維腫をみる。本症は、両側聴神経の神経鞘腫(前庭神経鞘腫)や、多発性中枢神経腫瘍(髄膜腫、脊髄神経鞘腫など)が主体となる。思春期頃から生じる難聴や平衡機能障害で気づかれ、腫瘍の拡大によって四肢麻痺などを引き起こす。また、若年性白内障など眼病変も生じる。

病因・疫学

約4万人に1人の割合で発生する常染色体優性遺伝疾患。約半数は孤発例である。原因遺伝子は22番染色体(22q12)のNF2遺伝子で、merlin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。腫瘍抑制に働くとされるが機序は不明である。

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 (complex)

Essence

- 顔面の多発血管線維腫、精神遅滞、てんかんの3主徴。
- 原因遺伝子は TSC1 および TSC2 で、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腫瘍)も重要な所見.