

臨床懇話会

第 304 回東京医科大学臨床懇話会

LAM を伴った結節性硬化症に悪性黒色腫を合併した 1 例

A case of malignant melanoma complicated with tuberous sclerosis with lymph angiomyomatosis

司 会：大井綱郎助教授

担 当：皮膚科学教室 加藤雪彦（皮膚科学講師），内海雅子（皮膚科），伊藤友章（皮膚科）

関連教室：内科学第 1 講座 吉田 強（内科）

精神神経科 金子雅彦（精神神経科）

放射線科 朴 辰浩（放射線科）

第 2 病理学講座 海老原善郎（第 2 病理学講座教授）

林：時間がまいりましたので，第 304 回の東京医科大学臨床懇話会を開催いたします。

本日の担当ですが，皮膚科学教室で，司会は大井助教授をお願いしてあります。関連教室は内科学第 1 講座，精神神経科，放射線科，第 2 病理学教室です。本日の症例は，LAM を伴った結節性硬化症に悪性黒色腫を合併した 1 例です。では大井先生，よろしくお願ひします。

大井：それでは始めさせていただきます。今回の症例は，ご紹介いただきましたように「LAM を伴った結節性硬化症に悪性黒色腫を合併した 1 例」です。

母斑症 (phacomatosis)

母斑症の病変が，皮膚だけでなく全身の諸器官に生じ，一つのまとまった病像を呈する症候群を母斑症もしくは全身性母斑症という。

これに対して，これらの病変がある局所に限局している場合と，皮膚だけに広範囲に 2 種以上の母斑様病変のみられる場合とを，局所母斑症と呼ぶ。

発生病理は，胎生早期に分化能力の不十分な細胞【母斑芽細胞：phacomatoblast】が生じ，皮膚以外の器官にも分布・定着して，それぞれの分化方向に増殖したものと考えられている。

母斑症には，神経提由来のもの，間葉系由来のもの，現在なお起源不明のものなどがある。

始めに母斑症 phacomatosis について述べます。母斑症とは，母斑性の病変が皮膚だけでなく全身の諸器官に生じ 1 つのまとまった病像を呈する症候群のことを云います。全身性と局所性に分けられます。発生病理としては胎生早期に分化能力の不十分な細胞即ち母斑芽細胞 phacomatoblast が生じ，皮膚及びそれ以外の器官に分布定着してそれぞれの分化方向に増殖したものと考えられています。

母斑症の種類ですが，全身性と局所性と分けます。全身性のものに結節性硬化症，von Recklinghausen 症などがあり，局所性のものに Sturge-Weber 症候群，Klippel-Weber 症候群などがあります

それではまず最初に皮膚科の内海先生に，結節性硬化症という疾患について説明していただきます。

内海：結節性硬化症は，間葉性起源の母斑症で，知能障害，てんかん，顔面血管線維腫を 3 主徴とする疾患です。頻度は 10,000 人に 1 人。常染色体優性遺伝性の疾患です。しかし，2/3 は不発例です。これまでに TSC1, TSC2 遺伝子の存在が明らかにされました。結節性硬化症の皮膚症状は，60~70% の患者に認められます。中でも血管線維腫，シャグリンパッチ，葉状白斑，爪囲線維腫は診断的価値の高い症状です。多くの臓器に異所性の形成異常や腫瘍が多発します。大脳皮質，側脳室壁の結節，眼底腫瘍，腎臓の血管筋脂肪腫，

図 1 母斑症の定義

母斑症 (phacomatosis)

- 1. 全身性母斑症
 - ① Bourneville-Pringle 母斑症 (結節性硬化症)
 - ② von Recklinghausen 母斑症 (angiomatosis)
 - ③ McCune-Albright 症候群
 - ④ von Hippel-Lindau 母斑症
 - ⑤ Blue rubber-bleb envus 症候群
 - ⑥ 神経皮膚黒色症
 - ⑦ Peutz-Jeghers 症候群
 - ⑧ Bloch-Sulzberger 症候群 (色素失調症)
 - ⑨ 基底細胞母斑症候群
- 2. 局所性母斑症
 - ① Sturge-Weber 症候群
 - ② Klippel-Weber 症候群
 - ③ Maffucci 症候群
 - ④ 色素血管母斑症

図2 母斑症の分類

結節性硬化症の確定徴候

- ① 大脳皮質結節
- ② 脳室上衣グリア結節
- ③ 網膜過誤腫
- ④ 顔面血管線維腫
- ⑤ 爪周囲線維腫
- ⑥ 頭部, 額の線維腫
- ⑦ 多発腎血管平滑筋脂肪腫

2つ以上存在すれば暫定的に診断

推定徴候

- ① 點頭てんかん, ② ミオクロニック/トニック/アトニック発作, ③ 低色素性母斑, ④ 隆起革様皮, ⑤ 晶洞 (drusen) と区別できない網膜乳頭周囲過誤腫, ⑥ 歯肉線維腫, ⑦ 歯エナメル質小孔, ⑧ 多発腎腫瘍, ⑨ 腎シスト, ⑩ 心臓横紋筋腫, ⑪ 肺リンパ管筋腫症, ⑫ レントゲン上の肺 honey-comb 陰影, ⑬ 楔状大脳皮質-皮質下石灰化, ⑭ 多発性大脳皮質下髓鞘形成不全領域, ⑮ 家庭内患者の存在

1つのみは疑いで, 2つあれば確定診断, 家庭内に患者を持つ人がどれか1つこの徴候を持てば強い可能性

図3 結節性硬化症の診断項目 (1988年 Gomez)

肺のリンパ脈管筋腫症, 心臓の横紋筋腫などが発生します。

Gomez の診断基準を示します。Gomez は, 1つでも存在したら結節性硬化症と診断してよい症状として7項目をあげ, 2つ以上存在すれば暫定的に本症と診断してよい項目として, 15項目をあげました。

大井: 最初のものは, 顔面の鼻部から頬部にかけてのいわゆる顔面の脂腺腫 (angiolipoma) といわれているものですね。それがあるとかなり疑わしいとされえます。ときどきは街を歩いていてもみかける症状で

すね。あとそれ以外に皮膚病変の頻度は何が多かったのでしょうか。

内海: 爪周囲線維腫などの頻度が高いようです。

大井: そうですね。1番とか5番があると, かなり疑えるということです。このようなものが結節性硬化症, いわゆる Pringle 病というものの特徴です。

それではこれを踏まえて, 今回の症例供覧に入りたいと思います。皮膚科の伊藤先生, お願いします。

伊藤: 症例は51歳の女性です。数年前より右足背に自覚症状のない皮疹が出現しましたが, 放置していました。平成12年4月より同部位が急速に増大し, 5月に近医受診。皮膚悪性腫瘍と診断し, 1cm離して全摘しました。その後, 病理組織検査にて悪性黒色腫と診断され, 平成12年5月, 全身精査, 拡大手術目的のために当科入院となりました。

既往歴として, 7歳時, 顔面に皮疹出現, 20年前に結節性硬化症と診断され, 平成5年に多発性腎血管筋脂肪腫と診断。平成7年, 子宮筋腫より子宮全摘術施行。てんかん歴はありませんでした。家族歴では, 同症を認めませんでした。

近医初診時の臨床像です。大きさは2.2×2.3×1.0cmの黒色調の有茎性の結節がみられます。顔面のangiofibromaの臨床像を示します。両頬部から鼻翼部にかけて米粒大から小豆大の常色調の丘疹が多発しています。両足, 右大1, 2, 3, 左1, 5指の爪郭に半米粒大の弾性軟, 紅色調の小結節がみられます。ケーネン腫瘍の所見です。右大腿後面の3×10cm大の常色調の弾性軟の偏平状の曲面を認めました。結合組織母斑と思われます。また, 同部位に2cm大の不完全脱色素斑を認めました。検査所見を示します。白血球の軽度の減少と, 軽度の貧血を認めます。また, 尿中, 血中のβ2-ミクログロブリンの上昇と, 24時間クレアチンクレアランスが44.2と低下を認めました。悪性黒色腫の腫瘍マーカーである5-S-CDが15.9nM/lと上昇を認めました。その他の検査結果を示します。頭部CTにて両側の側脳室周囲の多発する石灰化, 腹部CTにて両腎の多発性腫瘤を認めました。これは結節性硬化症による側脳室の石灰化, 腎血管筋脂肪腫と考えられます。また, 胸部CTにて, 両肺野にびまん性の嚢胞性病変を認めました。これは肺リンパ管筋腫症 (以下LAM) を疑う所見であり, この病変については後の吉田先生, 朴先生, 海老原先生に詳しい解説をお願いします。

知能検査でもわずかに精神遅滞を認めました。な

お、悪性黒色腫の精査では、明らかな転移巣はありませんでした。

大井：今回のこの症例に関して、皮膚の症状としては Pringle 母斑症と考えるにはどれがあったということをもう一度言ってください。

伊藤：顔面の angiofibroma と、足にある爪囲線維腫、いわゆるケーネン腫瘍と、右下腿後面にある結合組織母斑の3点。それから写真は出なかったのですが、右大腿後面にわずかな不完全脱色素斑を認めたため、皮膚科的には、皮膚の症状では Pringle 病、結節性硬化症と考えました。

大井：その4つで、Pringle 母斑症と診断できた症例で、よその病院で足部の黒色様の腫瘤を摘出したところ、悪性黒色腫の可能性が高いということで、東京医大の皮膚科を紹介されたわけです。では次をお願いします。

伊藤：悪性黒色腫の病理組織像を示します。好塩基性の腫瘍細胞が包巣をなして増殖し、有茎性の結節を形成しています。なお、tumor thickness は7mmでした。以上より、本症例は結節性硬化症に悪性黒色腫を合併していると思われます。症例提示を終わります。

大井：ここまでのところで、何かご質問がありますか。臨床としては、個々の症状はあまり極端なものではありませんが、ある程度典型的な Bourneville Pringle 母斑症に一致する所見で、なおかつ足部の結節が悪性黒色腫に一致していたという症例です。

それでは、続いて第一内科の吉田先生に、肺病変のについて解説をしていただきたいと思います。

吉田：本症例では、肺において際立った所見を示し、これは肺リンパ脈管筋腫症 (LAM) と考えられます。

肺リンパ脈管筋腫症は、呼吸困難や気胸を主訴に発症する疾患で、経過中に80~90%が気胸を合併します。スライドは29歳女性の肺リンパ脈管筋腫症のものですが、両側気胸がみられ、両側胸腔ドレナージを施行しています。

胸部CT上ではびまん性に多発嚢胞が出現し、そのプロセスとしては気道周囲の平滑筋増殖による気道内腔の狭窄で、呼気時の閉塞障害によるエアートラッピングをきたし、その結果、末梢肺泡を破綻し、気腔が拡大して多数の嚢胞を形成するとの説が考えられています。呼吸器機能としても、進行とともに1秒率の低下を示す閉塞性障害を示すものが多くなっています。胸腔鏡による肺表面の像です。多発嚢胞による

イクラ状の所見がみられます。また、肺表面のブレブの破綻により気胸を合併します。乳糜胸や血痰を示す例も報告されています。

肺リンパ脈管筋腫症は、妊娠可能年齢の女性を主とした慢性進行性疾患です。本症例の発症時平均年齢は、本邦報告例で35.7歳となっています。予後は10年生存率で50%程度で、死亡原因としては肺病変の進行による呼吸不全が多くなっています。病理学的には、肺間質での平滑筋細胞の異常増殖を特徴とします。まれな疾患であり、本邦では1970年から100例あまりの報告があります。

肺リンパ脈管筋腫症の原因は、現在のところはっきりしていませんが、妊娠可能な女性と閉経後のエストロゲンホルモン投与の患者に発症しており、女性ホルモンが本症の成因、進行に関与していると考えられています。

このため、治療としては気胸や呼吸困難に対する保存的治療の他に、プロゲステロン療法、卵巣摘出術が試みられていますが、生存状況について統計学的には同治療が有効とは言えません。

本症例は、閉経後の発見というまれな症例ですが、閉経後についてはホルモンのにも予後はよいとされ、本症例は現在無症状であり、肺に対する治療は行っていません。また、終末期の患者に対して肺移植が行われていますが、移植後の再発例もみられているとのこと。臨床例からの集計によれば、結節性硬化症の中で肺リンパ脈管筋腫症を合併する頻度は、1%以下から2.3%と、まれといわれています。肺病変を合併したものは、結節性硬化症全体の中でも独特のパターンを形成します。文献的にも本邦報告例としても、患者年齢は高く、平均32.5歳、女性が92.5%を占め、精神遅滞を示す症例は41%と少数です。本症例は、結節性硬化症に肺病変の合併と、まれな症例であり、精神発達遅滞を伴っているということでも少数の部類に入ります。51歳の年齢も、平均よりさらに高齢です。結節性硬化症では、腫瘍抑制遺伝子TSC1あるいはTSC2のいずれかに生じた異変により、細胞の分化増殖の異常をきたすと考えられています。臨床的に結節性硬化症を伴わない肺リンパ脈管筋腫症の症例に、TSC2の異常が認められたとの報告もあり、肺リンパ脈管筋腫症の原因として、TSC2の異常が疑われています。このため、肺リンパ脈管筋腫症は結節性硬化症の不完全型であるとの見方もありますが、肺リンパ脈管筋腫症はほとんどが妊娠可能な女性である、遺伝性

をまったく認めないといった相違もあります。

結節性硬化症と肺リンパ脈管筋腫症は、遺伝子的に関連する疾患と疑われており、本症例は結節性硬化症と肺リンパ脈管筋腫症がオーバーラップする部分に位置すると考えられますが、本症例において、遺伝子的な解析は行っていません。この分野については、今後の遺伝子的なさらなる研究が期待されるようになっていきます。以上です。

大井：ありがとうございました。肺リンパ脈管筋腫症と、結節性硬化症とが遺伝子的にある程度関連があるのではないかとということをお示しいただきましたが、どなたかご質問はありませんか。

内海（第1内科）：いま吉田先生が示されたのは、LAMで結節性硬化症の合併した例なのですが、いわゆる結節性硬化症として肺機能とかレントゲンとかCTを撮って、結節性硬化症にLAMをどのくらい合併しているかという頻度などは、何か統計的にわかっているのでしょうか。

大井：主治医、どうでしょうか。

加藤：PringleにLAMを合併するのは0.1～数%と報告されています。

大井：0.1～数%ぐらいが、結節性硬化症に肺リンパ脈管筋腫症が合併するようです。そうすると、逆に肺リンパ脈管筋腫をLAMの方から結節性硬化症、Pringle母斑症が見つかる頻度はあるのでしょうか。

吉田：LAMそのものが日本で100例あまりということで、どのくらいの発生頻度があるかというのは計算できる状態ではありませんし、あと結節性硬化症の肺病変とLAMとは別のものだという意見の方もいて、統計がとれるような数字ではないので、どるくらいとは言えないと思います。

大井：わかりました。どうもありがとうございました。結節性硬化症とLAMは、遺伝子レベル的にはある程度関係があるのではないかと考えられていますが、まだはっきりしたことはわからないということのようです。かなり近い母斑症なのかもしれません。

続きまして、放射線科の朴先生に、画像的なご解説をお願いしたいと思います。

朴：リンパ脈管筋腫症は lymph angiomyomatosis または lymph angioleiomyomatosis と呼ばれています。

私の話は画像のみに局限し本症例の所見と、その関連症例を示します。次に鑑別診断としてあげるべき嚢胞性肺疾患の画像を示します。本症例の胸部単純写真

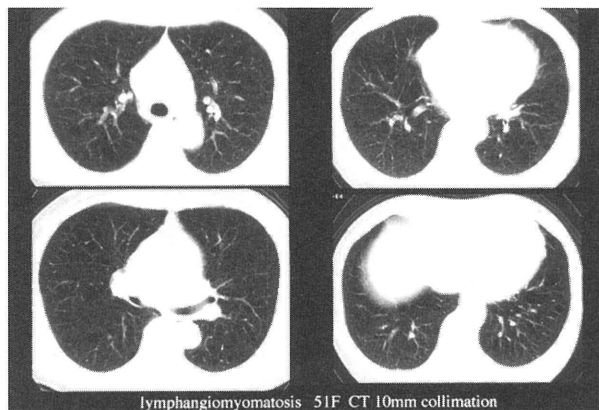


図4 CT肺野条件. 全肺野にのう胞性病変を認める.

正面像と左側面像です。単純写真のスライドでは、ほとんど正常に見えます。強いて言えば肋間の開大が少しあり、肺に過膨張傾向があるのではないかと推測されます。元のフィルムで見ますと、肺野に細かな網状影があるのが見えます。

次は10ミリスキヤンのCT肺野条件です。上肺野、中肺野、下肺野と、びまん性に嚢胞性病変が認められます。嚢胞壁が薄く、しかも背景肺の濃度上昇がないので、嚢胞の認識がなかなか困難です。

HRCTの気管分岐部や下方のレベルですが、丸い嚢胞が隣り合ったように見えています。嚢胞のない肺野濃度はほとんど正常です。背転移はないということだったんですが、この症例は右上葉に結節があって、石灰化がはっきりしません。転移が否定できないためこの結節に対して、VATSが行われたのだと思います。

上肺野のレベルですが、ここにもやはり嚢胞がありますが、病理は海老原先生からご提示があると思うのですが、嚢胞壁の一部に結節状の平滑筋増生が見られることがあります。ただ、嚢胞壁の肥厚した平滑筋がCT上で描出されることは非常にまれだと思います。このスライドでも嚢胞壁が比較的丸いということがわかるとと思います。

もう1つの所見ですが、右のHRCTで、限局性のスリガラス状陰影が認められます。これはLAMとの関連はわからないのですが、結節性硬化症では、LAMを合併する以外に、Micro nodulerpneumoyte hyper-plasia という2型肺胞上皮細胞の過形成病変が多発性に起こることが知られています。ただ、この部分は今回はVATSされていない分わかりません。

以上が本症例の所見です。

これは別のLAMの症例です。やはりびまん性の嚢

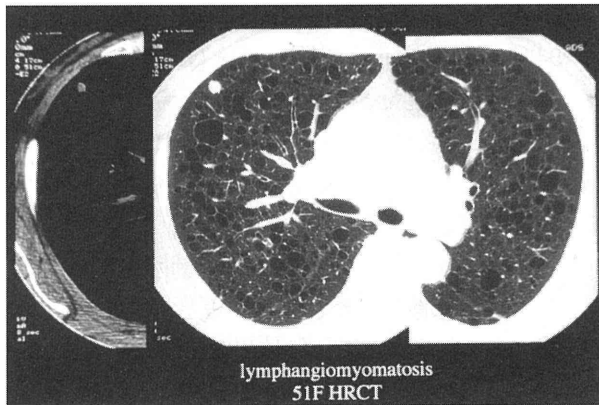


図5 HRCT 気管分岐部。右上葉に結節を認める。

胞性病変が両側性に認められます。この方は生殖年齢の女性です。

これは10ミリスライスCTですが、やはり背景肺が比較的正常な所に嚢胞が多発しています。鑑別すべき嚢胞性病変を次にあげます。

ここに出した eosinophilic granuloma は別名 Langerhans cell histiocytosis と呼ばれ小葉中心性の結節が上肺野優位に分布するというのが基本的な画像です。

ただし、この症例では嚢胞形成が目立ち、先ほどのLAMとの鑑別が非常に難しいと思います。この方もまた生殖年齢の女性です。これを先ほどのLAMと鑑別するには、小葉中心性の結節を探すことが重要です。それからこの eosinophilic granuloma は、上肺野優位のことが多いので、それも鑑別点の1つになります。これも eosinophilic granuloma の例です。これは男性ですが、LAMの画像にとっても似ています。非常に症状が強いときは、もう少し肺野濃度が高いときがありますが、症状が落ちついてしまうと、画像のみでは鑑別が困難です。

次にリンパ増殖性疾患も鑑別にあがると思います。これは当院で経験した multicentric castlemans disease のCTです、気管分岐部、右肺門のリンパ節腫大があります。肺野条件で見ると、不均一な濃度上昇があり、よく見るとここに丸い嚢胞があります。

もう1例。これはお借りした症例なんですけど、やはり肺に嚢胞性病変が多発しています。multicentric castlemans disease は、リンパ路を侵す病気なので、気管支血管周囲側や、小葉間隔壁などの肥厚が認められます。

これ以外にシェーグレン症候群ではリンパ増殖性疾患、間質性肺炎でいえばLIP(リンパ性間質性肺炎)が起こってきます、このLIPでも似たような丸い嚢胞

が生ずること知られています。

もう1つ鑑別すべきは、小葉中心性の肺気腫です。肺気腫の場合は、背景肺が正常ではなくて濃度が低下傾向であると、過膨張を反映して、血管が伸展されたような所見が多いことがあげられます。あとは喫煙関連のことが多く、上肺野優位な点も鑑別に役立つと思います。以上です。

大井：ありがとうございます。そうすると、肺病変はびまん性にある薄い壁の丸い嚢胞が多発するということですね。そして一番は鑑別しなければならない疾患は eosinophilic granuloma であるということですね。

朴：鑑別としては……。病理組織は違うと思いますが、granuloma が消退して、嚢胞をつくってしまうと、なかなか鑑別が難しいと思います。

大井：あと multicentric Castleman disease はいかがでしょう。

朴：リンパ増殖性疾患も同様な類円系の嚢胞をつくってくる場合がありますので、鑑別診断の1つにあがると思います。

大井：結局は、嚢胞周囲に平滑筋が増殖するか、リンパ球系のものが増殖して、閉塞性になるからこのように丸くなるということですか。

朴：いろいろな文献を見ても、嚢胞の成因については明確なことが書かれていないと思います。嚢胞の壁そのものにも平滑筋増生はみられることがあると思いますので、気道の閉塞のみによって嚢胞が起こるかどうかは、はっきりしていないと思います。

大井：わかりました。あと、今回提示した症例は、肺の自覚症状、他覚的な所見はどうだったでしょうか。

加藤：特にありません。

大井：全身検索をしているうちに、このような病変が見つかったということになります。

続いて、病理学第二講座の海老原教授に、肺の組織のご解説をお願いしたいと思います。

海老原：この患者については4回の生検がなされています。肺が2回、臀部の皮膚が1回、それに足底の黒色腫が1回です。

今日の問題は肺病変ですが、臨床的に問題となったものの1つは黒色腫の転移があったかどうかということです。右上葉の結節性病変の性質と多発性嚢胞性病変が結節性硬化症に関連した病変ではないかということで、VATSが行われたと理解しています。

まず、結節性病変は結論的に黒色腫の転移ではない

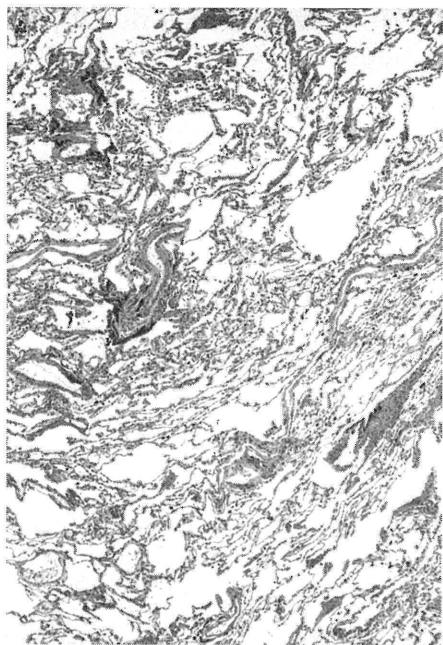


図6 LAMの組織像。気腫性のう胞様変化を認める。

ということです。これは、異物肉芽腫と言われるべきもので、多数のコレステリンクレフトを含んだものです。

この嚢胞様病変は細気管支壁あるいは、肺空洞と言ったような末梢気道部に一致して認められます。その壁には平滑筋とともに大小脈管が種々の程度に関係して増殖しています。

この病変は lymphangiomyomatosis (LAM) の特徴的所見で、おそらくこれが air trapping を来して気腫性嚢胞様病変を形成したものと判断されます。この部分の平滑筋様細胞には黒色腫に特異的に陽性となる HMB45 が染め出されます。

それからもう1つ結節性硬化症に合併する病変として注目されている病変として、multi focal micronodular pneumocyte hyperplasia (MMPH) があります。この例にもそれが認めました。これは肺腺癌の初期病変として注目されている AAH に大変よく似ているものです。両者の違いは肺胞壁に増殖する肺胞上皮が腫瘍性かどうかということに言い尽くされます。AAH の場合は増殖細胞の単調整と核異型が特徴的ですが、MMPH では増殖細胞に多型性に富み、細胞異型もありません。

この病変と HMB45 陽性細胞との関係が問題になります。現在のところ、間質にある紡錘形細胞には HMB45 が発現したと言う報告はありませんし、この症例でも陰性でした。

従って MMPH を phacomatosis の1つとしても HMB45 陽性細胞の関与がないことは、これが陽性となる LAM とは異なった概念のものと考えられます。

最後に結節性硬化症の脳病変をお目にかけてみます。脳を頭頂からみた写真ですが、脳稜の中が不規則であることが判ると思います。特にこの例は、中心後回に異常があることがわかります。これを断面でみますと、肥厚した脳稜は他の部分と比較すると、皮質と共に全体が白く見え、皮質と髄質の境界も不明瞭になっているのが判ります。組織学的にはグリオーシスといろいろな形態の細胞がびまん性に増殖して正常の層構造は失われています。ここに増えている細胞は神経細胞か、反応性星膠細胞か判別できない大型細胞、中型あるいは小型の異常な膠細胞からなり不規則に分布しています。このような細胞を詳細に調べると神経細胞の性格をもったもの、さらに両方の性格をもったものがあることが判っています。このような細胞の増殖パターンは脳組織の形成異常をしめすもので、母斑症の所見に見合うものです。

大井：ありがとうございました。肺病変も肺胞の周囲に平滑筋様細胞の増殖があつて、病理総論的には過誤腫的だということですので、やはり母斑症に一致する所見だということを経理組織学的にもご解説いただきました。ありがとうございました。

続いて結節性硬化症の、今回の症例の知能低下について、精神神経科の金子先生に解説をお願いしたいと思います。

金子：結節性硬化症、母斑症を含めての知能低下についてということで、ここでは一般的なお話をさせていただきます。精神神経症状を呈する皮膚疾患ということで表にまとめましたが、精神症状、神経症状とともに一緒になって表になっているのですが、このうち基底細胞母斑症候群までの間は母斑症に入るのですが、このように精神神経症状を呈する母斑症はかなり多いということをもとめてみました。誤植になっていますが、これはシェーグレン症候群です。知能低下をきたす母斑症ということで、9つほど並べてみました。このうち最も知能低下を強く起こすのはマステアズスタージウェーバー症候群で、IQ で計るならば 30 以下に到達する場合があります。ちなみに、結節性硬化症の場合では、特定の IQ がどの程度下がるかといったことは資料はなかったのですが、結節性硬化症に関しては次のスライドで見たいと思います。結節性硬化症の精神神経症状ということです。ま

ず精神神経障害を伴う結節性硬化症の発生頻度としては、30万人中に1人という割合と出ています。結節性硬化症の3徴として、脂腺腫、てんかん、精神遅滞といったものがあげられていますが、ここで示す通り、てんかん発作、精神遅滞、自閉症。その他として、学習障害、行動異常といったものがよくみられる精神神経症状です。

まずてんかん発作に関して言うと、発作型としては点頭発作、大発作、小発作といったものがよくみられます。当初、乳幼児てんかんの場合、転倒発作を主体として始まり、発作を繰り返すうちに大発作へと結びつく。つまり、強直間代痙攣を起こすようなパターンが多いということです。

また、単焦点及び多焦点の発作型が多く、これは皮質結節の局在によるものです。ただし、皮質結節自体は部位の局在特異性がないということなので、どの部位に現れたかということによってまた発作の部位も違ってくるといえる形があります。

発症年齢としては、生後6か月以内にてんかん発作が起こる場合が大多数を占めています。また、てんかん発作自体の合併頻度としては、60～80%みられるということです。脳波上の所見では、半数以上に異常所見がみられますが、脳波所見そのものに特異的な所見はないということです。

次に精神遅滞に関してですが、精神遅滞を合併するものとしての頻度は50～60%みられます。また、精神遅滞を合併している例で、かつててんかん発作を伴う頻度としては、76～100%ということで、かなり高い頻度で精神遅滞を持つ患者さんに対してのてんかん発作を伴うことが言えると思います。

次に自閉症ですが、自閉症の合併頻度としては25%ということです。上記のてんかん発作ならびに精神遅滞、特にてんかん発作の場合は早期から現れる乳幼児てんかんですが、この2つに関しては自閉症に対してかなり高いリスクファクターといえます。また、側頭葉の結節において、自閉症とのかなり高い関連性がいわれていると指摘されていますが、その他の前頭葉、後頭葉、頭頂葉といったものに関しての自閉症は、あまり合併率がないということです。

なお、これは結節性硬化症ということではありませんが、てんかんと精神遅滞を示したデータにおいて、生後6か月でてんかんの患者さんのうちの44.9%は精神遅滞を合併するということがありまして、むしろてんかん発作が起きているということ自体、その精神

遅滞に関してかなりリスクファクターがあるかといえるかと思っています。

また、それ以外に精神症状としては、学習障害や行動異常がみられるということが特徴となっています。以上です。

大井：ありがとうございます。今回提示した症例は、精神症状はどうでしたか。

加藤：IQ68と、精神遅滞以外の精神症状はありませんでした。

大井：ありがとうございます。皮膚と神経というのは外胚葉系ということで一致するせいか、やはり母斑症の中でも脳神経などの症状はかなり出ているようです。

続いて、皮膚科の加藤先生に今回の症例の経過、それから悪性黒色腫のことについて話をさせていただきます。

加藤：悪性黒色腫（以下 melanoma）は、メラニン産生能を持つ melanocyte 系の悪性腫瘍です。非常に転移しやすく、悪性度の高い腫瘍です。

発生頻度としては白人が最も多くて、黒人に少なく、われわれはその中間ぐらいです。日本人ではいま1年間に10万人に2人ぐらい発生するとされます。表皮の基底層にある melanocyte に紫外線が当たって、DNA に傷がついて、癌抑制遺伝子、あるいは癌遺伝子などが変異して、melanoma が発症するといわれています。実際、白人の男性には背中が多くて、女性では下肢という日光露光部位に多く発症します。われわれ日本人で一番多いのは足の裏で、黒人も同様です。われわれ日本人に日光露光部位でない部分に発症するのか、その発症、発癌因子はいまだ不明な部分もあります。これは UICC の病気分類表です。T 分類はごらんの通り tumor thickness によって決まります。tumor thickness を訳すと、腫瘍の厚さということになりますが、これは表皮の顆粒層から腫瘍細胞の最深部までの垂直距離をいいますので、むしろ腫瘍の深さと考えた方が適切です。melanoma では、その深さがたった4 mm を超えるだけで PT4、ステージ3になってしまいます。ステージ3では、その後どんな治療をしても5生率は大体5～6割です。ちなみに、ステージ1では98%、ステージ2だと92%、ステージ4では25～26%です。具体的な治療法ですが、まず切除範囲です。

大井：これは一般論ですね。

加藤：はい。ちなみに本症例においては、tumor thickness 7 mm の PT4、N0、M0 のステージ3でした。

病期分類が tumor thickness で決まるのだったら、切除範囲も tumor thickness で決めるほうが合理的です。これは信州大学が提唱している切除範囲ですが、ステージ3では切除マージンは3 cm、ステージ2では、2~3 cm、ステージ1では1~2 cm、in situ は0.5 cm、われわれもこれを採用しています。自験例は前医で手術されていますのでマージンは5 cm とりました。

所属リンパ節の予防的郭清をするかどうかということが問題になります。予防的にリンパ節を郭清した場合に、20%に melanoma 細胞を認めるという報告もありまして、例えば WHO が行った prospective randomized study では、年齢や腫瘍の厚さ、あるいは臨床型によっては予防的リンパ節郭清に有効性を認めるとしています。日本の報告では、全部 retro-spective study ですが、いずれも有用性があるとしています。しかし、予防的郭清というのは、患者さんの QOL を著しく阻害するので、一律にこれを適用するかどうかは検討の余地があります。次に補助療法ですが、この DAC-Tam 療法というのは、12年前にダートマス大学が提唱した療法で、いま一番有効率が高いといわれています。この DTIC は、単剤でも melanoma に有効率があるといわれる melanoma の化学療法のキードラッグになるものですが、この DTIC 以外に CDDP や ACNU、そしてこのレジメの特徴的なところは、Tamoxifen という乳癌に対する抗エストロゲン剤を用いるところです。がんセンターでは17%の奏功率があると報告していますが、当科でも進行期の melanoma 1例に対して施行しましたが PR の結果を得ました。

そして BRM 療法として、INF- β があります。INF- β を局注すると血流への移行が非常に悪くて、高濃度のまま所属リンパ節に移行するとされ、所属リンパ節では、細胞の増殖抑制、免疫賦活活性、あるいは転移の抑制効果があるといわれています。

そこで当科では、INF- β と先の DAC-Tam 両方を重ねた DAC-Tam-フェロン療法のトライアルを開始しています。自験例は腎機能がやや低下していたので術前は INF- β の局注のみで、手術をしてその後 DAC-Tam-フェロン療法を3クール施行しました。すると術前に15.9という melanoma のマーカーである 5-S-CD が治療後に正常範囲内に戻りました。

以上が melanoma に対する治療ですが、次に母斑症と悪性腫瘍の合併について申し上げます。

結節性硬化症に一番合併しやすい腫瘍としては、中枢神経性の良性腫瘍ですが、それを除くと腎細胞癌の

報告しかありません。また一方、悪性黒色腫を最も合併しやすい母斑症は、異型母斑症候群ですが、本症例のように結節性硬化症に悪性黒色腫を合併した症例は本症例が初めてで、この合併はおそらく偶発によるものではないかと考えました。以上です。

大井：ありがとうございます。いわゆる母斑症の中で悪性腫瘍を伴うのは今回の結節性硬化症では腎細胞癌しかなくて、逆に悪性黒色腫を合併するのは異型母斑症候群という悪性黒色腫の発生する頻度のかなり高い母斑症がありますが、それ以外ではないということです。それで偶発と考えたわけですか。

ここまでで何かご質問があればお受けしたいと思います。いかがでしょうか。

LAM という肺の病変を伴った結節性硬化症、これには遺伝子的に関連性があるのかもしれないという症例ですが、それに悪性黒色腫を合併したという比較的珍しい症例を供覧しました。

もういちど臨床症状を確認しますと、診断項目の1番目と3番目と、4番目はちょっとはつきりしませんでした。5番目があったということで結節性硬化症と診断がつかしました。このような症例が他の病院で足の黒色調の腫瘍を摘出したところ悪性黒色腫と診断され、東京医大に送られてきました。ついで言うと、悪性黒色腫というのは、腫瘍の厚さが予後の決定因子だということ、これは大事なことなのでポリクリさんはぜひ覚えておいていただきたいことです。腫瘍の厚さというのは、腫瘍が露出しているびらんであればそのびらん面から、表皮が覆っていれば顆粒層、そこから腫瘍の一番下までの厚さが腫瘍の厚さで、これが厚ければ厚いほど予後が悪い。この方の場合には結節型だったので、腫瘍は7 mm あったものですから、予後が悪いのではないかとということで全身精査検査したところ、肺に病変があつて、それは嚢腫状の病変と、結節性的変化があり、バイオプシーしたところ転移性のものではないことが明らかとなりました。しかし、その肺病変は肺胞壁が薄くて多発する丸いもので、それは閉塞したために起こってくるのだらうということ、平滑筋様の細胞が周りに増殖して、閉塞性的変化になったために生じたものであろうことがわかり、このような変化が特徴である LAM という疾患であったということが、今回の症例の特徴でした。この肺病変自体は、結節性硬化症と遺伝子的にはある程度関係があるのではないかとということがいわれている疾患であるということです。

何かご質問があればお受けしたいと思います。なげきたいと思います。どうもありがとうございました。
ればこれで304回の臨床懇話会を終了させていただきます
