下肢に神経鞘芽細胞腫 (neurilemmoblastoma)

を来たした von Recklinghausen 病の 1 例

東京大学医学部上田内科

川 井 信 義, 後 藤 平

A CASE OF VON RECKLINGHAUSEN'S DISEASE ACCOMPANIED BY NEURILEMMOBLASTOMA ON THE RIGHT THIGH

Nobuyoshi KAWAI and Hitoshi GOTO

The Second Department of Internal Medicine

Faculty of Medicine, University of Tokyo

(Prof. Hideo Ueda)

概要 症例は28才の男。主症状は、①右大腿部の有痛性腫瘍(小児頭大で局所熱・圧痛・波動あり)、②全身の皮膚腫瘍(手掌足底を除き、全身殊に軀幹に小豆大より鶏卵大までの多発性軟性腫瘍)、③色素斑(全身表皮に散在する粟粒大の淡褐色色素斑点及び Café-au-lait 斑)、④X線像で頭蓋骨骨欠損像を認む。生来全身に皮膚腫瘍および色素斑あり、思春期より増悪。大腿部腫瘍は27才の年末より次第に増大、該部の大腿骨には異常なし。腫瘍を剔出したが再発し死亡した。腫瘍は神経鞘芽細胞腫(Antoni-B 型)。本邦では本症の悪性化は比較的多い(27例)。悪性化は男にやや多いが有意の差なし、ただし年令的には女の悪性化は男のそれよりも若く起こる。部位的には下肢の深部の神経腫の悪性化することが最も多い。遺伝性および悪性化の頻度については報告者により一致しないが、最近2年間の本邦例についてみれば4.7%。転移は22%、ほとんど血行性、大部分は肺への転移。従来の報告では悪性変化の種類は大部分線維肉腫であるが、本邦例の統計では悪性神経鞘腫が最も多い。

緒 言

神経線維腫症、すなわち von Recklinghausen 病(以下R病と略す)は稀有な疾患ではなく、またその悪性化についても従来数多くの症例報告がなされて来た。われわれは、ほとんど全身に多発した皮膚腫瘍と斑状色素性母斑、先天性頭蓋骨欠損等の他に、右大腿深部に生じた腫瘍が悪性化して神経鞘芽細胞腫(neurilemmoblastoma)となったR病の1例を経験したので報告し、併せてわが国における本症の悪性化例について文献的考察を加えてみたいと思う。

症 例

28才、未婚、男性。主訴：1) 疼痛ある大腿部腫瘍。2) 全身殊に軀幹に多発した皮膚腫瘍と

色素斑。3) 時々生ずる左上下肢の痙攣様発作。

初診：昭和36年5月。家族歴：兄1人が右背部に色素斑を若干有し、また母方の祖母が胃癌で死亡している。

既往歴：10才の時慢性化膿性中耳炎で中耳根治手術を受けた。11才の時背部を打撲し疼痛が続いた。当時脊椎カリエスを疑われたが、自然に治癒した。飲酒・喫煙少々。性病否定。

現病歴：生来、全身とくに軀幹に多発した皮膚腫瘍と色素斑すなわちミルクコーヒー様色素斑(Café-au-lait spot)とびまん性細小色素斑点があり、その後、とくに思春期の頃より皮膚腫瘍、色素斑とも、その数・大きさを増した。身体、性器の

発育は正常であつたが、知能の発達は不良で、成績は常に下位であつた。22才の時、回盲部痛を訴え、本症の部分症状と疑われた。23才の時、昭和31年1月の初めより持続的な頭痛と時々起こる軽度のめまいを訴え、同年7月当科に入院。当時、皮膚症状の他に、頭蓋骨X線写真にて数カ所に大きな骨欠損像と、脊髓造影法で第4および第8胸椎の高さに通過障害が認められ、バビンスキー・ロソリモ等の病的反射が両側下肢に陽性に出現、また知能指数は26であつた。しかし、血液像、尿尿、血液生化学的検査、肝機能、腎機能、胸部X線写真、心電図所見、内分泌機能等には異常を認めなかつた。同年11月退院後、次第に四肢とくに左側が痙性となり、歩行障害も次第に増悪して来た他に、時々痙攣様発作が左上下肢に起こるようになった。27才時すなわち昭和35年12月右大腿部内側に腫瘍が生じ、次第に腫大し、36年3月末頃からは歩行不能となり、4月末には疼痛増大し、穿刺排液するも再び腫大し発熱も続くので、5月19日当科に再入院した。

入院時現症： 体格中等、やせて、顔貌やゝ苦悶状、体温37.4℃、前回入院時と比較するとかなりのやせおよび皮膚腫瘍・色素斑の増加が認め

られる。手掌、足底を除き、全身ことに躯幹に小豆大より鶏卵大までの、種々の硬度を有する、平滑な正常皮膚に被われた腫瘍を見る他、粘膜でも口唇、頬部、舌、肛門周囲に同様の腫瘍を認める。また、全身表皮に散在する粟粒大の淡褐色色素斑点と臍部その他における大小様々なミルクコーヒー様色素斑を認める(図1)。結節及び色素斑の部位の知覚は軽度に減弱している。貧血症、母斑はない。胸腹部は理学的に異常なし、四肢ことに左上下肢は痙症で、バビンスキー反射をはじめ、病的反射はすべて陽性。右大腿内側より外側にかけて、小児頭大の腫瘍あり(図2)。表面の皮膚は発赤緊張し、光沢あり。触診では局所熱・圧痛・波動あり。該部より末梢の下肢は浮腫高度。

検査所見： 血液像は好中球の増加を示し、頭部X線写真では前回と同様、左側頭骨部、頭頂骨左側部および後頭骨部に骨欠損像を認めた。トルコ鞍はやゝ狭小(図3)。右大腿腫瘍部のX線写真では、腫瘍部に一致した一様の濃度をもつ陰影がみられたが、大腿骨には異常所見なく、針状骨(Spicula)も認められなかつた(図4)。腫瘍部試験穿刺液は濃褐色血性の滲出液で、異型細胞なく、細菌検査も陰性であつた。その他、尿尿、血液生

図 1

図 2

図 3

図 4

図 5

化学的検査肝腎機能，内分泌機能検査，胸部X線写真，心電図所見等，いずれも正常。他の皮膚腫瘍の組織診断は神経鞘腫(neurinoma)であった。

経過：入院後，一般栄養状態が不良であるため輸液，抗生物質の投与に努め，6月10日腫瘍剔除を試みたが腫瘍は再度増大し，7月5日死亡し

図 6

図 7

た。

手術および病理所見：腫瘍は凡そ $15 \times 10 \times 13$ cmで(図5)被膜におゝわれ，被膜は坐骨神経と連続している(図5矢印)。被膜の内部は白色軟性組織および濃赤褐色の液体で充満され，嚢状を呈し，血管に富み，容易に出血し，出血総量3000 cc。被膜は周囲との癒着がつよいため，被膜の一部を残して内容を剔除。剔出標本は表面粗，灰黄色，弾性軟で，粘液変性，小嚢胞形成，脂肪沈着，線維性増殖等をみる(図5)。組織学的には，腫瘍細胞は長短紡錘形，楕円形等を示し，核の大きさ・形も一定せず，不完全有糸分裂(分裂後期まで停止)もかなりみられる(図6)。紡錘形の細胞は，各所で平行して種々の方向に索状または渦巻状に走っているが，明瞭な観兵式配列は見られなかった(図7)。組織の壊死も多く，繊細な線維が網状になり，組織内の毛細血管壁の破壊も多くみられ，また表皮基底膜にはメラニンの著

しい増加がみられた。

病理組織学的診断： 以上の所見より Antoni B 型の神経鞘芽細胞腫 (neurilemmoblastoma) と診断された。

以上要するに、本症例は全身皮膚に多発する腫瘍とミルクコーヒー様色素斑を有し、頭蓋骨欠損、知能低下等を合併した R 病で、その他に大腿深部

表1. 悪性化例の年令及び性別

報告者	年度	年令	性	発生部位	大きさ	悪性変性	転移
河村	1910	32	♀	右上腕皮神経	成人頭大	線維肉腫	?
江川藤井	1910	50	♂	皮膚、尺骨神経、腸、肺	小児頭大	紡錘形細胞肉腫	+
原田	1931	66	♂	皮膚、肺	?	線維肉腫	+
丸田	1931	52	♀	上顎骨	径21cm 1380g	紡錘形細胞肉腫	?
古森北島	1935	28	♂	後頭部	小児頭大	多形細胞肉腫	—
内海	1936	64	♂	頭頂部	リング大	紡錘形細胞肉腫	+
神沢	1936	75	♂	胃	?	胃癌症状	?
山田	1939	34	♂	後頭部、大腿	巨大	紡錘形細胞肉腫	+
牧野	1939	30	♀	後腹膜	?	悪性変化	?
上原	1941	38	♀	尾仙骨部	超髌部大	Neurinoma Sarcomatodes	?
正木加藤	1942	33	♀	右肩胛部	成人頭大	悪性変化	?
星野	1943	25	♀	右下肢	成人頭大	肉腫変性	?
諸富松浦	1949	23	♀	大腿	2倍 成人頭大	小円形細胞肉腫	?
金野	1952	34	♀	大網	?	Neurinoma Sarcomatodes	?
朝比奈	1952	35	♀	左腋窩部	90×70×53 cm ³	Neurinoma Sarcomatodes	?
木沢	1952	51	♀	脳底部、頂部	梅実大～ 手拳大	肉腫性変化	?
西村橋爪	1953	33	♂	左背部	6×6×6cm ³	多形細胞肉腫	—
伊藤森	1954	51	♂	後腹膜	小児頭大 220g	悪性神経鞘腫	—
神村辻見	1954	64	♂	顔面眼窩部	成人頭大	紡錘形細胞肉腫	+
谷野	1954	25	♀	左上腕部	成人頭大	多形細胞肉腫	?
太田	1955	59	♂	空腸(穿孔)	手拳大	Neurinoma Sarcomatodes	?
足立	1956	28	♂	右臀部	成人頭大 6kg	Fibromyxosarcoma	+
矢野	1959	47	♂	右側顔面	手拳大	肉腫	?
石田	1959	44	♂	右上肢右前腕部 は指掌方腕内側	巨大 17×11×5cm ³ 400g	Fibrom乃至 Fibroblastoma	+
高橋	1959	28	♂	右腰部(巨大) 右肩胛部(小)	巨大 15×15cm	Neurinoma Sarcomatodes	—
清水	1959	43	♀	左乳房の基底部	小児頭大	線維肉腫の 疑い	+
川井後藤	1961	28	♂	右大腿内側	小児頭大	神経鞘芽細胞腫	?

表 2

(本邦例) (男15例 女12例)

(素因・家系に於ける男女比)

	男	女
素因有	88.9%	11.1%
素因無	54.5%	45.5%

の坐骨神経に連続して生じた神経鞘腫が悪性化して神経鞘芽細胞腫を来たしたものである。遺憾ながら患者側の強い要求により剖検不能であったので、転移の有無および身体他部分に生じた腫瘍の性格を把握することができなかった。

考 案

1961年までに本症の悪性化例の報告が約100例あるうち、日本では自験例を含めて27例を算え、悪性化は比較的多くみられる。表1は悪性化の見られた各症例につき、年令・性別・悪性腫瘍の発生部位・大きさ・組織学的所見・遺伝性・その他についてまとめたものである。

(1) 悪性化例の年令および性別 (表2)

表2に示す如く、全年令を通じ男女比は15対12で有意な差はないが、年令を考慮に入れると両者の間には明瞭な差が現われ、女子例では本症の悪性化が比較的若年に多いのに比し、男子例のそれはむしろ中年以後に多い。女子の例が若年に傾くことは、妊娠ないし内分泌性変動が関係していると想像される〔津久井(1955), 太田(1955), 正木(1942)〕。また悪性化する年令については、Hosoi(1931)をはじめとする多くの報告者が30~50才台に好発すると述べているが、本邦例のそれはやや若年に傾き、Stewart(1931)およびCopeland(1931)のいうように20~40才台に好発している。

(2) 悪性化の原因ないし誘因については未だ確定的な説がなく、機械的刺激すなわち外傷、腫瘍の切除侵襲、或は妊娠・分娩等が挙げられている(太田他1955). Charache(1939)およびHerman(1939)によれば、肉腫性発育をしつゝあるものを手術等により剔除すると、これとは関係のない、他の遠隔部位にあつた腫瘍が悪化するという。もちろん、かゝる機械的刺激説に反論する者もある。

(3) 腫瘍悪性化の好発部位

Hosoi (1931), Speed (1942), Herman (1939), Preston (1952), 伊藤・森 (1954) 等の症例に著者らが集めた本邦例を加えた計 103例について発生部位別に分類すると図8の如くなる(ただし、悪性化が2カ所に起こつたもの4例を含み、腫瘍数は計 107). Charache (1939), 伊藤・森 (1954) 等の述べているように、四肢とくに下肢の深部の神経腫の悪性化することが最も多い。Thomsonは、その半数は坐骨神経から出ると言うが、詳細に調査した結果を棒グラフにすると図8の如くなり、坐骨神経例は15例で41.7%を占め、Thomsonの成績とはほぼ一致している。その他、後腹膜骨盤腔、胸部、頭部等にみられる。表皮の神経線維腫が悪化することは非常に稀である。

(4) 悪性化例の遺伝性(表2)

R病の発生要因として、遺伝性は古くから重要

図8. 悪性化の好発部位

表3. 悪性化の頻度

Westphalen (1888)	数%
Garré (1892)	12%
Hosoi (1931)	13%
Preston (1952)	16%
Undeutsch (1957)	0.01%以下
本邦最近2カ年間の統計 4.7%	

視されて来ているが、図8の如く報告者により一定していない。Höckstraによれば、遺伝傾向の濃厚なR病では、世代が古くなつて初めて悪性変化を起こすことが多く、彼の統計によれば、悪性変化のみられた家系では男29例に対し女10例の割合にR病が存在し、そのうち悪性変化は男14例に対して女3例で、断然男に多い。しかし、遺伝関係の存しない孤立性の悪性化症例では、男30例に対して女25例で、ほぼ等しく、悪性変化のない家系でのR病は、男91例に対して女81例でほぼ等しいと報告している。

(5) 悪性化例の頻度(表3)

悪性化例の頻度については、0.01%から16%まであり、報告者により一致していない。最近2年間の本邦における本症についてみると、63例中わずか3例(4.7%)である。これらの不一致は診断基準及び症例の集め方の差によるものと考えられる。R病の悪性化しない症例の中には報告されぬものもあり、軽症例では診断学的にR病としてとりあげられぬものもあり、更に、医師を訪れぬR病の症例も相当の数に上ると考えられるからである。従つて、実際は文献で見る率よりも遙かに少ないものと思われる。

(6) 悪性化例の予後

本症より発生する悪性化腫瘍は被包される傾向があり、原発性の悪性腫瘍に比して浸潤性発育をするものが少なく、転移も比較的末期に起こり、かつ頻繁ではない。従つて、根治的腫瘍剔除により治癒させうることもあるというが、それにより他の遠隔部位にある腫瘍が肉腫性変化を起こすこともあり、多くは予後不良で再発の頻度は高く、悪液質・転移・繰返される手術のために死亡する。又、悪性変化を起こさなくても、身体部位(例えば中枢神経系)によつては致命的結果をもた

らすことが多い。転移は Hosoi(1931)によれば、22%に起こり、ほとんどすべてが血行性で、大部分肺への転移である。

(7) 悪性変化の種類及びR病の本態に対する考察

従来報告では Hynie, Cole, Goldshlay をはじめとし、いわゆる線維肉腫が大多数を占めているといわれるが、われわれの統計では図17の如く、線維肉腫5例、多形細胞肉腫3例、紡錘型細胞肉腫5例、悪性神経鞘腫7例、不明7例となっており、悪性神経鞘腫が最も多い。しかし、一つのR病からかゝる多種類の変化を示す理由は、その本態にさか上らねば解明されることはないであろう。

R病の本態(所1960)について最古の文献は、Odiér(1803)の「Neuroma 説」である。神経に多発する腫瘍の存在は Schiffner(1818)以来次第に注目されたが、既にその当時から本態説が二説に分かれ、一方は結合織性なりといふ(Passavant, Neusinger, 他)、他方は神経性なることを主張した(Heller, Wegener, 他)。v. Recklinghausen(1882)は、多発性の神経腫瘍と皮膚腫瘍との合併が少なくないのを指摘し、両者は共に同じ組成の線維腫(fibroma)であつて、その起源は神経を包む結合織鞘、すなわち神経内膜鞘(Endoneurium)に求むべきことを述べ、本症を神経線維腫(症)(neurofibroma, ~atosis)と称した。Verocay(1910)はこれに対し、次の如き画期的な説を唱えた。すなわち、①多発性神経腫瘍の由来は、結合織(Endoneurium)に求むべきでなく、外胚葉性の Schwann 氏鞘細胞(neurilemmocyte)に求むべきである。すなわちこれは神経性の線維腫瘍であり、神経鞘腫(neurinoma)と命名さるべきである。又、この組織は一定の柵状配列(palisade formation)を示すのが特徴である。②多発した腫瘍の個々のものは必ずしも同様な形態を示さず、肉眼的及び組織学的な所見は多くの条件によつて左右される。例えば、核の異型性・漿液滲透・硝子様変性・な

かんずく結合織の量等によつて。③本腫瘍がしばしば脳の glioma や、脳膜腫瘍と合併することから推量して、多発神経腫の発生の基礎に先天的な広範な神経系の形成異常が仮定される。Herxheimer-Roth(1914)はこれに賛意している。Krumbein, Lauche(1925)は柵状配列に類似の構造を子宮筋腫などの間葉性線維組織に認めて、Verocayのいう外胚葉説に反駁したが、これは類似による説の立て方のため間もなく覆えされた。その後の Masson(1932)の唱えた外胚葉性結合織説(ectodermal collagen theory)、すなわち、「末梢神経の神経鞘細胞が結合織を形成する能力をもつ」という考え方は、ある意味でこれまでの動揺に終止符をうつたものといえよう。仮りにこの説を承認するならば、要するに、起源は外胚葉性であり、組成上は外胚葉成分と中胚葉性(Perineurium, Epineurium, その他の結合組織)とから構成されているとみなすことになる。しかし、その本態については、Orzechowski も認めているように、今なお釈然としない疑問がどこに残っている。

図9,10は末梢有髄神経束の基本構造である。唯一の外胚葉性支持組織成分であるところの Sch-

- ① シュワン氏鞘細胞(Neurilemmocyte) *
- ② ミエリン鞘(髓鞘)(Myelin sheath) } Ectodermal (外胚葉性)
- ③ 神経線維
- ④ 神経鞘内の間葉性因子(結合織) *
- ⑤ 神経鞘(Peri-neurium) } Mesodermal (中胚葉性)
- ⑥ 神経内膜鞘(Endo-neurium)
- ⑦ 神経外膜鞘(Epi-neurium)

* 共生 (Symbiose)

図9. 有髄神経の基本構造

図 10

wann 氏鞘細胞は、有髄神経線維では髄鞘（ミエリン鞘）の表面に細網状の合胞体を形成し、又はほとんど常にその表面に存在する神経内膜鞘（Endoneurium）の間葉性因子、すなわち一般の結合細胞と共生の状態（Symbiose）にあり、しかも腫瘍化に際しても全く同様の過程を踏むため、腫瘍化した組織の像は全く複雑に見えることから、様様な誤りが記載されて来たと考えられる。すなわち、いわゆる「神経線維腫」と呼ばれている型は、図9,10に示す如き末梢神経の全成分の関与が考えられるが、出来上った腫瘍の型はそれらの諸要素が、Symbiose（共生）の形で並行的或は様様な量の混在によつて成立つために、容易にそれぞれの因子を区別し難い場合が多い。R病はその代表である。この場合、間葉性成分（神経内・周・外膜鞘の細胞）の混在が比較的小なくて区別が容易な場合は、そのまゝ Schwannoma (=neurilemmoma) —悪性化すれば malignant Schwannoma (=neurilemmoblastoma 等) —と呼ばれる型をとる。「神経鞘腫 (neurinoma)」とは、これらを広く包含した総括的名称である。この神経鞘腫は1920年 Antoniにより、二つの型に分類された。すなわち、特異な Schwann 細胞

核の柵状配列 (regimentation or palisade formation; Palisadenbildung) を示す Antoni A型と、粘液腫状 (myxomatous type; myxomatöser Types) を示す不規則な変性型に区別される。B型ではしばしば小嚢胞性の変性 (microcystic degeneration) の像を示す。この28才の症例は、組織所見等より Antoni-B型に相当することを知った。この他、稀に叢状神経腫 (plexiform Neuroma) すなわち、神経幹に沿つて念珠状の腫大を来す特異な型もみられる。いずれもまれに悪性化を来すことが知られている。

総括ならびに結論

著者らは、28才の男でほとんど全身に多発した皮膚腫瘍と斑状色素性母斑・先天性頭蓋骨欠損等の他に、右大腿深部に生じた腫瘍が悪性化して神経鞘芽細胞腫 (neurilemmoblastoma) となつた R病の1例を報告し、併せてわが国における R病の悪性化例につき文献的考察を行ない、次の如き結果を得た。

(1) 1961年までに本症の悪性化例が約 100例あるうち、本邦では自験例を含めて27例を算え、悪性化例は本邦では比較的多くみられる。

(2) 全年令を通じ、悪性化例の男女比には有意な差はないが、年令別にみると女子の本症の悪性化は男子のそれよりも若く起こる傾向がある。男女を通じ、好発年令は20~40才である。

(3) 悪性変化の原因乃至誘因については未だ確定的な説がなく、機械的刺激（外傷・手術等）、或は妊娠・分娩等が挙げられている。

(4) 悪性変化は下肢の深部の神経腫において最も多くみられる。その半数近くは坐骨神経から生ずる。

(5) 遺伝性については報告者により一致しないが、素因を有する家系では、世代が古くなるほど悪性化は多く、又、男子の悪性化例が女子のそれよりも遙かに多い。

(6) 悪性化の頻度についても0.01%から16%まであり、報告者により一致していない。これは診断基準及び症例の集め方の差によるものと考えられる。最近2年間の本邦における本症についてみ

ると、63例中わずか3例(4.7%)である。

(7) 予後： 本症の悪性腫瘍は被包される傾向があり、浸潤性発育をするものが少なく、転移も少なく(22%)、かつ比較的末期に起こるため、腫瘍剔出により全治させうることもあるというが、多くは予後不良で再発の頻度も高く、悪液質などにより死亡する。

(8) 悪性変化の種類： 従来の報告では線維肉腫が大多数であるが、本邦例の統計では悪性神経鞘腫が最も多くみられる。

〔昭和37年2月3日〕
〔第137回内科学会関東地方会推薦〕

文 献

- 1) 向井紀二：脳と神経，11(3)：別冊，1959。—
- 2) 神村，辻見：臨床皮膚泌尿器科，8：565，1954。—
- 3) 西村，橋爪：皮膚と泌尿，15：225，1953。—
- 4) 所安夫：所安夫脳腫瘍，322，1960。—
- 5) Stout, A.P.: Atlas of Tumor Path., II(6), 1949。—
- 6) Hosoi, K.: Arch. Surg., 22: 258, 1931。—
- 7) Charache, Herman: Archiv. Derm. and Syph., XL 135, 1939。—
- 8) Undeutsch, W.: Dermatologische Wochenschrift 136: 1145, 1957。—
- 9) Steward: Ann. Surg, 116: 81, 1942。—
- 10) 足立，他：臨床外科，13：384，1958。—
- 11) 伊藤，森：臨床外科，9：693，1954。