

ラジオNIKKEI ■放送 毎週木曜日 21:00~21:15

マルホ皮膚科セミナー

2010年7月29日放送

第61回日本皮膚科学会西部支部学術大会③ ミニレクチャー6

「カフェオレ斑の病態と治療」

島根大学 皮膚科准教授
古村 南夫

はじめに

カフェオレ斑 (café-au-lait macule) はミルクコーヒー色の色素斑で、神経線維腫症1型 (neurofibromatosis type1, NF1) の主症候です。NF1の診断基準では、思春期以前に直径5mm以上あるいは、思春期以降に15mm以上のカフェオレ斑が6個以上認められればNF1が疑われます。

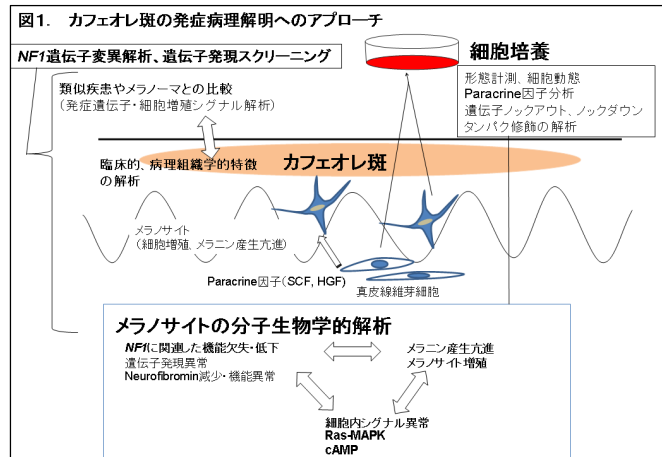
1~2個のカフェオレ斑は健常人でも15%程度でみられ、3個以上でも1%にみられるとされます。東洋人では、新生児期に褐色で一様な色調の色素斑が1~数個みられた場合、早発型の扁平母斑 (nevus spilus) と診断されます。このような扁平母斑とNF1のカフェオレ斑は発症機序が異なると考えられています。

NF1の診断基準では、カフェオレ斑以外に skin fold freckling あるいは小レックリングハウゼン斑とよばれる間擦部に多発する点状色素斑、および2個以上の皮膚の神経線維腫あるいは plexiform neurofibroma が確定診断のための皮膚症状として挙げられています。

皮膚科医にコンサルトされるNF1の患者は多くが新生児や乳幼児です。カフェオレ斑は出生時にみられ、合併頻度も95%と高く診断の根拠となり、しかも最も早期にみられる皮膚症状として重要です。Skin fold freckling あるいは小レックリングハウゼン斑は3~5歳の比較的早期にみられますが、頻度は約70%とやや低く、一方、カフェオレ斑と並ぶ主症候である皮膚の神経線維腫は合併頻度が95%と高いものの、小児期にはみられず、思春期の15歳前後に遅れて出現します。

NF1のカフェオレ斑の発症病理

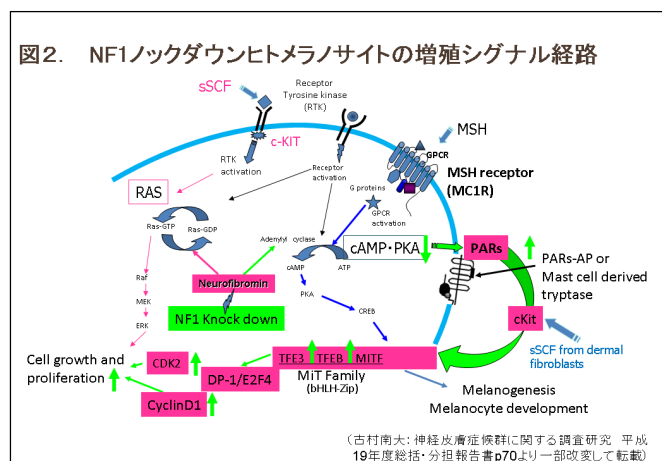
原因遺伝子であるNF1遺伝子 (*NF1*) はその遺伝子産物である neurofibromin 蛋白が Ras-GAP (GTPase activating protein) 機能をつ腫瘍抑制遺伝子で、細胞増殖に関与する Ras シグナルを抑制します。カフェオレ斑は NF1 以外の疾患、たとえば McCune-Albright 症候群や Legius 症候群などでもみられ、厳密には NF1 に疾患特徴的ではありませんが、NF1 患者における QOL を大きく低下させることから、様々なアプローチによる NF1 の発症病理がメラノサイトを中心に解明されることによって、カフェオレ斑に対する新しい治療法の開発が期待されています(図1)。



胎生期のNF1遺伝子に起こった $NF1^{+/-}$ のヘテロ欠損 (germline mutation) により神経堤から皮膚へのメラノブラストの移動が障害され、局所的に表皮メラノサイトの密度の高い部位が形成され、そのメラノサイトがメラニン色素を過剰に産生し、それが長く維持されているのがカフェオレ斑といえます。

カフェオレ斑におけるメラノサイトの増殖亢進の詳しい機序は未だ明確には説明できない状況ですが、神経線維腫のシュワン細胞でみられるヘテロ接合性の消失 (loss of heterozygosity, LOH) による $NF1^{-/-}$ のホモ欠損はメラノサイトにはみられていません。しかし、カフェオレ斑のメラノサイトのみに *NF1* の両アレルに変異がみられ、これが増殖亢進の一つの原因ではないかと考えられています。

カフェオレ斑メラノサイトは $NF1^{+/-}$ のヘテロ欠損であるため、neurofibromin の発現は低下していますが、Ras 活性は亢進していません。そのため、NF1 の神経線維腫で腫瘍性に増殖するシュワン細胞



(古村岡夫: 神経皮膚症候群に関する調査研究 平成19年度総括・分担報告書p70より一部改変して転載)

の増殖機構とは異なる増殖シグナルの存在が考えられます。この点について、neurofibromin が細胞内 cAMP 濃度調節機構と密接に関連している可能性も示唆されています。すなわち、カフェオレ斑メラノサイトでは cAMP が減少し、通常は抑制されている PARs (protease-activated receptors) のシグナルが活性化して増殖シグナルとして働いている可能性があります(図2)。

表皮メラニンの過剰産生に関しては、カフェオレ斑部の真皮線維芽細胞が可溶性の c-kit ligand の stem cell factor (SCF) および hepatocyte growth factor (HGF) を過剰に分泌していることにより paracrine 的に表皮メラノサイトが刺激されるためと考えられています(図1)。また、*NFI*^{+/-} のヘテロ欠損をもつ肥満細胞でみられるように、c-kit シグナルを介した Ras-MAPK 経路の活性化がカフェオレ斑部のメラノサイトでも起こり、メラニン産生酵素発現が亢進しているとする考えもあります。

カフェオレ斑には有意に多くの肥満細胞が真皮内に浸潤していますから、肥満細胞とカフェオレ斑発症との関連は今後の興味深い研究課題と考えられています。

カフェオレ斑の治療

カフェオレ斑は生命予後に全く影響しないため、一般的に治療は必要ありません。しかし、整容面の問題から精神的ストレスに起因した QOL の低下が Skindex-29 等を用いた調査で確認され、主にレーザーによる色素斑の治療が行われています。

カフェオレ斑の Q スイッチレーザー治療に対する反応性は老人性色素斑とは異なり、数ヶ月ごとに複数回の治療が必要です。治療後には、色調の不整が起こる可能性が高く、再発や悪化する例もみられるため満足度は高くありません。Q スイッチレーザー以外に、ノーマルモードのルビーレーザーや炭酸ガスレーザーが用いられることがあります。しかし、経験と技術が必要で瘢痕を残す危険性もあります。

Q スイッチレーザー治療後のカフェオレ斑の反応は、3つのパターンに大きく分けられます。まず、最も効果が期待されるパターンは、治療後数週間で淡色化し、数カ月後に再び少しずつ濃くなる例です。数カ月毎の追加照射が有効で、再発期間が次第に延長あるいは消失することもあります。成人で 5~10 人、幼児では 3~5 人に一人の割合でこのような有効例がみられます。2 番目のパターンは治療後、数週間は淡色化するものの、すぐに元の色調に戻ってしまう、あるいは照射スポットの辺縁が却って色素沈着をきたすタイプで、幼児では 30%以上、成人では 50%以上がこのような経過を辿ります。3 番目のパターンでは、照射後数週間は淡色化しますが、その後すぐに毛孔一致性に色

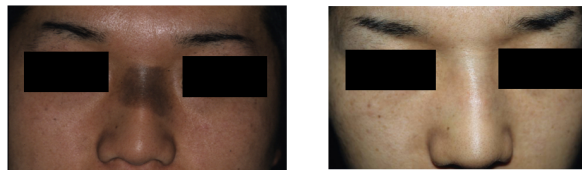
素増強が起こり、点状の不均一な色調が色素斑に残ってしまいます。

比較的大型のカフェオレ斑をレーザー治療する際には、色素の増強あるいは不整が起こり治療前よりも目立ってしまう可能性に特に留意する必要があります。しかし、生後4ヶ月未満でレーザー治療を開始した場合や、成人でも比較的小型のものでは比較的有效性が高いようです。また、辺縁がギザギザで不整形のカフェオレ斑の方が、レーザー治療で淡色化しやすいことが経験的に知られていて、反応に有意差があることを確認した報告があります。

カフェオレ斑に加えて小レックリングハウゼン斑が多発している症例や、びまん性に色素増強が強い症例では、均一にレーザー照射することは極めて難しいため、代わりにハイドロキノンなどの美白外用薬がサンスクリーンとともに用いられます。

最近、IPL やフォト RF 等の光治療が、多発する点状の色素斑に効果がみられたという報告があります。また、活性型ビタミン D₃ 外用薬の塗布(図3)あるいはナローバンド-UVB の全身照射によってカフェオレ斑が淡色化したという報告もあり、メラノサイト増殖刺激に関わる真皮由来の成長因子が活性

図3. カフェオレ斑に対する活性型ビタミンD₃外用薬とQスイッチルビーレーザー併用治療の効果



治療前

治療6か月後

型ビタミン D₃ により抑制される可能性や紫外線による肥満細胞のアポトーシス誘導など、カフェオレ斑の発症機序との関連も興味深い問題と考えられます。