



Congenital Melanocytic Nevi and Nevus Spilus Have a Tendency to Follow the Lines of the Blaschko: An Examination of 200 Cases

華山, 博美

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2007-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲3791

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1003791>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



【 93 】

氏 名・（本 籍） 華山 博美 （ 韓国 ）

博士の専攻分野の名称 博士（医学）

学 位 記 番 号 博い第1791号

学位授与の 要 件 学位規則第5条第1項該当

学位授与の 日 付 平成19年3月25日

【 学位論文題目 】

Congenital Melanocytic Nevi and Nevus Spilus Have a Tendency
to Follow the Lines of the Blaschko: An Examination
of 200 Cases

（先天性母斑細胞性母斑および扁平母斑はBlaschko線に沿う傾向
にある： 200症例の検討）

審 査 委 員

主 査 教 授 錦織 千佳子

教 授 根木 昭

教 授 林 祥剛

目的

先天性母斑細胞性母斑と扁平母斑は、日常診療において比較的診る機会の多い疾患である。これらの色素異常は、大きさ、形、発生部位において様々であるが、中には Blaschko 線に沿うものが存在する。Blaschko 線は、色素失調症や伊藤白斑などの色素異常症に見られ、Langer 線や Voigt 線、胚溝、脈管系の走行とも異なる。母斑細胞性母斑及び扁平母斑と Blaschko 線との関係で、統計的にまとまった報告は現在までにない。我々は、200 症例を検討し、これらの関係を検証する。

対象と方法

1995 年から 2005 年の間、神戸大学病院、済生会中津病院、城北病院形成外科に来院した先天性母斑細胞性母斑及び扁平母斑患者のうち、先天性、後天性の区別をつけるため、病変が生下時あるいは出生直後より認められた 200 症例（先天性母斑細胞性母斑 92 症例のうち、頭頸部 15 例、体幹・四肢 77 例と扁平母斑 108 例のうち頭頸部 42 例、体幹・四肢 66 例）を選別し、その写真を評価した。巨大色素性母斑は、パッチパターンとして色素異常が表現される染色体モザイクより生じると考えられ、これを除外した。まず、母斑の長軸、短軸径を計測し、長軸径が短軸径の 2 倍以上のものを選び、これらについてその長軸が Blaschko 線に沿うかどうかを検討した。その際、体幹・四肢については Blaschko の原図を、頭頸部においては Happle の図を参照にした。その結果を、2 疾患の間でカイ 2 乗検定を行い比較した。

結果

先天性母斑細胞性母斑で 39 症例 (42.4%) が、扁平母斑で 67 症例 (62.0%) が Blaschko 線に沿っており、両者の間には有意差が認められた。 $(p=0.0055)$ 部位ごとに比較した場合は、明らかな有意差はなかった。(頭頸部 $p=0.3581$ 、体幹・四肢 $p=0.0247$) また、それぞれの疾患において、頭頸部と体幹・四肢を比較すると有意差は認められなかった。(先天性母斑細胞性母斑 $p=0.3485$ 、扁平母斑 $p=0.4290$)

考察

先天性母斑細胞性母斑と扁平母斑は比較的頻度の高い疾患で、これらの発生部位、形、大きさは様々である。現在まで、これらの色素斑の配列・方向についての特徴に関する報告は未だない。我々は、多くの症例を経験し、それらの中には Blaschko 線に沿うものがあると考えている。我々の検証におい

ては、108 例の扁平母斑の中で 67 例が、92 例の先天性母斑細胞性母斑の中で 39 例が Blaschko 線に沿い、2 疾患の間には有意差が認められたが、頭頸部と体幹・四肢を分けて比べた場合、有意差はなかった。先天性母斑細胞性母斑と扁平母斑で、その色素斑が Blaschko 線に沿うとした報告があるが、これらの症例は比較的からだの広範囲に小斑が多数存在し、それらの配列について論じられている。Effendy らは、Blaschko 線に沿った右腕部の多発性の先天性母斑細胞性母斑症例で、青色の虹彩に部分的な茶色の色素沈着を伴っていたと報告している。これらの報告はすべて 1 例報告で、疾患全体の傾向を論じたものはない。

それでは、Blaschko 線とは一体であろうか。何年もの間、その発生起源を明らかにしようと試みられてきた。実際、Blaschko 線を発現する可能性をもった様々な遺伝メカニズムが報告され、それは Jackson が、Blaschko 線を説明する発生学上の根拠は何ら明らかになっていないといった 1975 年以来ずっと続いている。今日、完全に証明されるに至っていないものの、Blaschko 線に沿った病変を現す疾患は、遺伝子のモザイクを発現していると考えられている。モザイクとは、一固体に 2 つ以上のクローンが存在する状態で、それによりある種の皮膚文様が作られる。モザイクは、女性胎生細胞において母あるいは父由来の X 染色体どちらかが不規則に不活性化化するライオニゼーション、また、ポイントミューテーションから配偶子の染色体広範囲に及ぶミューテンションまで、様々な原因から生じえる。2 種類の機能的に異なる細胞が胎生期早期に分裂を繰り返し、結果的に Blaschko 線が現れる。つまり、V 字、S 字、弓状、渦状などの特徴的な形は、胎児期の皮膚形成における細胞増殖の干渉方向を現している。我々が経験した背部の先天性母斑細胞性母斑の特異的な形は、まさに Blaschko 線の特徴を現していると考えられる。先天性母斑細胞性母斑と扁平母斑が、色素をコントロールする遺伝子の部分的な異常から生じることと考えると、これらの中に Blaschko 線に沿うものが存在することは理にかなっていると考えられる。

Moss らは、伊藤白斑患者の色素異常の皮膚を用いて行った実験の結果、次のような仮説を提唱した。それは、表皮細胞は Blaschko 線に沿うが、線維芽細胞はそうではないというものである。彼らは、次の 2 点に基づいてこの仮説を説明している。まず実験結果から、線維芽細胞の異常は Blaschko 線に呼応しないが、ケラチノサイトの異常は、より明確に呼応していると言う点である。次に、表皮系細胞（ケラチノサイトとメラノサイト）は 2 次元に固定されているが、線維芽細胞はその起源がひとつではなく、また 3 次元的に増殖する。扁平母斑において色素異常は表皮系細胞の異常から引き起こされるが、我々の、扁平母斑が先天性母斑細胞性母斑に比べてより Blaschko 線に沿うという結果は、彼らの仮説を考慮すれば妥当であろう。

最近、先天性母斑細胞性母斑と扁平母斑に対するレーザー治療が行われて

いるが、これらの治療法は依然議論の余地の残るところである。外科的治療は、先天性母斑細胞性母斑の場合は特に治療法の一つとして重要である。単純切除では、瘢痕はその色素斑の長軸に沿うことになり、Blaschko 線と皮膚割線が重なっている部位では適切な方法である。しかし、それらが重ならない部位では、瘢痕をより目立ちにくくするために、より皮膚割線に沿うよう Z 形成や W 形成などの工夫が必要であろう。

なぜ、先天性色素性母斑と扁平母斑で、Blaschko 線に沿う傾向にない症例があるのかの理由については明らかでない。これらの症例では、沿う傾向にある症例と比較して、胚形成がある程度進んだ時期に色素異常が起こり、その色素斑はもはや Blaschko 線を反映しないのではないかと我々は考えている。さらなる研究により、Blaschko 線の起源が解明されたうえ、それに沿う症例とそうでない症例があるのかの理由が明らかになるかもしれない。

| 論文審査の結果の要旨 | | | |
|----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-------|
| 受付番号 | 甲 第 1796 号 | 氏 名 | 華山 博美 |
| 論文題目 Title of Dissertation | Congenital Melanocytic Nevi and Nevus Spilus Have a Tendency to Follow the Lines of the Blaschko: An Examination of 200 Cases 先天性母斑細胞性母斑および扁平母斑は Blaschko 線に沿う傾向にある：200 症例の検討 | | |
| 審査委員 Examiner | 主 査 錦織 千佳子 Chief Examiner 副 査 梶 本 昭 Vice-examiner 副 査 林 祥岡 Vice-examiner | | |
| 審査終了日 | 平成 19 年 1 月 17 日 | | |

(要旨は1, 0 0 0 字～2, 0 0 0 字程度)

本研究は日常診療において診る機会の多い疾患である先天性母斑細胞性母斑と扁平母斑について、Blaschko 線との関係を検証したものである。

病変が生下時あるいは出生直後より認められた 200 症例（先天性母斑細胞性母斑 92 症例のうち、頭頸部 15 例、体幹・四肢 77 例と扁平母斑 108 例のうち頭頸部 42 例、体幹・四肢 66 例）を選別し、母斑の長軸、短軸径を計測し、長軸径が短軸径の 2 倍以上のものを選び、これらについてその長軸が Blaschko 線に沿うかどうかを検討した。その際、体幹・四肢については Blaschko の原図を、頭頸部においては Happle の図を参照にした。

先天性母斑細胞性母斑で 39 症例 (42.4%) が、扁平母斑で 67 症例 (62.0%) が Blaschko 線に沿っており、両者の間には有意差が認められた。 $(p=0.0055)$ 部位ごとに比較した場合は、明らかな有意差はなく（頭頸部 $p=0.3581$ 、体幹・四肢 $p=0.0247$ ）、それぞれの疾患において、頭頸部と体幹・四肢を比較すると有意差は認められなかった。（先天性母斑細胞性母斑 $p=0.3485$ 、扁平母斑 $p=0.4290$ ）

先天性母斑細胞性母斑と扁平母斑で、その色素斑が Blaschko 線に沿うとした報告があるが、これらの症例は比較的からだの広範囲に小斑が多数存在し、それらの配列について論じられている。Effendy らは、Blaschko 線に沿った右腕部の多発性の先天性母斑細胞性母斑症例で、青色の虹彩に部分的な茶色の色素沈着を伴っていたと報告している。これらの報告はすべて 1 例報告で、疾患全体の傾向を論じたものはない。

Blaschko 線に沿った病変を現す疾患は、遺伝子のモザイクを発現していると考えられており、一固体に 2 つ以上のクローンが存在する状態で、それによりある種の皮膚文様が作られる。モザイクは、女性胎生細胞において母あるいは父由来の X 染色体どちらかが不規則に不活性化するライオニゼーション、また、点突然変異から配偶子の染色体広範囲に及ぶ遺伝子変異まで、様々な原因から生じる。2 種類の機能的に異なる細胞が胎生期早期に分裂を繰り返し、結果的に Blaschko 線が現れる。すなわち、V 字、S 字、弓状、渦状などの特徴的な形は、胎児期の皮膚形成においての細胞増殖の干渉方向を現している。先天性母斑細胞性母斑と扁平母斑が、色素をコントロールする遺伝子の部分的な異常から生じ

ることを考慮すると、これらの中に Blaschko 線に沿うものが存在することは理にかなっていると推論している。

申請者達は、Moss らが伊藤白斑患者の色素異常の皮膚を用いて行った実験の結果から提唱した仮説“表皮細胞は Blaschko 線に沿うが、線維芽細胞は沿わない”のは、表皮系細胞（メラノサイトとメラノサイト）は 2 次元に固定されているが、線維芽細胞はその起源がひとつではなく、また 3 次元的に増殖するからだという説明を引用し、扁平母斑において色素異常は表皮系細胞の異常から引き起こされるので、扁平母斑が先天性母斑細胞性母斑に比べてより Blaschko 線に沿うと推論している。

なぜ、先天性色素性母斑と扁平母斑で、Blaschko 線に沿う傾向にない症例があるのかの理由については明らかにしていないが、これらの症例では、沿う傾向にある症例と比較して、胚形成がある程度進んだ時期に色素異常が起ると、その色素斑はもはや Blaschko 線を反映しないのではないかと申請者達は推論している。さらなる研究により、Blaschko 線の起源が解明されたうえ、それに沿う症例とそうでない症例があるのかの理由が明らかになるかもしれない。

本研究は、先天性母斑細胞性母斑と扁平母斑の色素斑の配列・方向についての特徴を研究したものであるが、従来ほとんど行われなかった Blaschko 線との形態的關係について重要な知見を得たものとして価値ある集積であると認める。よって、本研究者は、博士(医学)の学位を得る資格があると認める。