

## 神経線維腫症1型（NF1）患児にみられるhalo現象の臨床的特徴について ～症例集積研究～

研究分担者 今福信一 福岡大学医学部皮膚科

研究協力者 古賀文二 福岡大学医学部皮膚科

### 研究要旨

神経線維腫症1型（NF1）では、新生児～2歳頃までに腰背部を含む全身にカフェオレ斑（CAM）がみられるが、その他の臨床的特徴が乳幼児期に出現することは少なく診断が難しい場合がある。そのためこの時期にみられる皮膚所見の特徴を明らかにすることは、臨床上、重要である。蒙古斑（MS）と呼ばれる dermal melanocytosis は、アジア人の腰背部に先天性にみられ、加齢とともに消退する特徴を持つ。そのためアジア人の NF1 乳幼児の腰背部は、CAM と MS が重なり合う際に CAM の周囲に halo 現象と呼ばれる特徴的な無色素領域が観察されることが知られているが、詳細については、ほとんど明らかにされていない。今回、我々は CAM と MS が重なり合う所見をもつ 24 例の NF1 乳幼児を対象に患者集積研究を行った。結果、halo 現象がみられた症例は 24 例中 21 例（87.5%）であった。重なり合うすべての CAM が halo を示したのは 10 例（41.6%）、halo ありとなしの CAM が混在していたのが 11 例（45.8%）であった。3 例（12.5%）では CAM の周囲に明らかな halo 形成はなかった。また混在例を観察すると、halo 現象を示した CAM の方が、示さなかった CAM よりも 11 例中 9 例で全体の色調が明るく、CAM の辺縁に虫食い状の変化が見られた。今回の研究結果より、halo 現象は NF1 患児において高頻度に観察されるが、必ずしも生じるものではないことがわかった。

### A. 研究目的

NF1 は新生児期～幼児期には色素斑の合併がみられるが、それ以外の臨床的特徴が少なく診断が難しい場合がある。そのためより多くの臨床的特徴を正確に認識することは重要である。NF1 においてカフェオレ斑（CAM）が、生後まもなくよりみられることはよく知られており、それらは腰部を含めた躯幹四肢に多発する。また蒙古斑（MS）と呼ばれる congenital dermal melanocytosis は、NF1 患者に限らず主にアジア人の腰背部に先天性にみられ（11.4%～65.9%）加齢とともにほとんどが消退する特徴を持つ。そのためアジア人の乳幼児 NF1 患者には、腰部に CAM と蒙古斑が重なり合う状態でみられることもあり、その際に CAM の周囲に halo と呼ばれる特徴的な無色素領域がしばしば観察されることがよく知られている。しかしながら、現在までこの所見がアジア人の NF1 患者に、どの程度の診断的意義があるかは不明である。今回の研究では NF1 患児の多数例を集積し検討する。

### B. 研究方法

本研究は、後ろ向き患者集積研究（case series）である。対象は、2005年4月～2016年4月まで

に福岡大皮膚科、鳥取大学皮膚科を受診した NF1 の乳幼児で、受診時にカフェオレ斑（5mm 以上）が全身に 6 個以上あり、かつその中の最低 1 つが腰背部に MS と CAM が重なって混在していた症例を抽出した。NF1 の確定診断には、遺伝子検査で変異が確認された、もしくは研究を開始する 2017 年 3 月までに National Institutes of Health の criteria を満たしていることと定義した。撮影した臨床写真を用いて halo の有無や個数などを目視で解析した。またカルテより性別、写真撮影した時期（月齢）を抽出した。また halo を示す CAM の特徴を検討するため、同一症例の中で halo がみられた CAM とみられなかった CAM が混在する症例を抽出し以下の検討を行った。1 枚の写真の中で、それぞれの CAM の輝度を算出し、すべての MS と重なり合う CAM を数値化した。輝度の算出には photoshop を用いた。数値が高ければ高いほど輝度が高い、すなわち正常皮膚色に近いことを示し、数値が低ければ低いほど輝度が低い、すなわち濃い色素斑であることを示す。同一症例で多数見られた場合は、平均値を算出し、その後 halo を示した CAM と halo を示さなかった CAM の 2 群で統計学的に検討を行った。（Student's t test）。 $p < 0.05$  を有意とした。

(倫理面への配慮)

本研究を遂行するにあたって福岡大学、鳥取大学のそれぞれの倫理審査委員会の承認を得た。

### C. 研究結果

NF1 と診断され、かつ CAM と MS が混在する色素斑が見られたのは全部で 24 例 (男児 9 例、女児 15 例) であった。また遺伝子検査で NF1 の遺伝子変異がみられた例は 5 例中 4 例であった。月齢は 0 ヶ月から 91 ヶ月で、写真撮影時の平均月齢は、19 ヶ月 (中央値 7 ヶ月) であった。24 例中、halo がみられた症例は 21 例 (87.5%) であった。その中で重なるすべての CAM が halo を示したのは 10 例 (41.6%) であった。同一個体内に halo ありとなしの混在がみられる例が 11 例 (45.8%) であった。24 例中 3 例 (12.5%) では CAM の周囲に明らかな halo 形成は確認できなかった。これら halo なしの症例は、すべて重なる CAM の数が 1 個であった。また混在例 11 例について以下の追加検討を行った。同一個体内で halo がみられた CAMs の平均輝度と halo がみられなかった CAMs の平均輝度を算出した結果、11 例中 9 例で halo がみられた群のほうが高かった。しかしながら統計学的には  $p=0.44$  と有意差はみられなかった。

### D. 考察

NF1 患者において MS 中の CAM の周囲に halo と呼ばれる無色素領域が生じる現象は、以前より成書にも記載があり、有名な現象である。しかしながらこの現象が NF1 に疾患特異性があるのか、どの程度の頻度で形成されるのかなど、詳細については不明で、現在まで疫学的な研究報告はない。本研究は、渉猟する限り初めての halo 現象を示した CAM についての疫学研究である。

結果、2 施設で 24 例が抽出できた。大多数の 21 例 (87.5%) で halo が観察された。halo がみられた症例群の中でも、重なり合う部分のすべてに halo が形成された例は 10 例 (41.6%) のみで、同一個体内に halo ありとなしの CAM が混在する例が 11 例 (45.8%) でみられた。この混在例の存在から、NF1 患者に発生する CAM の中には halo を呈さない CAM が存在しうることが分かった。そのため、NF1 患者であっても偶発的に halo を示さない症例があることも推測される。実際に、臨床的に NF1 の確実例であるにも関わらず、今回の研究の中で halo 形成がなかった症例が 3 例 (12.5%) であった。そして、これらの症例に共通することは、重なり合う CAM の個数がわずかに 1 個であった。そのため、この halo 形成がなかった症例は、偶発的に形成されなかった可能性が高い。逆に重なり合う CAM が 2 箇所以上あれば、すべて halo を形成していることから、重なり合う CAM が少数の場合には、halo がみられない症例でも NF1 を否定

することはできないと考えられた。

Halo を形成する病態については、Halo を示す境界部では真皮 Melanocyte の dopa reaction が低下していたり、CAM の範囲では真皮 Melanocyte の数が減少していることが報告されている。これらの報告より CAM と MS が競合して、melanocyte を阻害している可能性が示唆されている。しかしながら炎症細胞などの存在はほとんどなく、いわゆる Sutton 母斑のような免疫学的機序ではない可能性が高いと考えられている。本研究結果からは、halo を呈した CAM に対して MS 側より何らかの機序が働いて薄くなっているかは統計学的に有意差はなかったが、輝度に差がある症例も多く両者の間に何らかの機序が働き MS 全体に影響を及ぼしていると推測する。今後さらに多数例が集積され検討されることを期待したい。

### E. 結論

本研究を通して 2 つのことが分かった。1 つは、CAM の周囲に生じる halo は、NF1 患者で高頻度に見られるが、halo を呈さない CAM もあること。重なる CAM が少数であれば halo を示さない NF1 症例が存在すること。もう 1 つは、halo を呈する CAM の多くは、周囲の halo を呈さない CAM と比べて色調が薄い例が多いこと。

### F. 健康危険情報

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Koga M, Yoshida Y, Imafuku S. : Clinical Characteristics of the Halo Phenomenon in Infants with Neurofibromatosis 1: A Case Series. Acta Derm Venereol. 98(1): 153-154, 2018

##### 2. 発表

古賀文二、吉田雄一、今福信一：神経線維腫症 1 型 (NF1) 患児にみられる halo 現象の臨床的特徴について ～症例集積研究～. 神経皮膚症候群に関する診療科横断的検討による科学的根拠に基づいた診療指針の確立研究班 班会議 (11 月 24 日)

#### H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし