

結節性硬化症の発症機序に関する研究

研究分担者 金田眞理

大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻
神経皮膚症候群の治療法の開発と病態解析学寄附講座

研究要旨

葉状白斑は顔面の血管線維腫と並んで結節性硬化症の代表的な皮膚病変の1つであるが、その機序は未だに確立されていない。そこで我々は白斑の機序解明に役立てるために、大阪大学医学部皮膚科受診中の結節性硬化症の患者の中で葉状白斑の分布が確認できた男性87人女性126人の計213人の患者の845個の葉状白斑についてその分布の特徴を調べた。全身をほぼ同等の広さの8カ所に分け、それぞれの部位に認められる白斑の個数を調べ、統計学的に部位による頻度の違いを検討した。その結果白斑の好発部位は上背部から項部にかけて、次いで、腰部から臀部にかけてであった。さらに年齢的には、0-9歳で最も多発し、50歳以上でその数が減っていた。さらに白斑の分布がブラシュコ線に沿って出現しているのではないかと推測された。TSCのgermlineの変異を持ったメラノサイトが発生の過程において移動する途中で、Loss of Heterozygosity (LOH) が起こり、その結果その部位から移動ができなくなると同時に色素産生ができなくなり白斑を生じたのではないかと考えた。

A. 研究目的

葉状白斑は顔面の血管線維腫と並んで結節性硬化症の代表的な皮膚病変の1つであるが、その機序は未だに解明されていない。そこで、葉状白斑の分布の特徴を調べ、特徴的な分布を誘導する要因を調べ、葉状白斑の発症機序解明を目指す。

B. 研究方法

1992年から2020年の間に大阪大学医学部附属病院皮膚科外来を受診した結節性硬化症の診断基準患者¹⁾に基づいて結節性硬化症と確定診断できた患者の中で、カルテの記録と臨床写真より全身の葉状白斑の分布が確認できた男性87人女性126人の計213人の患者の845個の葉状白斑について、その分布を調べた。診断基準に基づいて長径5mm以下の小白斑は除外した。全身を、頭～顔頸部、胸部、腹部から股部、上背部、腰部から臀部、大腿部、下肢から足および上腕のほぼ同等の面積の8カ所に分け（図1）、それぞれの部位に認められる白斑の個数を調べ、各部位ごと、左右、男女別、年齢別に、統計学的に部位による頻度の違いを検討した。解析はSAS 9.4 (SAS Institute Inc.,

Cary, North Carolina, United States) を用いて行い、two-sided significance level で $P < 0.05$ を有意差ありとした。

（倫理面への配慮）

カルテを利用した後ろ向き試験として、倫理委員会に申請し承認を得た。また個人情報が出ないように最新の注意を払った。

C. 研究結果

1から72歳（中央値 27.1±17.5）の213人のうち男性が87人女性が126人であった。

白斑の好発部位は上背部から項部にかけての189個（95%CI:143.8-234.2）、次いで、腰部から臀部にかけての145個（95%CI:114.63-175.37）であった。続いて大腿部99（82.25-135.74）、下腿と足84（61.05-106.95）、胸部84（59.73-108.27）及び上肢74（52.51-95.49）であった（図2）。年齢的には、白斑は0-9歳で最も多発し、50歳以上でその数が減っていた。全身の白斑の数に関しては男女差はなかった（ $p > 0.05$ ）が、上背部においては男性で有意に白斑の数が多かった（ $p = 0.041$ ）。左右差も全身の分布では違いを認めなかった（ $p > 0.05$ ）が、腹部から股部（ $p = 0.028$ ）下肢から足（ $p = 0.0004$ ）では

右側に多かった(表1)。

さらに、葉状白斑はブラシュコ線に沿って分布しているのではないかと推測された(図3)。

D. 考察

結節性硬化症における白斑は結節性硬化症の皮膚症状の中でも重要な症状の1つであるが、その発生機序については不明な点が多い。今回の研究で、結節性硬化症の白斑の好発部位は上背部から項部にかけて、次いで、腰部から臀部にかけて、即ち軀幹背側であること。さらに葉状白斑の長軸はブラシュコ線に沿って分布していることがわかった。

葉状白斑がブラシュコ線に沿って出現する機序としては、TSC遺伝子のgermlineの変異を持ったメラノサイトが発生の過程において移動する途中で、Loss of heterozygosity(LOH)が起こりその結果その部位から移動ができなくなると同時に色素産生ができなくなり白斑を生じたのではないかと考えた。したがって、白斑の発生には同部位のケラティノサイトとの相互関係も重要なものかもしれない。

E. 結論

結節性硬化症の葉状白斑の好発部位は軀幹背側で、葉状白斑の長軸はブラシュコ線にそって存在する。

F. 参考文献

1) 「結節性硬化症の診断基準及び治療ガイドライン」改訂委員会
結節性硬化症の診断基準及び治療ガイドライン
日皮会誌:128(1), 1-16, 201

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Akemi Sato, Mari Wataya-Kaneda, Kuriko Shimono, et al. Abnormal white matter microstructure in the limbic system is associated with tuberous sclerosis complex-associated neuropsychiatric disorders. *Frontiers in Neurology, section Pediatric Neurology.*

2. Hope Northrup, International, Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group Updated International Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria and Surveillance and

Management Recommendations *Pediatr Neurol*123:50-66 2021

3. Aya Takahashi, Satoshi Hattori, Ena Sakai, B.S., Lingli Yang, Ichiro Katayama, Manabu Fujimoto, Wataya-Kaneda Mari Distribution of Hypomelanotic Macules in Tuberous Sclerosis Complex: a Retrospective Cohort Study *JAAD* S0190-9622(21)02282-9.

4. Koguchi-Yoshioka H, Nakamura A, Tanemura A, Katayama I, Fujimoto M, Wataya-Kaneda M* Effect of sirolimus gel on sweating: A pilot study *J Dermatol.* e161-e162. 2021

5. Koguchi-Yoshioka H, Tanemura A, Katayama I, Fujimoto I, Wataya-Kaneda M Hypohidrosis in the macules in tuberous sclerosis complex and neurofibromatosis 1 *J Dermatol.* 418-419 2021

2. 学会発表

1. Mari Wataya Kaneda Safety and efficacy of topical sirolimus for Angiofibromas; 9 years' experience' International TSC (Tuberous Sclerosis Complex) Research Conference 2021(国際TSC学会 2021) 2021.6.17 London

2. Akemi Sato, Kuriko Kagitani-Shimono, Koji Tominaga, Yoshiko Iwatani, Yoko Kato, Mari Wataya-Kaneda, Masako Taniike The abnormality of white matter microstructure in the limbic system is correlated with TSC-associated neuropsychiatric disorders(TAND) International TSC (Tuberous Sclerosis Complex) Research Conference 2021(国際TSC学会 2021) 2021.6.17 London

3. MK Kumagai1, M Fujimoto2 and MW Kaneda The microglial decreased phagocytosis in olfactory bulb is responsible for neuropsychiatric disorders in tuberous sclerosis complex model mice 50th Annual ESDR Meeting (Virtual) 2021.9.22-25 Amsterdam

図1 8部位

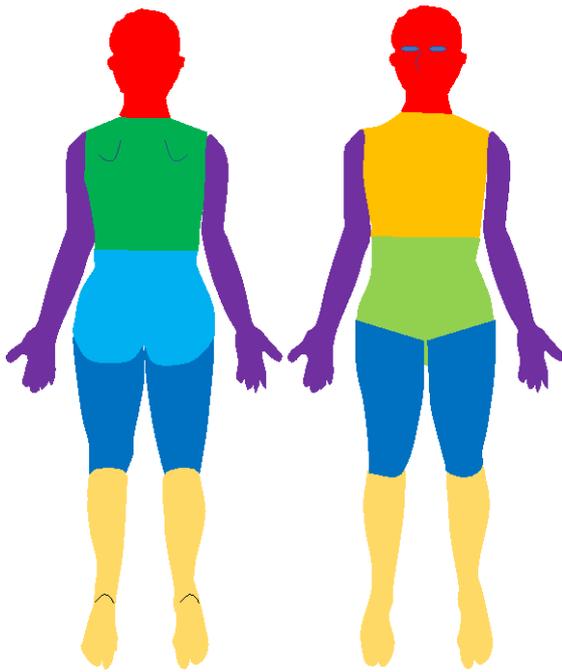


図3 葉状白斑の分布

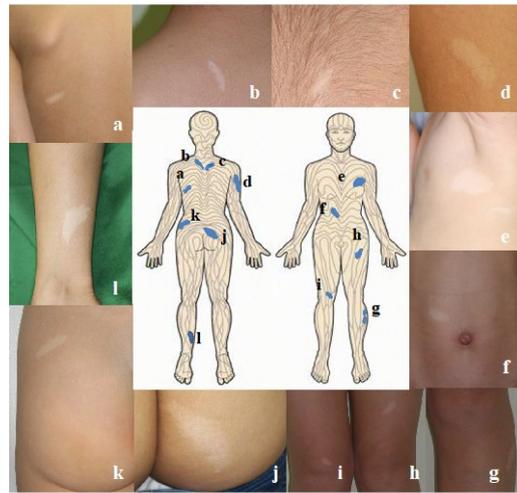
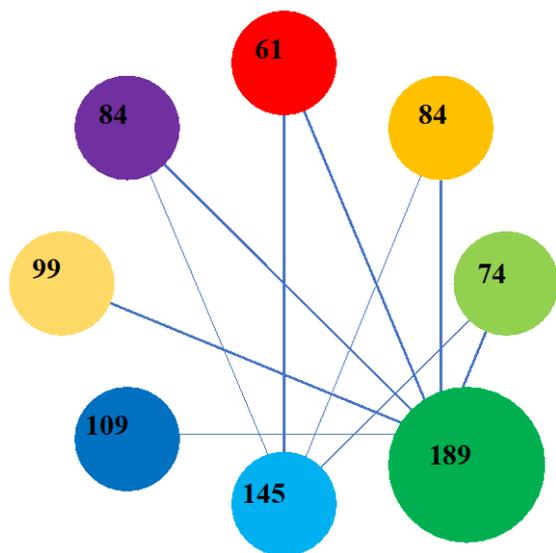


図2 葉状白斑の分布頻度



- Head, Face, Neck
- Chest
- Abdomen, groin
- Upper back
- Lower back, Buttocks
- Thigh
- Lower leg, Foot
- Thinner limb

表 1 患者の特徴と
部位別、性別年齢別斑の分布の頻度

Table I. Patient characteristics and average number of hypomelanotic macules in each section and group

Body sites	n (%), Mean age \pm SD, years	Average no. of white macules (<i>P</i> value ^a)								
		Whole body	Head, face, and neck	Chest	Abdomen and groin	Upper back and scapular region	Lower back and buttocks	Thigh	Lower leg and foot	Upper limb
Age category (years)										
0-9	40 (18.8), 5.7 \pm 2.4	6.28 (<.0001)	0.83 (.0016)	0.55 (.073)	0.63 (.056)	1.4 (.0002)	0.68 (.39)	0.8 (.0071)	0.68 (.1)	0.73 (.011)
10-19	49 (23), 14.4 \pm 2.9	4.82 (.003)	0.35 (.027)	0.47 (.16)	0.35 (.31)	1.51 (.0001)	0.78 (.67)	0.53 (.032)	0.45 (.33)	0.39 (.23)
20-29	35 (16.4), 24.4 \pm 2.7	3.14 (.17)	0.09 (.42)	0.2 (.73)	0.29 (.52)	0.57 (.035)	0.57 (.30)	0.54 (.029)	0.51 (.27)	0.37 (.28)
30-39	34 (16), 34.7 \pm 2.8	3.53 (.11)	0.18 (.20)	0.44 (.27)	0.26 (.56)	0.71 (.017)	0.53 (.20)	0.53 (.036)	0.56 (.21)	0.32 (.39)
40-49	26 (12.2), 43.2 \pm 2.9	2.65 (.43)	0.04 (.94)	0.38 (.48)	0.31 (.50)	0.42 (.10)	0.62 (.35)	0.42 (.094)	0.23 (.95)	0.23 (.89)
>50	29 (13.6), 57.5 \pm 7.0	2.03 (ref)	0.03 (ref)	0.24 (ref)	0.17 (ref)	0.14 (ref)	0.9 (ref)	0.1 (ref)	0.24 (ref)	0.21 (ref)
Sex										
Female	126 (59), 29.58 \pm 18.6	3.68 (.19)	0.25 (.36)	0.37 (.53)	0.32 (.475)	0.71 (.0405)	0.7 (.78)	0.5 (.83)	0.45 (.81)	0.4 (.96)
Male	87 (41), 23.38 \pm 14.9	4.38 (ref)	0.34 (ref)	0.44 (ref)	0.39 (ref)	1.15 (ref)	0.66 (ref)	0.53 (ref)	0.48 (ref)	0.39 (ref)
All	213 (100), 27.1 \pm 17.5									
Left/Right										
Left		1.85 (.07)	0.14 (.90)	0.18 (.54)	0.13 (.028)	0.44 (.94)	0.31 (.26)	0.27 (.55)	0.15 (.0004)	0.22 (.31)
Right		2.12 (ref)	0.15 (ref)	0.21 (ref)	0.22 (ref)	0.45 (ref)	0.37 (ref)	0.24 (ref)	0.31 (ref)	0.17 (ref)

ref, Reference.

^aThe associations with age, laterality, and sex were examined by generalized estimating equation Poisson regression. Subgroup analysis by part was also conducted. A 2-sided significance level of $P < .05$ was determined to be statistically significant. All analyses were performed using SAS 9.4 (SAS Institute, Inc). Age was grouped by decade for categorization of patients by age. Very few patients were aged 50 years or older; hence, they were grouped together. Ratios of the average number of HMs in each age group were compared to that in the highest age group (50 years and older).