

臨床トピックス

巨大色素性母斑の新しい動向

鳥山和宏*

内容紹介

巨大色素性母斑の新しい動向は、母斑の切除・レーザー治療に併用する培養表皮移植、遺伝子変異の解析、神経症状を有する神経皮膚黒色症に対する分子標的薬による治療である。外科的治療では、従来の人工真皮やエキスパンダー（組織拡張器）による治療に、再生医療技術である培養表皮移植が加わった。また、悪性黒色腫に対する薬物治療の進歩に伴い、巨大色素性母斑の悪性化の機序解明に関する遺伝子変異の解析が進んだ。さらに、神経症状を有する神経皮膚黒色症に対して世界で初めて分子標的治療薬が使用された。以下、これらについて概説する。

はじめに 巨大色素性母斑とは

母斑、いわゆる「あざ」は、遺伝的要因に基づき、生涯のさまざまな時期に発現し、極めて徐々に発育し、かつ色調あるいは形の異常を主体とする限局性の皮膚の奇形である¹⁾。色素性母斑は代表的な母斑のひとつで、自然経過中に徐々に肥厚し大きくなる。小型のものは俗称黒子(ほくろ)と呼ばれ数mm大である。一方、巨大色素性母斑は諸家の定義で少しばらつきはあるが、母斑の大きさが成人では直径20cm以上の

色素性母斑と定義されることが多い²⁾。一方、小児では手掌の大きさ(体表面積約1%)以上と定義される。また先天性の色素性母斑は、日本では新生児の1~2%にみられる一方で、先天性巨大色素性母斑は2万人に1人程度である³⁾。

色素性母斑と巨大色素性母斑はともに母斑細胞からなり、母斑細胞は胎生期に神経堤を原基として生じ、正常な色素細胞にもシュワン細胞にもなりきれず、分化が不十分なまま種々の段階にとどまっている細胞である¹⁾。胞体内にメラニン顆粒を有する母斑細胞の分布とメラニン含有の多寡で、母斑は褐茶色から黒色を呈する。

1. 巨大色素性母斑の外科的治療

1. 分割切除・植皮・エキスパンダー（組織拡張器）

色素性母斑・巨大色素性母斑で頻用される手術術式は切除縫合術で、1回の切除で縫縮できない場合は2~3回に分けて切除する分割切除術となる。堀切ら²⁾は、この方法で切除できる母斑の大きさには限界があり、体表面積の9%程度までと述べている。本法は比較的小さな母斑が多発する症例や、皮膚が柔らかく母斑周囲の皮膚がよく伸展する症例に適している。

分割切除で治療が困難な症例では、植皮あるいはエキスパンダー（組織拡張器）による治療が必要となる。植皮には全層植皮と分層植皮があり、全層植皮は生着したあとの機能および外見は優れているが皮膚を採取できる部分が限られている。一方、分層植皮だけでは術後の瘢痕拘縮(収縮)が強いため、まず人工真皮を移

— Key words —

巨大色素性母斑, 培養表皮移植, 遺伝子変異, 神経皮膚黒色症, 分子標的治療薬

*Kazuhiro Toriyama: 名古屋市立大学形成外科

植して真皮様組織を構築後に薄い分層植皮を行う方法が行われ、比較的良好な結果が得られている⁴⁾。

エキスパンダーによる治療では、母斑に隣接する皮膚の下にエキスパンダーを挿入し、皮膚を伸ばして再建に利用するため、カラー・マッチやテキスター・マッチが非常に良好である。しかし、母斑の周囲にエキスパンダーを入れる正常皮膚の余裕(スペース)が必要で、伸展できる程度や回数(1~3回)には限界がある。合併症は、エキスパンダーの露出・感染などがある。また、小児では正常な皮膚組織の発育が阻害されないか注意が必要である⁵⁾。

2. 培養表皮移植

培養表皮は、切手大の皮膚を採取して、酵素により表皮細胞のみを単離後に、マウス線維芽細胞 3T3-J2 をフィーダー細胞として培養すると、約 3~4 週間でハガキ大の培養表皮が数十枚できる⁶⁾。この培養表皮は、1980 年代に重症熱傷患者に世界で初めて臨床応用されて患者の救命に寄与した。日本では、熊谷ら⁷⁾により新鮮熱傷、熱傷後の瘢痕、刺青切除後などに初めて応用された。さらに矢永ら⁸⁾の報告に続き、我々⁹⁾も、巨大色素性母斑、熱傷、熱傷後瘢痕などに臨床応用し、人工真皮移植後では培養表皮単独での生着が悪いことを報告した。

一方、1998 年に日本で初めて、再生医療を目指すベンチャー企業として株式会社 ジャパン・ティッシュ・エンジニアリングが蒲郡市に設立された。設立後約 10 年の年月を経て、自家培養表皮が重症熱傷に保険適用された⁶⁾。当初、重症熱傷への培養表皮は、他家皮膚移植後に免疫反応が強い皮膚表層を切除して、自家培養表皮を移植する方法を基本としていた。しかし、日本では他家皮膚が不足しており、この方法に代わる方法として、熱傷早期に壊死組織をデブリードマンして人工真皮で創面を被覆し、約 3~4 週間で肉芽組織となった時点で、高倍率の自家分層植皮と自家培養表皮を組み合わせる方法が開発された¹⁰⁾。この方法で、重症熱傷への自家培養表皮移植の成績は安定して普及した。

さらに巨大色素性母斑に対して、母斑を真皮層まで削って、自家培養表皮を移植する治療が行われ、2016 年に巨大色素性母斑への保険適用が追加された³⁾。重症熱傷に比較して、巨大色素性母斑では、予定手術として培養のための皮膚採取術が行えること、熱傷創という感染が起こりやすい創面ではないことが利点である。一方、巨大色素性母斑では乳幼児も多く、出血をごく少量にする必要があること、術後の創面の安静を

保持しにくいなどが欠点である。また巨大色素性母斑の新生児では、母斑細胞が皮膚表層に集中しており、キュレット(掻き取る手術)により母斑のほとんどを取り除くことができ、かつ真皮深層は温存されて、保存的に上皮化が期待できる¹¹⁾。しかしキュレットのみでは、母斑細胞の再増殖により創面の色調の改善にも限界がある。そこで最近では、キュレットを施行後にレーザー照射を併用する方法が報告されている¹²⁾。

II. 巨大色素性母斑の悪性化

巨大色素性母斑から発生する悪性腫瘍は主に悪性黒色腫で、その頻度はおおむね 3~4 % とされる³⁾。さらに、悪性黒色腫を発症する年齢の 50% が乳幼児から 3 歳までである¹³⁾。つまり、悪性化の予防には乳幼児期の母斑の完全切除が必要である。しかし、母斑の深達度は深く、場合により皮下脂肪・深層筋膜にも達すると言われ、必ずしも完全切除は容易ではない¹⁴⁾。最近、悪性黒色腫に関連して、巨大色素性母斑の遺伝子変異の解析が進んできた。色素細胞は神経堤細胞から起こり、増殖、遊走、分化する過程において、相互かつ密に作用する遺伝子のネットワークで調節されている¹⁵⁾。なかでも RAS/RAF/MAPK シグナル伝達系は色素細胞の増殖を調節しており、この系を活性化する突然変異が *NRAS* 遺伝子、*BRAF* 遺伝子などで確認された^{16,17)}。この *NRAS* 遺伝子の突然変異は 80% 以上の巨大色素性母斑でみられ、巨大色素性母斑の主要原因のひとつと考えられている¹⁶⁾。しかし、*NRAS* 遺伝子や *BRAF* 遺伝子の突然変異は悪性化への形質転換を起こすリスクを上げるものではなく、悪性化にはさらなる突然変異が必要とされている^{18,19)}。この悪性化への機序解明が待たれる。また、以前より先天性巨大色素性母斑に続発して悪性黒色腫が起こると、巨大色素性母斑自体は消退したとする報告が散見される^{20,21)}。これは、メラノーマ細胞に対する免疫応答が先天性巨大色素性細胞に働き、自然消退傾向を起こしたと考えられ、今後、巨大色素性細胞に対する免疫療法の応用の可能性が示唆される。

III. 神経皮膚黒色症

神経皮膚黒色症とは、皮膚に巨大色素性母斑があり、脳軟膜などの中樞神経にも同様の母斑およびメラニン沈着が存在する疾患である。これは母斑細胞が、神経堤の原基から色素細胞系とシュワン細胞系に分岐する以前に発生して、中樞神経系にも分布したためと考えられる。この中樞神経病変により、頭痛、痙攣、水頭

症などが出現する。造影MRI検査では、くも膜下で増強像がみられる²²⁾。神経病変にも、皮膚同様に悪性化がみられる。最近、*BRAF* 遺伝子が突然変異した中枢神経系の症状を有する神経皮膚黒色症に対して、分子標的薬であるトラメチブ[®] (MEK 阻害薬) が投与され、神経症状の改善とともに母斑の軽快(菲薄化)が報告された²³⁾。

おわりに

今後、悪性化が疑われる巨大色素性母斑・神経皮膚黒色症に対しても分子標的薬が治療のひとつになることが期待される¹⁹⁾。また、巨大色素性母斑に対して最適化された培養表皮移植術の開発が待たれる。

文献

- 1) 清水宏：巨大先天性色素性母斑．あたらしい皮膚科学 第3版．中山書店，東京．2018；379.
- 2) 堀切将，他：小児体幹部巨大色素性母斑に対する分割切除術の検討．形成外科 2010；3：309-315.
- 3) 金子剛：先天性巨大色素性母斑の治療—現行の治療の限界と自家培養表皮の適応拡大に向けて．医学のあゆみ 2011；867-872.
- 4) 鈴木茂彦，他：人工真皮移植による巨大色素性母斑に対する治療の実際と長期経過観察について．形成外科 2001；44：573-580.
- 5) 鳥山和宏，他：当院におけるエキスパンダーの合併症と対応策．創傷 2014；5：166-174.
- 6) 井家益和：表皮幹細胞(自家培養皮膚)を用いた重症熱傷・巨大色素性母斑の治療．小児内科 2017；49：959-963.
- 7) 熊谷憲夫：創傷治癒における培養表皮の利用．医学のあゆみ 2002；200：243-246.
- 8) 矢永博子：皮膚の組織工学の現状と未来．医学のあゆみ 2001；196：351-355.
- 9) 鳥山和宏，他：人工皮膚の臨床応用．現代医学 2000；48：435-439.
- 10) 村松英之，他：自家培養表皮移植を用いた広範囲熱傷例の検討．形成外科 2013；56：857-865.
- 11) Moss AL: Congenital giant naevus: a preliminary report of a new surgical approach. Br J Plast Surg 1987；40：410-419.
- 12) Morimoto N, et al：A case report of the first application of culture epithelial autograft (JACE) for giant congenital melanocytic nevus after its approval in Japan. J Artif Organs 2018；21：261-264.
- 13) 于あかね，他：3歳女児の背部褐色斑上に発症した悪性黒色腫．日形会誌 2009；29：661-668.
- 14) Jaeger MRO, et al：Congenital giant nevocellular nevus of the back with deep extension to the fat and fascia. Can J Plast Surg 2006；14：45-48.
- 15) Beysheva TS, et al：Melanoma arising in a giant congenital melanocytic nevus: two case reports. Diagn Pathol 2019；14：21.
- 16) Bauer J, et al：Congenital melanocytic nevi frequently harbor NRAS mutations but no BRAF mutations. J Invest Dermatol 2007；127：179-182.
- 17) Salgado CM, et al：BRAF mutations are also associated with neurocutaneous melanocytosis and large / giant congenital melanocytic nevi. Pediatr Dev Pathol 2015；18：1-9.
- 18) Phadke PA, et al：Proliferative nodules arising within congenital melanocytic nevi: a histologic, immunohistochemical, and molecular analyses of 43 cases. Am J Surg Pathol 2001；35：656-669.
- 19) Kinsler VA, et al：Melanoma in congenital melanocytic naevi. BR J Dermatol 2017；176：1131-1143.
- 20) 前田直徳，他：自然消退した先天性巨大色素性母斑とその上に発生した悪性黒色腫．Skin Cancer 1988；3：186-190.
- 21) 志賀建夫，他：自然消退傾向を示した先天性巨大色素性母斑に続発した進行期悪性黒色症．西日本皮膚科 2008；70：159-163.
- 22) 野口武俊，他：神経皮膚黒色症．皮膚科臨床アセット15 母斑と母斑症．金田眞理専門編集．中山書店，東京．2013；240-244.
- 23) Mir A, et al：Giant congenital melanocytic nevus treated with trametinib. Pediatrics 2019；143：e1-e4.