

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患対策研究事業）
分担研究報告書

先天性白斑の発症機序に関する研究

研究分担者 大磯 直毅 近畿大学医学部皮膚科講師

研究要旨

先天性の白斑は、染色体異常・遺伝子異常・母斑性疾患に大別できる。これらの疾患の多くは難治である。発症機序を解明することで、新たな治療法が開発される可能性がある。先天性の白斑を有する稀な症例の発症機序を解析した。

A. 研究目的

先天性の白斑は、染色体異常・遺伝子異常・母斑性疾患に大別できる。これらの疾患の多くは難治である。稀な先天性白斑症例の発症機序を解明する。

B. 研究方法

染色体異常や遺伝子変異の解析・臨床所見、病理組織やダーモスコピーの検討を行った。
(倫理面への配慮)

ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(平成16年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号)に従った。

C. 研究結果

(1)pigmentary mosaicism症例は、過去に報告された症例と同じ染色体の相互転座を有していた。
(2)赤茶色頭髪を伴うまだら症例は、*KIT*遺伝子変異と*MC1R*遺伝子機能欠損型多型を保有することが判明した。
(3)ダーモスコピーで、脱色素性母斑内に後天性色素性母斑が生じた症例を明らかにした。

D. 考察

pigmentary mosaicism症例で認めた相互転座領域に、色素異常に関与する遺伝子の存在を示唆した。*KIT*遺伝子と*MC1R*遺伝子が相互作用し、*MC1R*遺伝子が*KIT*遺伝子の修飾遺伝子であることが判明した。脱色素性母斑の母斑細胞が色素性母斑に変化しうることを示した。

E. 結論

色素異常症に関与する遺伝子はモデルマウスの解析から、200種類以上存在しうる。先天性の白斑には多種多様な遺伝的背景により発症していること、さらに複数の遺伝子群の異常により、特異的な臨床像を呈しうるということが推測される。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表（平成21年度）

1. 論文発表

1) Oiso N, et al. (4人中1番目) *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2009; 23: 359-361.

2) Oiso N, et al. (9人中1番目) *Brit J Dermatol* 2009; 161: 468-9.

3) Oiso N, et al. (3人中1番目) *Clin Exp Dermatol* 2009; 34: e311-e312.

2. 学会発表

1) Oiso N, et al. (7人中1番目) The American Society of Human Genetics 59th Annual Meeting, October 20-24 2009, Honolulu, Hawaii, USA.

2) Oiso N, et al. (7人中1番目) The 34th annual meeting of the Japanese society for investigative dermatology, December 4-6, 2009, Fukuoka, Japan.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患対策研究事業）
分担研究報告書

結節性硬化症の白斑の病態解明のための研究

研究分担者 金田 眞理 大阪大学医学部皮膚科講師

研究要旨

結節性硬化症は、全身の過誤腫を特徴とする疾患であるが、これらの腫瘍以外にも、白斑やてんかん、精神発達遅滞など種々の症状を呈する。なかでも本症に伴う白斑は生後早期より出現し、きわめて頻度の高い症状の1つであるが、そのメカニズムに関してはほとんどわかっていない。本症の白斑の病態を解明し、その治療方法を開発することは、本症の白斑のみならず、本症以外の白斑の病態解明や治療方法の開発に有効であると考えられる。そこでまず、本症の病態を鑑みて、本症の白斑の病態を推察し、それに基づいて検証を開始した。

A. 研究目的

結節性硬化症は、脳、腎、心、皮膚をはじめとしたほぼ全身の過誤腫を特徴とする疾患であるが、これら腫瘍以外にも、白斑やてんかん、精神発達遅滞など種々の症状を呈する。なかでも本症に伴う白斑は他の皮膚症状と異なり、出生早期より出現し、8割以上の患者さんに出現するきわめて頻度の高い症状の1つである。しかしながら、本症における白斑のメカニズムに関してはほとんどわかっていない。そこで、本症の白斑の病態を解明し、その治療方法を開発することは、本症の白斑のみならず、本症以外の白斑の病態解明や治療方法の開発にも有効であると考えられる。そこでまずは本症の白斑のメカニズムの解析を施行した。

B. 研究方法・結果

結節性硬化症は常染色体優生遺伝性の疾患で、原因遺伝子として *TSC1*, *TSC2* の2つが単離同定されている。*TSC1* 遺伝子は、130KDa の蛋白 hamartin を、*TSC2* 遺伝子は 198KDa の蛋白 tuberin を作り出す。いずれも、tumour suppressor gene で両蛋白が合同でその下流の mTORC1 を抑制し、S6K1 の活性をあげることにより、細胞増殖やアポトーシスの抑制をおこして腫瘍形成を促進することが知られている。しかしながら S6K1 の増加に伴って、ネガティブフィードバック機構が働き、PI3K の抑制を引き起こす。その結果 PTR/PI3K/AKT の系の抑制と同時に MAPK signaling cascades も抑制し、MEK の抑制を引き起こし、p38 を介した MITF の制御および melanogenesis の抑制、それに伴う白斑の新生がおこるのではないかと考えた。実際、結節性硬化症の特徴的な病変のひとつである PEComa では、筋肉のマーカーである α -SMA と同時にメラノサイトのマーカーである HMB45 も陽性を呈し、さらに電顕で異常なメラノゾームが、認められることが知られている。

そこで、これらの仮説を証明するために、まず、

1. 正常のメラノサイトを培養し、ラパマイシンで mTOR を抑制したあと rtPCR で *MITF* の発現量の減少の有無をみる。
2. 正常のメラノサイトに tuberin hamartin の siRNA を導入し rtPCR で *MITF* の発現量の減少の有無を調べる。
3. MiTF 蛋白に対する抗体、活性化 MiTF 蛋白に対する抗体を用いて、結節性硬化症由来培養細胞や tuberin hamartin ノックダウン細胞における MiTF、活性化 MiTF の蛋白量を調べる。
4. 結節性硬化症患者由来組織における活性化 MITF の蛋白の発現を免疫染色で検討する。

さらに、結節性硬化症の患者皮膚由来の白斑や PEComa 由来細胞よりメラノサイトを分離培養し、それらの細胞の *MITF* の発現量を測定し、患者正常部、コントロールのひと由来メラノサイトと比較検討する。

(倫理面への配慮)

患者さんのサンプル収集に関しては、切除希望の皮膚病変の余った部分を採取し、研究に対する使用に関しては患者さんにインフォームドコンセントを提示し、文書で同意を得た上で施行した。さらに、サンプルは連結可能な匿名化し、個人情報完全に保護した。また研究に関しては大阪大学の倫理委員会の承認を得た上で行った。

C. 健康危険情報

該当なし

D. 研究発表（平成 21 年度）

1. 論文発表
 - 1) M. Wataya-Kaneda and I. Katayama
Dissociate expression of TSC-1 product hamartin in a skin and pulmonary lesion of a tuberous sclerosis complex
Hum Pathol 2009 40,430-434

- 2) Gunadi, Kenji Miura, Mika Ohta, Aki Sugano, Myeong Jin Lee, Yumi sato, Mari Wataya-Kaneda, ichiro Katayama Chikako Nishigori, Masafumi Matuo, Yutaka Takaoka, hisahide Nishio Two Novel mutation in *EDI* Gene in Japanese Families With X-Linked Hypohidrotic Ectodermal dysplasia
Pediatric research 2009, 65 453-457
 - 3) Yukako Murakami, Mari Wataya-Kaneda, Mari Tanaka, Akira Myoui, Yoshiharu sakata, Ichiro Katayama
Case of schwannomatosis
The Journal of Dermatology 2009, 36 508-511
 - 4) Murota H, Kitaba S, Tani M, Wataya-Kaneda M, Katayama I. Effects of nonsedative antihistamines on productivity of patients with pruritic skin diseases. Allergy. 2009 Nov 4. [Epub ahead of print]
 - 5) 種村篤、黒田聡、金田眞理、中島 清一、西田 俊朗、悪性末梢神経鞘腫-神経線維腫症1型に伴った例-、皮膚病診療：31（3）；313～316、2009
 - 6) 金田眞理、片山一朗、ファブリー病に対する酵素補充療法、皮膚病診療：31（3）；357～364、2009
 - 7) 室田浩之、北場 俊、谷 守、金田眞理、梅垣知子、片山一朗、かゆみを伴う皮膚疾患患者での労働生産性の評価とヒスタミンH1拮抗薬による改善効果の検討、Progress in Medicine 29. 7. 2009
 - 8) 金田眞理、結節性硬化症の分子病態と新しい治療法、医学のあゆみ vol. 230（11）；981-986、2009.
 - 9) 金田眞理、結節性硬化症のガイドライン、日本皮膚科学会雑誌, 119(13)；2550-2553, 2009
2. 学会発表
- 1) 結節性硬化症のガイドライン, 金田眞理, 第108回日本皮膚科学会総会, 福岡, 2009. 4
 - 2) 結節性硬化症の肺病変, 田中まり、金田眞理、片山一朗, 第108回日本皮膚科学会総会 福岡 2009. 4
 - 3) Erdheim-Chester病の一例, 村上有香子、金田眞理、小豆沢宏明、中田幸子、片山一朗, 第108回日本皮膚科学会総会, 福岡, 2009. 4
 - 4) 結節性硬化症の血管線維腫に対するCO2治療, 田中まり、金田眞理、片山一朗, 第60回日本皮膚科学会中部支部学術大会, 2009. 10
 - 5) 結節性硬化症のガイドライン, 金田眞理 日経ラジオ社マルホ皮膚科セミナー, 2009. 11
 - 6) 皮膚科の遺伝病, 金田眞理, 皮膚科勤務医会 2009. 11

E. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

F. 引用文献

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患対策研究事業）
分担研究報告書

尋常性白斑皮膚におけるSTAT3の活性化とその生物学的意義について

研究分担者 種村 篤 大阪大学医学部皮膚科助教

研究要旨

尋常性白斑は全人口の約1%が罹患しているといわれる後天性の難治性脱色素疾患であり、その病因として自己免疫説を含め諸説提唱されているが未だ確立していない。白斑部における表皮細胞—色素細胞間相互作用が病態形成の一因であるとの報告もあり、我々は、様々なサイトカイン産生の key signal transducer である STAT3 の活性化を検討した。

A. 研究目的

尋常性白斑皮膚におけるSTAT3の活性化とその生物学的意義について

B. 研究方法

書面にて同意の得られた尋常性白斑患者皮膚を一部周囲健常部位を含むように皮膚生検により採取し、白斑部と健常部の表皮細胞におけるSTAT3の活性を比較する。さらにその活性化に関与するもしくは発現誘導が知られている様々なサイトカインの発現を免疫染色にて半定量化する。

（倫理面への配慮）

採取皮膚は尋常性白斑を含めた脱色素性皮膚疾患の鑑別を第一義的に施行する。本研究をその余剰皮膚を利用することとし、被験者のプライバシー保護に関しては連結可能匿名化し、患者の機密を保持する。

C. 研究結果

調べ得た18例の白斑皮膚において約半数に健常部より強いSTAT3の活性化をみとめた。さらに同様の症例ではIL-17A/CD4陽性17型ヘルパーT細胞が真皮上層中心に浸潤していた。

D. 考察

白斑表皮細胞におけるSTAT3活性化は白斑皮膚でのオートクラインもしくはパラクラインにIL-6を局所で産生（過去論文で報告済み）亢進し、17型ヘルパーT細胞の浸潤を促進する。その結果、色素産生を抑制する機構が白斑発症の一因と考察する。

E. 結論

白斑表皮細胞におけるSTAT3の活性化と尋常性白斑発症の一因となる新しい免疫応答を提唱した。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表（平成21年度）

1. 論文発表

特になし

2. 学会発表

特になし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患対策研究事業）
分担研究報告書

尋常性白斑の治療にステロイド外用および内服が有用かを検証する研究

研究協力者 塚本 克彦 山梨県立中央病院皮膚科主任医長

研究要旨

尋常性白斑は後天性に出現する脱色素斑である。近年、活性型 VitD3 軟膏やタクロリムス軟膏の外用など新しい治療法が開発されているが、本疾患のこれまでの基本的な治療法は、ステロイド外用と紫外線照射療法である。両者とも古典的な治療法であるが、エビデンスに基づいた検証は少ない。今回、過去の文献を元に、ステロイド外用と内服の尋常性白斑に対する治療効果の検討を行った。

A. 研究目的

尋常性白斑の治療としてステロイド外用および内服は古くから行われている治療である。今回、EBMに基づいて文献検索を施行し、この治療方法の有効性について検証した。

B. 研究方法

尋常性白斑の治療にステロイド外用および内服を用いた PubMed 掲載論文を対象として有効性を検証した。

C. 研究結果

尋常性白斑の治療にステロイド外用が有用かを検証する研究

ステロイド外用は、尋常性白斑の治療に最も広く行われており、体表面積が 10~20%以下の白斑においては、治療の第一選択となりえる。エビデンスとしては、限局型の白斑に使用した場合、75%以上の色素再生を有効として、クラスⅢ、Ⅳのステロイド外用で、それぞれ 56%、55%の色素再生の効果がある。12歳以下では、クラスⅤを 1日1回4ヶ月を目安に外用させる。12歳以上では、クラスⅢかⅣの外用を4~6ヶ月外用させる。皮膚萎縮などの長期ステロイド外用の副作用に注意しながら治療を進める。汎発型についてはステロイド外用の効果は20%以下であり、ステロイド外用の効果が出にくいので、他の治療（ナローバンド UVB などの光線治療）が第一選択となる。

尋常性白斑の治療にステロイド内服が有用かを検証する研究

ステロイド内服は、進行性の症例にのみ使用されるが、エビデンスの高い報告は少ない。プレドニゾロン内服（0.3mg/kgを2ヶ月内服、その後1ヶ月毎に半減し5ヶ月で終了のプロトコール）では、70%に色素再生をみた報告がある。また、ステロイドパルス点滴治療（methylpredonisolone 8mg/kgを3日間）では、71%に白斑の拡大停止および色素再生を認めた

が、色素再生の程度は10-60%と報告している。

D. 考察

尋常性白斑に対するステロイド外用および内服治療は、EBMという概念が知られる以前から行われていた。今回の PubMed 掲載論文を対象として研究結果から、ステロイド外用に関しては保存的治療の第一選択として問題ないと思われる。しかし、ステロイド内服に関しては、エビデンスに基づく論文が少なく、進行性の尋常性白斑に対しての治療という条件付きで、時に有用との結論になった。

E. 結論

尋常性白斑の治療にステロイド外用は有効であり、エビデンスレベルはⅠ、推奨度はAである。これに対し、尋常性白斑に対するステロイド内服は、進行性の尋常性白斑に対して行ってもよいという程度にとどまり、エビデンスレベルはⅣ、推奨度はC1である。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表（平成21年度）

1. 論文発表
 - 1) 塚本克彦, 色素異常症 2) 白斑, 皮膚臨床 51:1503-1509, 2009
2. 学会発表
 - 1) 白斑の治療, 塚本克彦, 第107回日本皮膚科学会総会, 2009年4月 福岡

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患対策研究事業）
分担研究報告書

白斑治療のEBMによる評価と発症機序に関する研究

研究協力者 川上 民裕 聖マリアンナ医科大学皮膚科准教授

研究要旨

白斑の診断基準及び治療指針の確立をめざし、白斑治療のEBMによる評価と発症機序解明に関する研究の2つの課題に取り組んだ。

(1) 白斑の治療のEBMによる評価

尋常性白斑にPUVA療法は有効か、先天性白斑・白皮症の合併症としてみられた難聴に対して、有効な治療法はあるか、先天性白斑・白皮症の合併症としてみられた免疫不全に対して、有効な治療法はあるか、を検証し、以下の結果となった。

- ① 尋常性白斑にPUVA療法は有効であるが、効果や再発、副作用の点で有意に優れたNarrowband UVB療法に変わりつつある。
- ② 難聴を伴う先天性白斑・白皮症は、ほとんどがWaardenburg症候群であり、人工内耳埋め込み術の早期施行が有効とされている。
- ③ 免疫不全を伴う先天性白斑・白皮症は、ほとんどがChédiak-東症候群であり、“増悪期”には、骨髄移植を含めた血液幹細胞移植療法の早期開始が有効とされている。

(2) 白斑の発症機序解明に関する研究

成長因子 BMP がそのシグナル伝達系を介してメラノサイトの発生初期に作用し、メラノサイト分化を誘導する可能性を示した。また、メラノサイト生存に重要な位置を占める酵素 Tyrp1 には、新規遺伝子が存在する事を証明しつつある。

A. 研究目的

(1) 白斑治療のEBMによる評価

EBMによる評価によって、白斑治療に対する客観的な評価を行う。

(2) 白斑の発症機序解明に関する研究

白斑は色素細胞（メラノサイト）でのメラニン色素産生機序の低下もしくは停止から生じる。しかし、その機序はほとんど不明である。その発症機序解明をめざすことは、白斑の治療に関しても意義が多い。

B. 研究方法

(1) 白斑治療のEBMによる評価

- ① 尋常性白斑にPUVA療法は有効か、
 - ② 先天性白斑・白皮症の合併症としてみられた難聴に対して、有効な治療法はあるか、
 - ③ 先天性白斑・白皮症の合併症としてみられた免疫不全に対して、有効な治療法はあるか
- の3項目に対する文献を、欧文はPubMedから、本邦は医学中央雑誌のウェブ版から、検討する。

(2) 白斑の発症機序解明に関する研究

メラノサイトは神経冠細胞 (neural crest cells, NCC) から発生する。聖マリアンナ医科大学皮膚科学教室ではNCCmelb4M5(最も未熟なメラノサイト株)、NCCmelb4(メラノサイト前駆株)、NCCmelan5(成熟メラノサイト株)の発生段階順の3細胞株を確立した。NCCmelb4M5株は移動することのない神経上皮細胞から活発に移動するNCC細胞(後のメラノサイト)への

最初の段階に相当する。対して、NCCmelb4株はKit発現があることから、NCCmelb4M5がより分化した次の段階にあたる。これらの細胞株を用いて、メラノサイトの様々なメカニズムの解明に関する研究を進めている。

(倫理面への配慮)

(2)の試験において、使用している細胞は聖マリアンナ医科大学皮膚科学教室において、妊娠マウスから確立した細胞株である。さまざまな研究で使用しており、院内倫理委員会に申請し、承認を得ている。

C. 研究結果

(1) 白斑治療のEBMによる評価

① 尋常性白斑にPUVA療法は有効であるが、効果や再発、副作用の点で有意に優れたNarrowband UVB療法に変わりつつある。

② 難聴を伴う先天性白斑・白皮症は、ほとんどがWaardenburg症候群であり、人工内耳埋め込み術の早期施行が有効とされている。

③ 免疫不全を伴う先天性白斑・白皮症は、ほとんどがChédiak-東症候群であり、“増悪期”には、骨髄移植を含めた血液幹細胞移植療法の早期開始が有効とされている。

(2) 白斑の発症機序解明に関する研究

成長因子 BMP がそのシグナル伝達系を介してNCCmelb4M5株に作用し、Kit発現からメラノサイトの分化を誘導する可能性を示した。また、メラノサ

イト生存に重要な位置を占める酵素 Tyrp1 には、新規遺伝子が存在する事を RNA interference 法や RACE 法を使用し、証明しつつある。

D. 考察

(1) 白斑治療のEBMによる評価

①尋常性白斑にPUVA療法

PUVA (psoralen ultra violet A) 療法は、ソラレンという光感受性を増強させる薬と UVA (320nm-400nm) を組み合わせた光化学療法である。1960年前後から、尋常性白斑にPUVA療法を用いることが試みられ、1996年にはアメリカ合衆国皮膚科アカデミーから尋常性白斑治療に関するガイドラインが発表され、PUVA療法が尋常性白斑の治療法として推奨されたことで、治療法の一つとして一定の地位を確立した。本邦でも、尋常性白斑にPUVA療法を用いることが一般化し、PUVA療法の適応疾患に尋常性白斑は含まれている。ただ、その効果に関しては、治療後の再発率を含めて、報告によって、多少の差異がみられている。

また、最近、PUVA療法には副作用として過剰な照射による光毒性皮膚炎や皮膚癌を中心とした発癌のリスクから、Narrowband UVB (311-312nm) 療法が開発され、使用が開始されている。

尋常性白斑の治療、特に光線治療の分野では、Narrowband UVB療法が選ばれ、PUVA療法は過去の治療法となりつつある。

②難聴を伴う先天性白斑・白皮症の治療

Waardenburg症候群は白斑や白毛、虹彩異色症（左右の虹彩の色が異なる）、感覚神経性難聴を3主徴とする先天性白斑・白皮症の一疾患である。ときに、内眼角開離、鼻根部の拡大、両側眉毛の合流といった発生異常を伴う。この先天性難聴に関して、以前は補聴器等で対応していたが、2000年前後から、人工内耳の使用が試みられている。最近では、早期に発見し、早い段階で人工内耳埋め込み術を試行することが推奨される。

③免疫不全を伴う先天性白斑・白皮症の治療

Chédiak-東症候群は、免疫機能の破綻から徐々に、様々な臓器内にリンパ球、組織球の異常浸潤が生じ、発熱やリンパ節の腫脹、肝脾腫をきたす。この時期は“増悪期accelerated phase”と呼ばれ、リンパ球、組織球浸潤が中枢神経系にも及んで水頭症、片麻痺、痙攣等の多彩な神経症状を合併し、死に至る。この“増悪期”の完全な根治療法はないが、最近、骨髄移植を含めた血液幹細胞移植療法の早期開始が有効とされている。

(2) 白斑の発症機序解明に関する研究

成長因子BMPは、生体の発生や形態形成、アポトーシスに重要な役割をし、初期発生に始まり、その後のほとんど全ての器官形成に関与する。BMPがそのシグナル伝達系を介してメラノサイトの発生初期に作用し、メラノサイト分化を誘導する可能性を示した。

さらに、胎生期におけるメラノサイト移動メカニズム、メラニン色素産生にBMPが関与していることが解明されつつある。

一方、メラノサイト生存に重要な位置を占めるチロシン生成に関与深い酵素Tyrp1に、新規遺伝子が存在する事を証明し、近日中に報告する予定である。

E. 結論

(1) 白斑治療のEBMによる評価

①尋常性白斑にPUVA療法

尋常性白斑にPUVA療法を用いることは一般的で、有効であるが、治療後の再発率を含めて、報告によって、多少の差異がみられている。

②難聴を伴う先天性白斑・白皮症の治療

ほとんどがWaardenburg症候群であり、人工内耳埋め込み術の早期施行が有効とされている。従って、本症を早期に発見し、早い段階で人工内耳埋め込み術を試行することが推奨される。

③免疫不全を伴う先天性白斑・白皮症の治療

ほとんどがChédiak-東症候群であり、本疾患には“増悪期”があり、骨髄移植を含めた血液幹細胞移植療法の早期開始が有効である。

(2) 白斑の発症機序解明に関する研究

BMPは、初期発生のメラノサイトに作用し、メラノサイト分化を誘導する。さらに、メラノサイト遊走メカニズム、メラニン色素産生にBMPが関与していることが解明されつつある。

一方、メラノサイト生存に必須の Tyrp1 に、新規遺伝子が存在する事を示した。この結果は、白斑でのメラノサイトにおけるメラニン色素産生低下もしくは停止を、遺伝子レベルで治療していくことに通じる。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表（平成21年度）

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
 - 1) 河 陽子、川上民裕、他、メラノサイトの生存に果たす新規Tyrp1遺伝子、第22回日本色素細胞学会年次学術大会

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
現在のところなし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患対策研究事業）
分担研究報告書

難治性白斑患者に対するカモフラージュメイクの効用の検討

研究協力者 谷岡 未樹 福井赤十字病院皮膚科副部長

研究要旨

尋常性白斑患者に対してカモフラージュメイクを行うと患者の quality of life が向上することを明かにした。

A. 研究目的

尋常性白斑に対するカモフラージュメイクが患者のQOL(quality of life:生活の質に与える影響)を明らかにする。

B. 研究方法

尋常性白斑患者でカモフラージュメイクを希望した患者に対してカモフラージュメイク指導を行い、指導前と指導後のQOLの変化をDLQI(Dermatology Life Quality Index)を用いて評価した。対照群は、メイク指導を受けなかった尋常性白斑患者とした。

(倫理面への配慮)

本研究の要旨は京都大学および福井赤十字病院の医の倫理委員会の承認を経て実施された。

C. 研究結果

カモフラージュメイクを行っている患者はDLQI総スコアが5.90から4.48に改善した。一方、非受講群では、DLQI総スコアが3.18から4.36に変化した。両群における変化は優意差をもっていた(p<0.005)。

D. 考察

DLQIの6つのサブスコアのうち、メイクアップケア外来受講群では症状/感情のスコアが改善していた。

E. 結論

QOLの向上は、メイクにより服装や日常生活の自由度が増したことに起因すると推測された。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表（平成21年度）

1. 論文発表

1) Tanioka M, Miyachi Y. Camouflage for vitiligo (Review Article) *Dermatol ther* 22(1): 90-93, 2009.

2) Tanioka M, Takahashi K, Miyachi Y. Narrow band ultraviolet B therapy for inflammatory vitiligo with raised borders associated with Sjogren syndrome. *Clin Exp Dermatol* 34(3): 418-20, 2009.

3) Tanioka M, Yamamoto Y, Kato M, Takahashi K, Miyachi Y. Vitiligo vulgaris and autoimmune diseases in Japan: a report from Vitiligo Clinic in Kyoto University Hospital. *Dermato-Endocrinology* 1(1): 43-5, 2009.

4) 谷岡未樹, 小児の白斑をみたら, 小児の皮膚トラブルQ&A (診断と治療社), p304-306, 2009.

5) 谷岡未樹, 脱色素性母斑, 小児の皮膚トラブルQ&A (診断と治療社), p251-252, 2009.

6) 谷岡未樹, リハビリメイクはこんなにも気持ちを軽くする。 *Visual Dermatol* 8; 840-841, 2009.

2. 学会発表

1) 谷岡未樹 他, メイクアップケア外来は尋常性白斑患者のQOLを改善する。第60回日本皮膚科学会中部支部大会

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患対策研究事業）
分担研究報告書

尋常性白斑患者における労働生産性

研究協力者 田中 智子 東京医科歯科大学医学部皮膚科助教

研究要旨

尋常性白斑患者は病変の部位やその範囲によって、容姿や対人関係に影響を受けることが予想される。また治療のための通院なども患者の社会活動に影響し、その労働生産性が低下する可能性も十分考えられる。今回、尋常性白斑の通院患者に質問用紙を用いた労働生産性のアンケートを行い、その影響を考察した。

A. 研究目的

尋常性白斑患者は病変の部位やその範囲によって、容姿や対人関係に影響を受けることは容易に想像できる。過去にQOLが低下した報告はあるが、治療のために定期的な通院を要したり、カムフラージュのための化粧などに要する時間なども含めてこの疾患が患者の社会活動に影響し、その労働生産性が低下する可能性も十分考えられることから尋常性白斑の労働生産性の障害の影響について検討した。

B. 研究方法

1) 対象

東京医科歯科大学皮膚科の白斑外来を受診し、尋常性白斑と診断し通院中の患者10人（男3人、女7人）を対象とした。また被験者には本研究の主旨を説明したうえで同意を得た。除外基準として、重症な肝障害、腎障害、心疾患、血液疾患の合併症を有する患者、白斑以外の皮膚疾患をもつ患者、その他担当医が試験への組み込みを不相当と判断した患者については除外した。なお本研究は東京医科歯科大学医学部倫理委員会の承認を得て倫理的配慮のもとに行った。

2) 方法

労働生産性の評価方法として、過去7日間においてどの程度仕事の時間と生産性が損なわれたかを評価するWork Productivity and Activity Impairment—General Health(WPAI-GH)日本語版を用いた。このスコアは労働障害度をパーセント(%)で表すもので、高くなるほど労働に対する障害度と能率低下が大きいことを示している。

C. 研究結果

WPAI-GHスコアに基づき、白斑外来通院中の尋常性白斑患者の障害率を示した(図1)労働時間は特に障害を受けないが、日常生活での活動障害性があ

った。

D. 考察

尋常性白斑においては、その整容的な面で患者には生活の質が低下することは予想される。実際尋常性白斑患者のQOLについては、顔など露出部に病変があると有意に低下することが報告されており、男女では女性のQOLが特に低くなることが報告されている¹⁻³⁾。今回、労働生産性を検討してみると、脱色素の症状では仕事を休むことにはつながらなかった。ただし、日常生活上のアクティビティについては低下が認められ、これはすでに検討されているQOLの低下と同義の意味で低下していることが予想された。

今回のアンケートでは、対象人数が少なかつたため脱色素斑の詳細な部位や男女での傾向などの検討はできなかつたが、今後症例の規模を大きくした検討が必要と考える。

E. 結論

尋常性白斑患者において、労働生産性を下げるような障害はみとめられなかつた。しかし、日常生活の活動は低下が認められた。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表（平成21年度）

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

I. 引用文献

- 1) Radtke MA, Schafer I, et al. Willingness-to-pay and quality of life in patients with vitiligo. *Br J Dermatol* 16(1):134-9, 2009
- 2) Kim do y, Lee JW, et al. Quality of life for Korean patients with vitiligo: Skindex-29 and its correlation with clinical profiles. *J Dermatol* 36:317-22, 2009
- 3) Tanioka M, Yamamoto Y, Katoh M, Miyachi Y. Camouflage for patients with vitiligo vulgaris improved their quality of life. *J Cosmet Dermatol* in press.

work time missed %	0.66±0.66
impairment while working %	18.33±23.2
overwork impairment %	0.66±0.66
activity impairment %	35.6±34.7

図1 WPAI-GH 白斑患者の結果

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	タイトル	編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
鈴木民夫	尋常性白斑	滝川雅浩ら	皮膚疾患最新の治療	南江堂	東京	2009	226-227
鈴木民夫	顔面の白斑	宮地良樹	顔の皮膚病最前線	メデイカルレビュー社	東京	2009	168-172
鈴木民夫	尋常性白斑	山口 徹ら	今日の治療指針	医学書院	東京	2009	903

雑誌

著者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻号頁・出版年
Murata I, Hozumi Y, Kawaguchi M, Katagiri Y, Yasumoto S, Kubo Y, Fujimoto W, Horikawa T, Kondo T, Kono M, Tomita Y, and Suzuki T	Four Novel Mutations of the ADAR1 Gene in Dyschromatosis Symmetrica Hereditaria.	J Dermatol Sci	53:76-77 ,2009
Yoshizawa J, Hozumi Y, Katagiri Y, Kawaguchi M, Shimanuki M, and Suzuki T	Mucinous eccrine nevus.	J Eur Acad Dermatol Venereol	23:348-349 ,2009
Konno T, Abe Y, Kawaguchi M, Kondo T, Tomita Y, and Suzuki T	Functional analysis of OCA4 mutant sequences using under white mouse melanocytes.	Pigment Cell Melanoma Res	22:235-237 ,2009
Sakai K, Akiyama M, Yanagi T, McMillan JM, Suzuki T, Tsukamoto K, Sugiyama H, Hatano Y, Hayashitani M, Takamori K, Nakashima K, and Shimizu H	ABCA12 is a major causative gene for non-bullous congenital ichthyosiform erythroderma.	J Invest Dermatol	129: 2306-2309 ,2009
Konno T, Abe Y, Kawaguchi M, Storm K, Biervliet M, Courtens W, Kono M, Tomita Y, and Suzuki T	Oculocutaneous albinism type 4: a boy of Moroccan descent with a novel mutation.	Am J Med Genet A	149A: 1773-1776,2009
Hayashi M, Saito H, Monma F, Katagiri Y, Kawaguchi M, Mitsuhashi Y, Abe Y, and Suzuki T	Linear IgA bullous dermatosis associated with herpes simplex virus infection and Kawasaki disease.	J Dermatol	(in press)
村田壱大、門馬文子、川口雅一、鈴木民夫、三橋善比古、星美智子	水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症	皮膚病診療	31:203-206,2009
妹尾玲美、村田壱大、吉澤順子、片桐美之、小関伸、鈴木民夫	中央部が癩痕化した悪性黒色腫の1例	臨床皮膚科	63:301-304,2009
稲垣克彦、鈴木民夫、富田靖	SLC45A2(MATP)遺伝子に新規変異を認めた眼皮膚白皮症4型	皮膚病診療	31:341-344,2009
近藤泰輔、鈴木民夫、河野通浩、中澤満、富田靖	遺伝子解析により診断された Hermansky-Pudlak症候群の女児例	皮膚病診療	31:333-336,2009
河野通浩、近藤泰輔、鈴木民夫、鈴木教之、富田靖	遺伝性対側性色素異常症 病因遺伝子の変異部位はADAR1酵素のp150アイソフォームの欠損を示す	皮膚病診療	31:309-312,2009
岸田功典、大磯直毅、鈴木民夫、伊藤友章、坪井良治、三橋善比古	まだら症	皮膚病診療	31:305-308,2009
鈴木民夫	症候群附随型眼皮膚白皮症(解説)	皮膚病診療	31:289-295,2009
門馬文子、川口雅一、鈴木民夫、三橋善比古	腎性全身性線維症	皮膚病診療	31:282-288,2009
鈴木民夫	遺伝子異常と検査法:色素異常症、母斑・母斑症の遺伝子診断の実際	Derma	151:167-172,2009
Umekoji A, Fukai K et al.	Rapid detection of B.henselae heat Shock protein by nested PCR from Swollen lymph node of a patient with Cat scratch disease.	J Dermatol	36:548-50, 2009

著者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻号頁・出版年
Oiso N, Amatsu A, Kawara S, Kawada A	Pigmentary mosaicism with hyperpigmented streaks on the palmoplantar lesion associated with balancedX;autosome translocations.	J Eur Acad Dermatol Venereol	23;259-261,2009
Oiso N, Kishida K, Fukai K, Motokawa T, Hosomi N, Suzuki T, Mitsuhashi Y, Tsuboi R, Kawada A	A Japanese piebald patient with auburn hair color associated with a novel mutation p.P832L in the KIT gene and a homozygous variant p.I120T in the MC1R gene.	Brit J Dermatol	161;468-469,2009
Oiso N, Kawara S, Kawada A	Acquired melanocytic naevus in naevus depigmentosus.	Clin Exp Dermatol	34;e311-312,2009
M. Wataya-Kaneda and I. Katayama	Dissociate expression of TSC-1 product hamartin in a skin and pulmonary lesion of a tuberous sclerosis complex	Hum Pathol	40;430-434,2009
Gunadi, Kenji Miura, Mika Ohta, Aki Sugano, Myeong Jin Lee, Yumi sato, Mari Wataya-Kaneda, ichiro Katayama, Chikako Nishigori, Masafumi Matuo, Yutaka Takaoka, hisahide Nishio	Two Novel mutation in ED1 Gene in Japanese Families With X-Linked Hypohidrotic Ectodermal dysplasia	Pediatric research	65;53-457,2009
Yukako Murakami, Mari Wataya-Kaneda, Mari Tanaka, Akira Myoui, Yoshiharu sakata, Ichiro Katayama	Case of schwannomatosis	The Journal of Dermatology	36;508-511,2009
Murota H, Kitaba S, Tani M, Wataya-Kaneda M, Katayama I.	Effects of nonsedative antihistamines on productivity of patients with pruritic skin diseases.	Allergy.	2009 Nov 4. [Epub ahead of print]
種村篤、黒田聡、金田眞理、中島 清一、西田 俊朗	悪性末梢神経鞘腫-神経線維腫症1型に伴った例-	皮膚病診療	31(3);313~316、2009
金田眞理、片山一朗	フアブリー病に対する酵素補充療法	皮膚病診療	31(3);357~364、2009
室田浩之、北場 俊、谷 守、金田眞理、梅垣知子、片山一朗	かゆみを伴う皮膚疾患患者での労働生産性の評価とヒスタミンH1拮抗薬による改善効果の検討	Progress in Medicine	29.7.2009
金田眞理	結節性硬化症の分子病態と新しい治療法	医学のあゆみ	230(11);981-986,2009.
金田眞理	結節性硬化症のガイドライン	日本皮膚科学会雑誌	119(13);2550-2553,2009
塚本克彦	色素異常症 2) 白斑	皮膚臨床	51;1503-1509,2009
Tanioka M, Miyachi Y.	Camouflage for vitiligo	Dermatol ther	22(1): 90-93, 2009.
Tanioka M, Takahashi K, Miyachi Y.	Narrow band ultraviolet B therapy for inflammatory vitiligo with raised borders associated with Sjogren syndrome	Clin Exp Dermatol	34(3): 418-20, 2009.
Tanioka M, Yamamoto Y, Kato M, Takahashi K, Miyachi Y.	Vitiligo vulgaris and autoimmune diseases in Japan: a report from Vitiligo Clinic in Kyoto University Hospital.	Dermato-Endocrinology	1(1): 43-5, 2009.
谷岡未樹	リハビリメイクはこんなにも気持ちを軽くする。	Visual Dermatol	8; 840-841, 2009.

厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業
白斑の診断基準及び治療指針の確立

平成21年度 総括・分担研究報告書

発行 平成21年3月31日

発行所 〒565-0871

大阪府吹田市山田丘2-2

大阪大学医学部皮膚科教室内

厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業
白斑の診断基準及び治療指針の確立 事務局

