

のうち39例が紹介患者であった。また, 75例中25例が分節型, 50例が非分節型であった。以下, 今回まとめた白斑疾患の分類や治療法の現状を図に示す。

#### D. 考 察

従来の報告<sup>1,2)</sup>と同様に, 分節型では若年者の割合が高かった。また予想以上に合併疾患が認められた。病型分類については対象患者を初診患者に限定したため, 限局型の分類に困難を感じた。正確な病型分類と

予後判定には適切な観察期間の設定が必要と思われた。当白斑専門外来では紹介患者が多く, 難治患者が受診する傾向が高いため, 軽快率が低かったと考えられる。

#### 参考文献

1. Alain T, Mauro P: *NEJM*, 360: 160-169, 2009
2. 坪井良治, 堤橋義則: *臨皮*, 61(5): 79-82, 2007
3. Gsektofhrt DJ, et al: *BJD*, 159: 1051-1076, 2008

## 分節型尋常性白斑に対する新しい 外科的治療法の確立

研究協力者 塚本 克彦  
山梨県立中央病院皮膚科科長

### 研究要旨

尋常性白斑は後天性に出現する脱色素斑で、臨床的に汎発型と分節型に分類される。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が、分節型尋常性白斑は、これらの治療に抵抗性のことが多く、植皮術などの外科的治療が行われる。我々は、難治性の分節型尋常性白斑に対し、超音波メスを用いた新しい治療法を開発したので、その治療効果および有用性の検討を行った。

### A. 研究目的

分節型尋常性白斑は、ステロイド軟膏、タクロリムス軟膏、活性型ビタミン D3 軟膏の外用治療や PUVA、ナローバンド UVB (NB-UVB) などの紫外線照射治療にも抵抗性の事が多く、しばしば外科的治療の対象となる。手術法としては、通常の植皮術に加えて、点状植皮術、培養メラノサイト植皮術、吸引水疱による植皮術など様々な方法が報告されている。我々は、超音波メス (CUSA, ソノペットなど) が膠原線維や弾力線維の豊富な真皮を残して表皮だけを削り取ることに着目し、白斑部の表皮を本機を用いて削り取り、腕から採皮し細切した分層皮膚を散布して、生着後ナローバンド UVB 照射する新しい手術方法を開発した。固定化した分節型尋常性白斑 5 例について、本手術法を施行したので、その有用性について検証した。

### B. 研究方法

超音波表皮剥離と細切皮膚植皮術を以下の方法で施行した。

1. 超音波手術機械 (CUSA, ソノペット) により、白斑部の表皮層のみを浅く剥離除去する。
2. 極く薄く採皮した皮膚を細切し、それを植皮部に散布し、トレックスガーゼにて固定する。
3. 術後 4 週目頃より、NB-UVB 療法を併用し、点状に生着した部分から色素沈着の拡大を図る。  
本手術法を 5 症例に施行し、有効性を検証した。

### C. 研究結果

皮膚の色素再生はすべての症例で 75% 以上認められた。また、超音波メスで削った部位の術後の癒痕形成

がまったくなく、整容的にも満足できる結果が得られた。

### D. 考察

超音波メス (CUSA) は、超音波領域の周波数を使ってチップ先端を高速伸縮運動させ組織を破壊する。線維性成分に富む弾性組織は振動を吸収するので、神経や血管を温存して腫瘍組織だけを切除できるため、肝臓外科、脳外科、婦人科など多くの科で使用されている。この機械を皮膚に利用すると膠原線維や弾力線維の豊富な真皮を残して表皮だけを削り取ることができる。これまでの表皮を削るグラインダーに比べ、入り組んだ形や細かい部位でも簡単に表皮だけを削ることが可能であり、深く削ることがない為、全例で癒痕形成がなかった。また、色素再生後に、NB-UVB 照射を併用することにより、色素最兵部分の拡大を図ることができた。

### E. 結論

尋常性白斑は、その型、年齢、白斑の生じている部位、経過時間などによって、治療方法は異なるが、難治性の分節型尋常性白斑に対しては、本法は有効な手術法の 1 つである。今後は、手術症例を増やし、その有用性をさらに確立する必要がある。

### F. 健康危険情報

該当なし。

### G. 研究発表 (平成 22 年度)

1. 論文発表  
なし (ただし投稿準備中)

## 2. 学会発表

1. 塚本克彦, 佐野信也, 花輪宏明, 長田 厚, 小川力: 超音波メスを使った分節型尋常性白斑の治療. 第65回日本皮膚科学会山梨地方会, 甲府, 2010.4
2. 塚本克彦: 教育講演 白斑の治療法. 第109回日本皮膚科学会総会, 大阪, 2010.4
3. 塚本克彦, 佐野信也, 花輪宏明, 長田 厚: CUSA を用いた難治性白斑の新しい治療法. 第25回日本皮膚外科学会, 別府, 2010.9
4. Tsukamoto K, Matsuzawa T, Osada A: New approach to repigmentation of vitiligo: treatment with CUSA, seed-grafting and narrowband UVB therapy. The First Eastern Asia Dermatology Congress, Fukuoka, Japan, 2010.9
5. 塚本克彦, 佐野信也, 花輪宏明, 長田 厚: 超音

波メス (CUSA) を用いた難治性尋常性白斑の新しい治療法. 第74回日本皮膚科学会東部支部総会, 仙台, 2010.11

6. 塚本克彦, 松澤高光, 松澤美幸, 小松明日香, 長田 厚: CUSA を用いた分節型尋常性白斑の新しい治療法. 第23回日本色素細胞学会学術大会, 山梨県立中央病院皮膚科, 東京, 2010.11

## 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

## ビタミン D3 と紫外線照射による再色素化に関わる 表皮角化細胞の役割

研究分担者 佐野 栄 紀

高知大学医学部皮膚科教授

### 研究要旨

白斑の治療としてビタミン D3 の外用を紫外線療法に併用することが多いが、併用療法が有効である根拠は未だ明らかではない。しかし、この併用療法が単独の紫外線療法より奏功する症例が少なからず存在する。われわれは、我々は表皮細胞から産生される様々な melanogenic mediators の発現量を測定することにより、ビタミン D3 併用療法の有用性を検討した。その結果、表皮由来 melanogenic な分子の 1 つエンドセリン 1 (ET-1) の発現が紫外線照射により上昇し、それは 1  $\alpha$ , 24-dihydroxyvitamin D3 (tacalcitol) の前投与により相乗効果を示した。また、この現象は正常ヒト表皮、白斑患者の表皮いずれにおいても差は認められた。

### A. 研究目的

尋常性白斑に対する、ビタミン D3 製剤外用を併用した紫外線療法の有効性は未だ確立されていないが（英国のガイドラインでは推奨度 C）、併用効果が明らかな症例が少なからずある。メラノサイトの色素合成を誘導する表皮角化細胞由来の成長因子として、endothelin-1 (ET-1), basic FGF, Stem cell factor (SCF) などが重要である。尋常性白斑では表皮角化細胞からこれらの因子の発現が低下しているという報告もある。このように、色素合成はメラノサイト表皮角化細胞間クロストークによって担われている。この研究において、紫外線とビタミン D3 製剤の刺激によって培養角化細胞の色素誘導性の因子発現がいかに変化するか、またその反応は正常人角化細胞と白斑患者角化細胞で異なるのかを検討した。

### B. 研究方法・結果

1) commercial available な正常ヒト表皮角化細胞 (normal human keratinocytes, NHK) を培養し、subconfluent に増やしたのち Narrow band (NB-) UVB (310 nm) を 50 mJ/cm<sup>2</sup> 照射した。照射後経時的に回収した細胞を用いて quantitative RT-PCR 法で SCF, ET-1, basic FGF mRNA レベルを検討した。いずれの因子の遺伝子発現も NB-UVB の照射によって上昇した。中でも ET-1 mRNA は照射 1 時間後より 9 時間後まで安定して上昇が見られた (図 1)。このため、ET-1 を表皮角化細胞の UVB 照射反応性因子として

以降の実験を遂行した。

2) NHK, あるいは高知大学倫理委員会の承認の

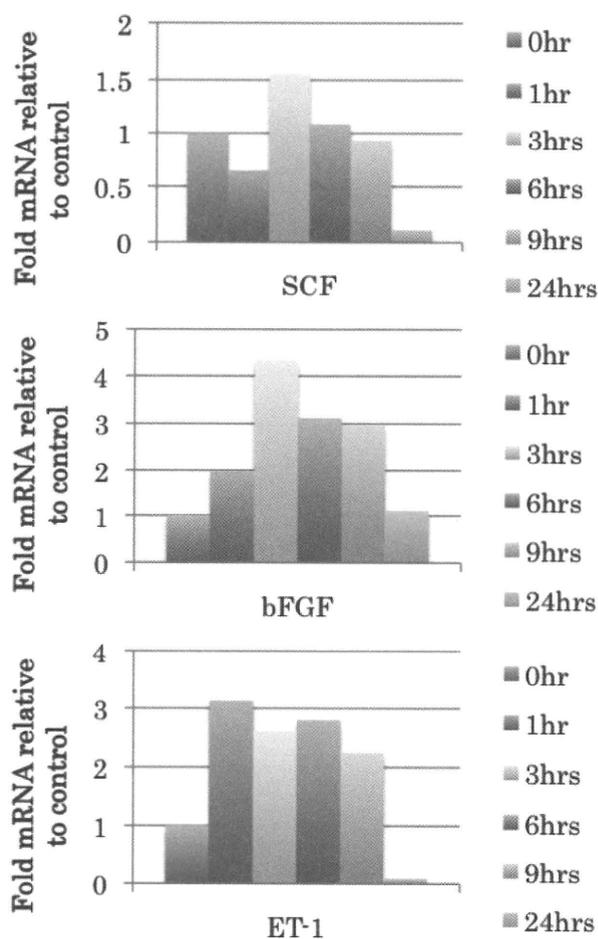


図 1

下、同意の得られた尋常性白斑患者の表皮より分離した角化細胞 (patient's lesional keratinocytes, PLK) を用いて、タカルシトール (1 alpha, 24-dihydroxy-

mitamin D3) を  $10^{-6}$  M の濃度で24時間培養後、50 mJ/cm<sup>2</sup> の NB-UVB を照射し2時間後細胞を回収し、ET-1 遺伝子発現を検討した。NHK, PLK ともに紫外線照射により ET-1 mRNA の上昇が見られたが、PLK は NHK に比べ増加率は低かった。タカルシトール単独の効果は NHK, PLK ともに認められなかったものの、紫外線照射との併用によりわずかではあるが NHK, PLK ともに ET-1 の発現レベルに相乗効果が認められた (図2)。

以上の結果より、

1) 正常ヒト表皮角化細胞に較べて尋常性白斑患者の表皮角化細胞は NB-UVB 紫外線照射による ET-1 遺伝子発現誘導は低い。

2) 正常、患者ともに表皮角化細胞には ET-1 発現誘導において、NB-UVB 紫外線照射とビタミン D3 製剤の相乗効果が認められた。

### C. 結語および考察

NB-UVB 照射によって表皮角化細胞からの ET-1 の発現は上昇したが、患者由来の表皮角化細胞では正常に比して低い。これは、尋常性白斑においては色素合成を誘導できる表皮細胞の反応性に異常が存在する可能性がある。また、ET-1 の発現誘導についてビタミン D3 製剤は NB-UVB 照射の効果を増強させることが示された。患者表皮角化細胞についても、ET-1 誘導能は全体に正常コントロールより低いものの、この傾向は同様であったことより、尋常性白斑に対するビタミン D3 製剤外用を併用した紫外線療法の有効性を担保する結果と考えられる。

### D. 研究発表 (平成21年度)

論文発表, 学会発表はない。

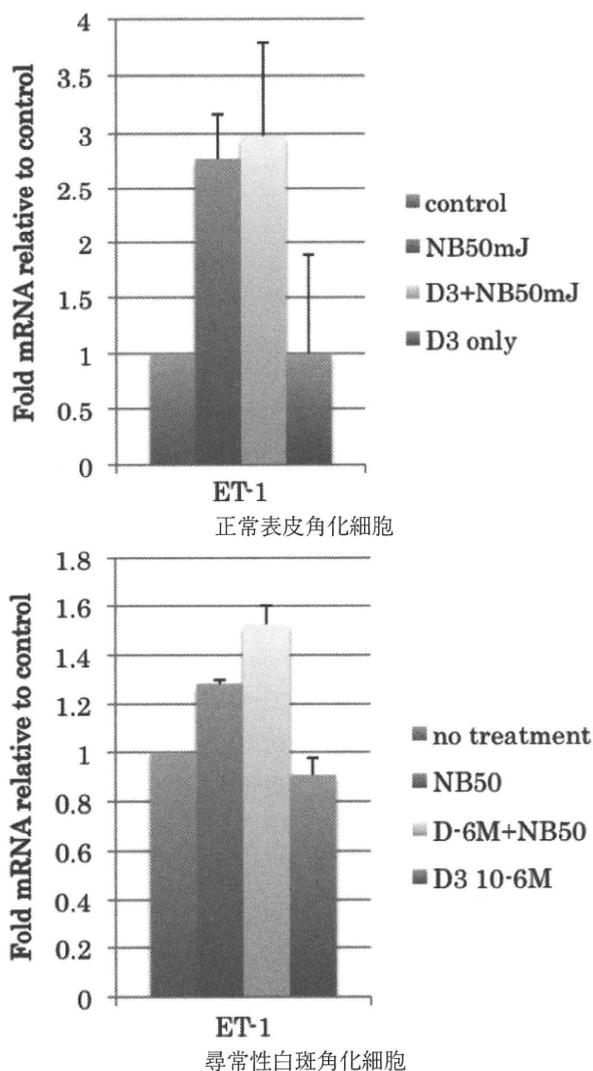


図 2

#### **IV. 研究成果の刊行に関する一覧表**

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患対策研究事業）  
研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

雑 誌

著 者 名	論 文 タ イ ト ル	発 表 誌 名	巻号	頁	出版年
Yoshinaga E, Oiso N, Kawara S, Kawada A	An adolescent patient with scabies mimicking Gottron papules	Case Rep Dermatol	2	8-12	2010
Oiso N, Kawara S, Yano Y, Kawada A	The diagnostic effectiveness of dermoscopy for tick bite	J Eur Acad Dermatol Venereol	24	231-232	2010
Oiso N, Tsuruta D, Imanishi H, Sasaya H, Narita T, Kobayashi H, Ikegami H, Kawada A	Phylloid hypermelanosis and melanocytic nevi with aggregated and disfigured melanosomes: causal relationship between the phylloid pigment distribution and chromosome 13 abnormalities	Dermatology	220	169-172	2010
Oiso N, Rai S, Kawara S, Tatsumi Y, Kawada A	Genital infection as a first sign of acute myeloid leukemia	Case Rep Dermatol	2	18-21	2010
Rind T, Oiso N, Yamadori Y, Hirao A, Kawara S, Kawada A	Photoallergic contact dermatitis due to ketoprofen and hydrogenated rosin glycerol ester	Case Rep Dermatol	2	36-39	2010
Rind T, Oiso N, Kawada A	Successful treatment for anogenital wart with a topical vitamin D3 derivative in an infant	Case Rep Dermatol	2	46-49	2010
Rind T, Oiso N, Hirao A, Kawada A	Allergic contact dermatitis with diffuse erythematous reaction from diisopropanolamine in a compress	Case Rep Dermatol	2	50-54	2010
Yoshida M, Oiso N, Kawada A	Hyperkeratosis and frictional dermatitis from practicing Kendo	Case Rep Dermatol	2	65-68	2010
Oiso N, Yoshida M, Kawara S, Kawada A	A case of amelanotic vulvar melanoma with intratumor histological heterogeneity	J Dermatol	37	537-541	2010
Murata I, Hayashi M, Hozumi Y, Fujii K, Mitsuhashi Y, Oiso N, Fukai K, Kuroki N, Mori Y, Utani A, Tomita Y, Shimizu H, Suzuki T	Mutation analysis of patients with dyschromatosis symmetrica hereditaria: Five novel mutations of the ADAR1 gene	J Dermatol Sci	58	218-220	2010
Yoshida M, Oiso N, Kurokawa I, Tsubura A, Kimura M, Kawada A	A case of multiple pilosebaceous cysts	Case Rep Dermatol	2	116-119	2010
Oiso N, Tsuruta D, Imanishi H, Hirao A, Wada T, Sasaya H, Kobayashi H, Kawada A	The effectiveness of intense pulsed light for possible Riehl's melanosis	Dermatol Ther	23	561-563	2010
Oiso N	Regulatory T Cells in Atopic Dermatitis	Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov	4	244-248	2010
Nakayama T, Watanabe Y, Oiso N, Higuchi T, Shigeta A, Mizuguchi N, Katou F, Hashimoto K, Kawada A, Yoshie O	Eotaxin-3/CC chemokine ligand 26 is a functional ligand for CX3CR1	J Immunol	185	6472-6479	2010
Oiso N, Nakano A, Yano Y, Kawada A	The diagnostic usefulness of dermoscopy for identifying six-legged larval ticks	Ticks Tick Borne Dis	1	197-198	2010
Kawakami T, Kumasaka M, Kato M, Mizoguchi M, Soma Y	BMP-4 down-regulates the expression of Ret in murine melanocyte precursors	In submitted			2010
Kawakami T, Fujita A, Soma Y	Brownish macules on the face and upper back	Clin Exp Dermatol	35	172-173	2010
Kawakami T, Kimura S, Soma Y	Unilateral nevoid telangiectasia on the lower extremity of a pediatric patient	J Am Acad Dermatol	62	528-530	2010

Tanaka A, Takeda T, Hoshina T, Fukai K, Tamano T	Enzyme replacement therapy in a patient with Fabry disease and the development of IgE antibodies against agalactosidase beta but not agalactosidase alpha	J Inher Metab Dis	Epub ahead of print		
Hayashi M, and Suzuki T	A missense mutation c. G2747A (p. R916Q) of ADAR1 gene in dyschromatosis symmetrica hereditaria is not a novel mutation	Arch Dermatol Res	302	481-482	2010
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	37	276-279	2010
Oka M, Edamatsu H, Kunisada M, Lizhi Hu, Takenaka N, Sakaguchi M, Kataoka T, Nishigori C	Phospholipase C $\beta$ 5; plays a crucial role in ultraviolet B-induced neutrophil-associated skin inflammation by regulating the expression of CXCL1/KC	Laboratory Investigation	in press		
Nishitani N, Bito T, Ikeda T, Tokura Y, Nishigori C	Complete remission of metastatic malignant melanoma after surgery in association with development of systemic vitiligo	J Dermatol	37(8)	770-772	2010
Bito T, Sumita N, Masaki T, Shirakawa T, Ueda M, Yoshiki R, Tokura Y, Nishigori C	Ultraviolet light induces Stat3 activation in human keratinocytes and fibroblasts through reactive oxygen species and DNA damage	Exp Dermatol	19(7)	651-660	2010
Sreevidya CS, Fukunaga A, Khaskhely NM, Masaki T, Ono R, Nishigori C, Ullrich SE	Agents that reverse UV-Induced immune suppression and photocarcinogenesis affect DNA repair	J Invest Dermatol	130(5)	1428-1437	2010
Terao M, Sakai N, Higashiyama S, Kotobuki Y, Tanemura A, Wataya-Kaneda M, Yutsudo M, Ozono K, Katayama I	Cutaneous symptoms in a patient with cardio-facio-cutaneous syndrome and increased ERK phosphorylation in skin fibroblasts	Br J Dermatol	163(4)	881-884	2010
Shimada Y, Kosho T, Wataya-Kaneda M, Funakoshi M, Suzuki T, Hayashi S, Mitsuhashi Y, Ise T, Aoki Y, Yamazaki K, Ono M, Makino K, Tanaka T, Kunii E, Hatamochi A	Clinical and genetic features of 20 Japanese patients with vascular-type Ehlers-Danlos syndrome	Br J Dermatol	163(4)	704-710	2010
Murota H, Kitaba S, Tani M, Wataya-Kaneda M, Azukizawa-H, Tanemura A, Umegaki N, Terao M, Kotobuki Y, Katayama I	Impact of sedative and non-sedative antihistamines on the impaired productivity and quality of life in patients with pruritic skin disease	Allergy International	59	345-354	2010
Itoi S, Tanemura A, Nishioka M, Sakimoto K, Iimuro E, Katayama I	An evaluation of the clinical safety and efficacy of a newly developed 308 nm excimer lamp for vitiligo vulgaris	Photodermatology, Photoimmunology and Photomedicine	(In submission)		
Tanioka M, Yamamoto Y, Kato M, Miyachi Y	Camouflage lessons for vitiligo patients improved their quality of life	J Cosmet Dermatol	9(1)	72-75	2010
阿部名美子, 坪井 良治	薬物療法 尋常性白斑	皮膚科の臨床	52(11)特; 50	1684-1687	2010
平尾 文香, 大磯 直毅, 成田 智彦, 吉田 益喜, 吉永 英司, 川原 繁, 川田 暁	神経線維腫症1型に生じた巨大悪性末梢神経鞘腫瘍の1例	Skin Cancer	25	56-60	2010
市橋 淳子, 吉永 英司, 成田 佳香, 大磯 直毅, 川原 繁, 川田 暁	NB-UVB 療法が奏効した肥大性扁平苔癬	皮膚病診療	32	539-542	2010
鶴田 大輔, 今西 久幹, 大磯 直毅, 小林 裕美, 石井 正光	特異な臨床像を呈した Perry-Romberg 症候群	皮膚病診療	32	967-970	2010
大磯 直毅, 川田 暁	脱色素性母斑：最近の知見	日小皮会誌	29	85-89	2010

大磯 直毅	新しい検査（エコー、発汗検査を含む）新しい遺伝子検査と診断への応用	日皮会誌	120	2985-2987	2010
山中 隆嗣, 種村 篤, 金田 眞理, 片山 一朗, 平川 聡史, 橋本 公二	脳転移を来した乳房外 Paget 癌の 1 例：剖検結果と進展様式の考察	皮膚の科学	9(3)	229-236	2010
山中 隆嗣, 庄田裕紀子, 種村 篤, 渡辺 愛子, 田口 敬子, 金田 眞理	重症筋無力症を伴った胸腺腫患者に生じた, タクロリムス（プログラフ）による Stevens-Johnson 症候群の 1 例	皮膚の科学	9(3)	237-243	2010
田中 智子, 横関 博雄, 片山 一朗, 金田 眞理, 室田 直, 菅野 範英, 吉岡 洋, 玉田 康彦, 四宮 滋子	原発性局所多汗症診療ガイドライン	日本皮膚科学会雑誌	120	1607-1625	2010
種村 篤, 高橋 彩, 上木裕理子, 山中 隆嗣, 片山 一朗, 山口 裕史	尋常性白斑に対する活性型ビタミン D3 外用と紫外線照射併用療法の有効性についての検討—活性型ビタミン D3 外用に日光浴もしくはナローバンド UVB 照射を併用した患者群の比較—	日本皮膚科学会雑誌	(In submission)		
錦織千佳子	紫外線で誘導される IL-10 の役割	太陽紫外線防御委員会平成22年度学術報告書	印刷中		
国定 充, 錦織千佳子	ナローバンド UVB と皮膚発癌	Monthly Book Derma	130(5)	1428-1437	2010
内山 真樹, 三橋善比古, 大久保ゆかり, 臼井 嘉彦, 後藤 浩, 坪井 良治	Vogt-Koyanagi-Harada 病を合併した尋常性乾癬	皮膚病診療	32(9)	959-962	2010
藤井のり子, 三橋善比古, 倉繁 祐太, 楠 俊雄, 坪井 良治	White fibrous papulosis of the neck	皮膚病診療	32(9)	971-974	2010

## 著 書

著 者 名	タ イ ト ル	編 集 者 名	書 籍 名	出 版 社	出 版 地	頁	出 版 年
金田 眞理	遺伝相談	松田 他編	疾病と治療Ⅳ	南江堂	東京	72-73	2010

## V. 白斑・白皮症診療ガイドライン

## 白斑・白皮症診療ガイドライン

鈴木 民夫<sup>1</sup>，金田 眞理<sup>2</sup>，種村 篤<sup>2</sup>，谷岡 未樹<sup>3</sup>，田中 智子<sup>4</sup>  
深井 和吉<sup>5</sup>，大磯 直毅<sup>6</sup>，川上 民裕<sup>7</sup>，塚本 克彦<sup>8</sup>，山口 祐史<sup>9</sup>  
佐野 栄紀<sup>10</sup>，三橋善比古<sup>11</sup>，錦織千佳子<sup>12</sup>，森田 明理<sup>9</sup>，中川 秀巳<sup>13</sup>  
溝口 昌子<sup>14</sup>，片山 一朗<sup>2</sup>

<sup>1</sup>山形大学医学部皮膚科（白斑・白皮症診療ガイドライン策定委員長）

<sup>2</sup>大阪大学大学院医学系研究科皮膚科，<sup>3</sup>京都大学大学院医学系研究科皮膚科

<sup>4</sup>東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科皮膚科，<sup>5</sup>大阪市大大学院医学研究科皮膚科

<sup>6</sup>近畿大学医学部皮膚科，<sup>7</sup>聖マリアンナ医大皮膚科，<sup>8</sup>山梨県立中央病院皮膚科

<sup>9</sup>名古屋市立大学大学院医学系研究科皮膚科，<sup>10</sup>高知大学医学部皮膚科

<sup>11</sup>東京医科大学医学部皮膚科，<sup>12</sup>神戸大学大学院医学系研究科皮膚科

<sup>13</sup>東京慈恵会医大皮膚科，<sup>14</sup>東京都（聖マリアンナ医大皮膚科）

### 1. ガイドライン作成の背景

白斑・白皮症は広義の色素異常症に分類される。先天性、後天性の病態、疾患が知られ、完全ないし不完全色素脱失を呈する。一部の疾患で合併症や基礎疾患をともなうことがあるが、多くは患者の自覚症状が乏しいこと、治療抵抗性であることより、積極的な治療や診療を受けていない患者が多く存在することが予測されてきた<sup>1)</sup>。後天性の疾患のなかで尋常性白斑は白皮症の中で最も頻度が高いが、治療抵抗性で、再発頻度も高い難治性の疾患であり、発症部位により患者のQOLを著しく低下させ、社会活動も障害する<sup>2)</sup>。特に皮膚色の濃い民族では古来いわれのない差別を受けてきたという歴史的な事実が残されている<sup>3)</sup>。日常診療においては経験的な治療法が選択されるが治療効果の科学的な検討は充分なされていない<sup>4)</sup>。先天性白皮症は生後早期より出現し、治療抵抗性であり、しばしば種々の合併奇形を伴うことより確定診断による全身的な合併症の早期発見、早期治療が患者の生命予後、QOL維持に不可欠であるが、今日なお各疾患が稀少であることより、その頻度や診療の実態すら把握されていないのが現状である。近年外用ステロイドやPUVA療法にかわり新たな外用療法中波長紫外線領域を利用した光線療法が急速に普及しつつあるが、使用法や適応基準、治療法の優先順位、日本人の皮膚色を加味した治療アルゴリズムはなく、副作用の発生を軽減する使用法や基礎研究の推進とともに白斑・白皮症の診断・治療ガイドライン策定が望まれている。基礎研究的な観点からは分子生物学の急速な進歩により、

遺伝子診断による合併症の発症予測や将来的な遺伝子治療の可能性が期待されているが、実際の診断可能施設の情報提供や病病、病診連携はまだ不十分である。さらにiPS細胞やES細胞研究の世界的な取り組みが開始されたことにより、将来的に再生医学や臓器エンジニアリングの手法を用いた根本的な治療法の開発も予想されており、疫学的な検討にくわえ、科学的な根拠に基づいた医療や基礎研究の成果を医師、患者、行政そして社会に提供することは我々皮膚科医がリーダーシップをとって行うべき重要な課題である<sup>1)</sup>。これらの観点から先天性、後天性白斑・白皮症の診断基準や治療指針を早急に作成し、科学的な根拠に基づいた医療を提供することは白皮症患者の生命予後や社会的なQOLの改善のみならず、限られた医療経済の有効な活用、ひいては国家レベルでの医療費の削減に貢献しようとする。

### 2. ガイドラインの位置づけ

本委員会は厚生労働省（難治性疾患克服研究事業）「白斑の診断基準および治療指針の確立」班（付表1）の班員、研究協力者および日本皮膚科学会より委嘱された委員らにより構成され、2009年10月から委員会および書面審議を行い、本ガイドラインを作成した。本ガイドラインは現時点に置ける我が国の白斑・白皮症の基本的、標準的治療の目安を示すものである。

### 3. 免責条項

本ガイドラインは報告書作成の時点で入手可能なデータをもとに、ガイドライン作成委員の意見を集約

的にまとめたものであるが、今後の研究の結果によっては本報告書中の結論または勧告の変更を余儀なくされる可能性がある。また特定の患者および特定の状況によっては本ガイドラインから逸脱がすることも容認され、むしろ逸脱が望ましいことさえある。従って治療を施した医師は、本ガイドラインを遵守したというだけでは過失責任を免れることはできないし、本ガイドラインからの逸脱を必ずしも過失と見なすこともできない。

#### 4. エビデンスのレベルと推奨度

本ガイドラインの中で記載されたエビデンスのレベルと推奨度は皮膚悪性腫瘍グループが作成した「エビデンスのレベルと推奨度の決定基準」（付表2）に基づいて決定した<sup>5)</sup>。

##### （附則）資金提供者，利益相反

本ガイドライン策定に要した費用は、平成21年度厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患克服事業）の研究費を用いた。なお、上記の委員が関連特定薬剤の開発に関与していた場合は、当該治療の推奨度判定に関与しないこととした。

表1に推奨文を示す。

#### 5. 病 態

白斑は色素脱出または局所性貧血による白色の斑のことである。局所性貧血は、寒冷、膠原病などによる血行障害、神経系の機能障害による血管の攣縮などによって起こる。本ガイドラインでは、色素脱出、特にメラニン色素脱出による白斑について扱うものとし、局所性貧血については扱わない。ヒトの皮膚に存在する色素としてヘモグロビン、カロチノイド、フラボノ

イド、メラニンなどが知られているが、最も機能的に重要であり、人種間の肌の色の違いに決定的な役割を果たしているのはメラニンである。メラニンは、色素細胞に含まれる細胞内小器官であるメラノソーム内で合成され、他の色素に比べ複雑な組成を持つ高分子化合物である。黒色のユーメラニン（eumelanin：真性メラニン）と黄色のフェオメラニン（pheomelanin：黄色メラニン）の2種類が存在し、メラノソーム内ではこれら2種類のメラニンが混じり合い、中間代謝産物とも結合して巨大なポリマーとなって存在している。このような特異的で複雑な構造ゆえに、メラニンは光の吸収と発散、フリー・ラジカル補足、熱の保持などの多様な機能を持つことが知られている。

メラニン合成に関わる研究は、近年急速な発展を遂げてきた。色素細胞は表皮、毛包、眼の脈絡膜、虹彩、内耳などに分布し、合成したメラニンをメラノソームごと近隣の細胞（表皮ケラチノサイトや網膜色素上皮）に供給している。この色素細胞内のメラニン合成の過程で、メラノソーム内で直接関わっている分子をはじめ、色素細胞の細胞質内での膜輸送を介してメラノソームの生合成、あるいは成熟に必須とされる分子、さらには色素細胞の発生、分化、維持に特異的に関与する分子が次々に明らかにされてきた。これらの分子の異常は、結果としてメラニン合成障害をもたらす。程度の差や他の随伴症状の有無に違いはあるものの、臨床的には多様な色素異常症をもたらす。本ガイドラインでは、多様な色素異常症についてこれまでの研究の成果を総括するとともに最新の知見を織り交ぜて、最新の診断、治療について論じる。

表1. 白斑治療ガイドライン推奨文

治療薬・治療法	推奨度	推奨文
ステロイド外用療	A	尋常性白斑の治療にステロイド外用は有効である。
活性型ビタミンD3外用薬	C1-C2	尋常性白斑に対してビタミンD3外用薬を単独では効果が弱く、PUVAやNB-UVB療法と併用することは行うことを考慮しても良い。
タクロリムス軟膏	B	治療効果が高い可能性はあるが、長期安全性は不明であり、3～4ヶ月を目処に効果判定を行う。
PUVA療法	B	尋常性白斑にPUVA療法は有効である。
ナローバンドUVB照射療法	B	成人の尋常性白斑の患者に対する治療としてNB-UVBはPUVAよりも治療効果に優れ、保険適応もあり、紫外線療法の中で第1選択としてよい。
エキシマレーザー照射療法	C1	308nmエキシマレーザー/ライト治療器の特性を理解した上で、治療効果が期待できる皮膚に対して308nmエキシマレーザー/ライト治療を行ってもよい。
ステロイド内服	C1	進行性の尋常性白斑に対して行ってもよい。
免疫抑制剤内服	?	EBMなし
植皮・外科手術	A-C1	尋常性白斑に対する外科的治療は一年以内に病勢の進行のない症例に対して、整容上問題となる部位のみに行われるべきである。
カモフラージュメイク療法	C1	尋常性白斑患者にQOL改善を目的として、白斑専用のカモフラージュ化粧品を用いて化粧指導（カモフラージュメイク）を行ってもよい。但し、尋常性白斑を治療する効果がないことおよび保険適応でないことに配慮が必要である。

## 6. 分類

全国の特設機能病院に治療アンケートを送付し、本邦での患者数の実態と治療の現状を検討するために、先天性、後天性それぞれの疾患の病型分類（案）を作成した<sup>1)</sup>。白斑・白皮症は先天性と後天性に分類される（図1, 2）。先天性のものについてはさらに全身型と限局型に分けられる。全身型には眼皮膚白皮症, Hermansky-Pudlak 症候群, Chediak-Higashi 症候群, Griscelli 症候群等の疾患が含まれる。また限局型には、まだら症, 脱色素性母斑, 結節性硬化症, Hypomelanosis of Ito, Waardenburg 症候群などが含まれる。一方、後天性疾患には尋常性白斑, Vogt-小柳-原田症

候群, サットン母斑, 感染症による白斑（梅毒, 癩風など）老人性白斑などがある。

先天性全身型はいずれも常染色体劣性遺伝性疾患であり、それぞれ原因遺伝子が異なる。生下時より全身皮膚が白色調であり、青～灰色調の虹彩, 白～茶褐色の頭髪を呈する。これまで計16種類の原因遺伝子が明らかになっている。先天性限局型白斑を呈する疾患は遺伝形式がさまざまであり、疾患ごとに異なる。また、原因遺伝子が未だ明らかでないものも含まれている。後天性白斑では、最近、悪性貧血, Addison 病, 慢性甲状腺炎, 自己免疫性糖尿病などの自己免疫疾患を合併するタイプで NALP1 と呼ばれる自然免疫に関わる遺伝子の変異が高率に証明されることが明らかに

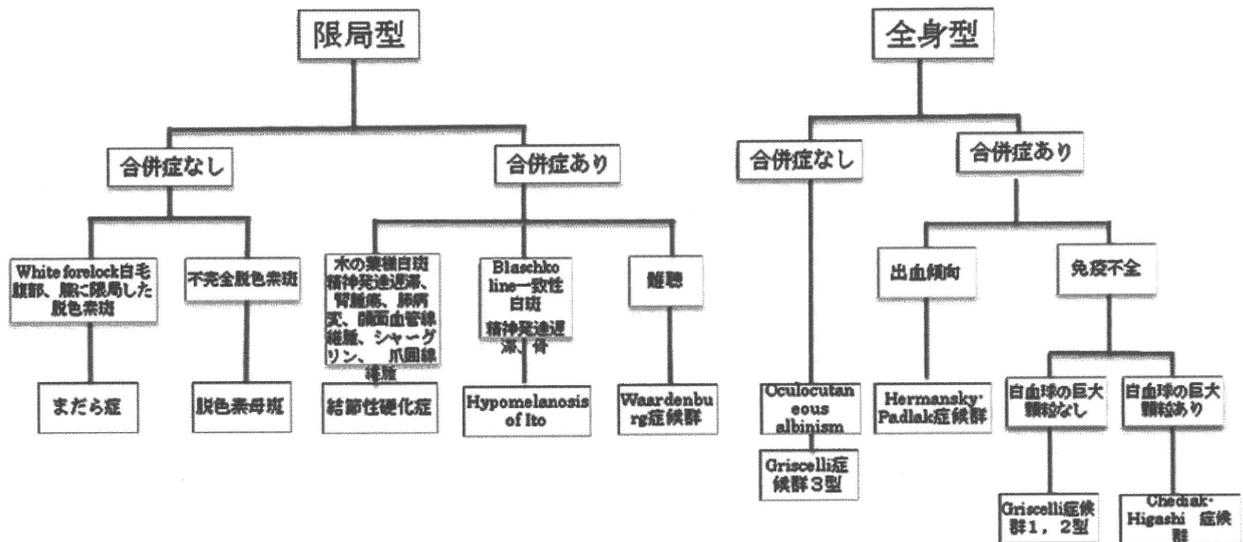
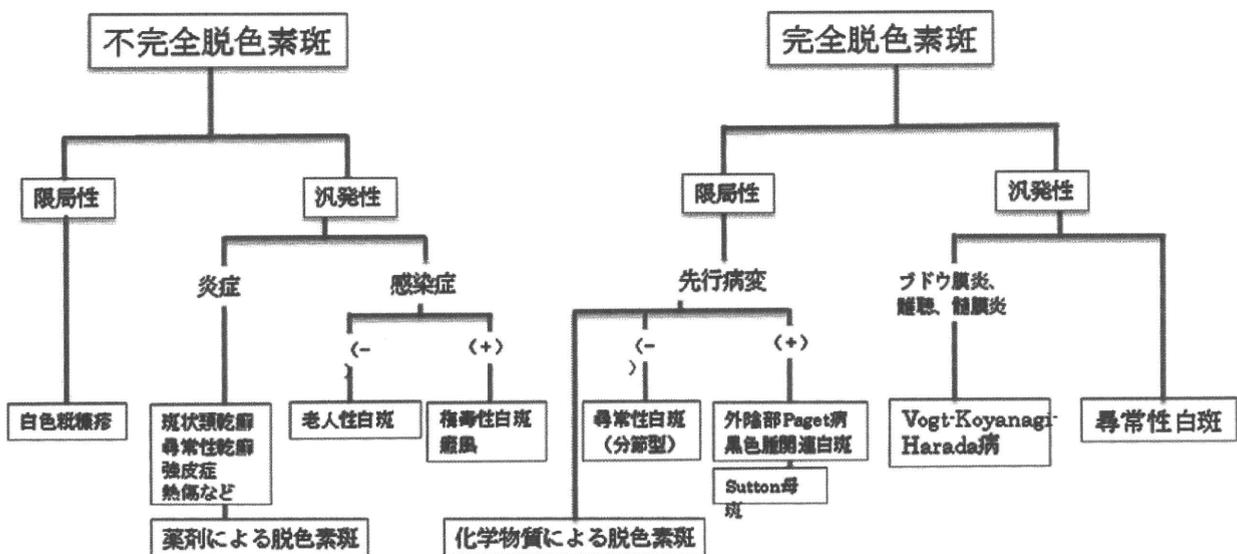


図1. 先天性白斑・白皮症の病型分類



\*尋常性白斑の合併疾患：自己免疫性甲状腺機能異常、膠原病、シェーグレン症候群、慢性C型肝炎、糖尿病、円形脱毛症、悪性貧血、Addison病、重症筋無力症など（NALP1 遺伝子変異）

図2. 後天性白斑・白皮症の病型分類

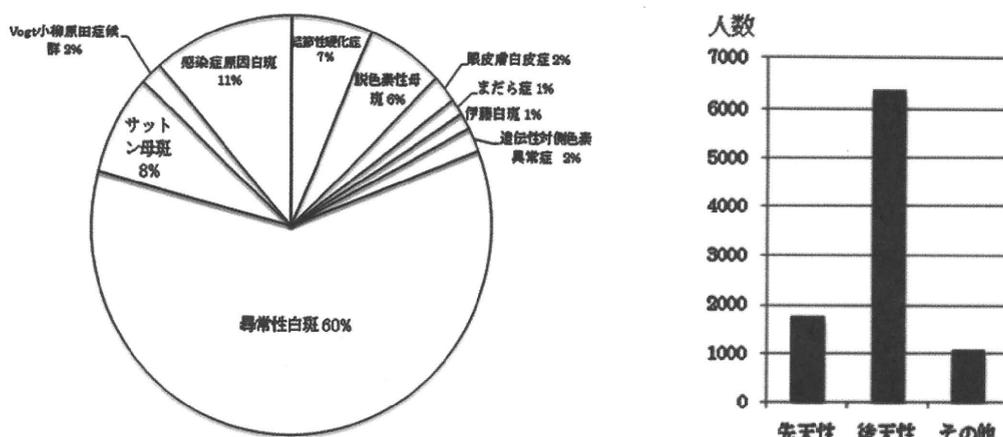


図3. 本邦における白斑・白皮症患者数 (2009年)  
全国262施設 新患数 912,000 年

され、注目されている。

## 7. 疫学

現在白斑、白皮症の臨床的な分類は明確なものがないため、先に述べた先天性、後天性それぞれの白斑・白皮症の病型分類を行った。この病型分類によりアンケートを作成し、おもに全国の特設機能病院に送付し、全国262施設（年間新患総数は912,986）より回答を得た。先天性の白皮症患者は1,748名、後天性の白斑患者は6,359名であった（図3）。今回のアンケートにより日本人における白斑、白皮症を呈する疾患の頻度が確かなデータに基づいて明らかとなった<sup>1)</sup>。このことは遺伝性疾患においては次世代への再発率推定に大きな役割を果たすとともに、後天性疾患についてはその疾患対策の社会的重要性を明らかにすることができた。我が国においてはこれまで、このような多数例の報告はなく、極めて重要なデータであり、今後、医師や患者に貢献するのみでなく、社会、行政にも大きなインパクトを与えることが期待される。日本皮膚科学会でも、全国の大学、基幹病院、一般診療所における四季別の皮膚疾患の統計的な検討を行っているが、尋常性白斑は1,134人（総数67,488人、1.68%）、で疾患別では第18位を占めている<sup>6)</sup>。今後その治療実態などのデータが集積されていけば、よりよい治療ガイドラインが策定できると考えられる。

## 文献（パート1～7）

1. 厚生労働省（難治性疾患克服研究事業）：白斑の診断基準および治療指針の確立。班，2010
2. Radtke MA, Schäfer I, Gajur A, Langenbruch A, Augustin M: Willingness-to-pay and quality of life in patients with vitiligo. *Br J Dermatol*, 161: 134-139, 2009
3. 三嶋 豊：尋常性白斑。篠原出版（巻頭言）。

1982

4. Taïeb A, Picardo M: Clinical practice. *Vitiligo*, *N Engl J Med*, 360: 160-169, 2009
5. 皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン作成委員会：皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン。日皮会誌，117：1855-1925，2007
6. 古江増隆，山崎雙次，神保孝一，土田哲也，天谷雅行，田中俊宏，松永佳世子，武藤正彦，森田栄伸，秋山真志，相馬良直，照井 正，真鍋 求：本邦における皮膚科受診患者の多施設横断四季別全国調査。日皮会誌，119：1795-1809，2009

## 8. 先天性白斑・白皮症の臨床症状と診断

### A. 先天性汎発型

現在までにメラニン色素合成障害による症状のみを呈する非症候性眼皮膚白皮症としては4種類、症候性皮膚白皮症としては計12種類の原因遺伝子が報告されてきた（表1）。これらの疾患は臨床症状が多彩で互いにオーバーラップしているため、臨床症状のみから病因遺伝子を特定することは難しく、病型分類には遺伝子診断が必須となっている。表2に本邦での遺伝子診断可能な施設を示すが、疾患により個々の施設での対応が困難な場合もあることを付記しておく。

#### (1) 眼皮膚白皮症 (oculocutaneous albinism, OCA)

患者頻度は日本人では数万人に1人といわれている常染色体劣性遺伝性疾患である。①チロシナーゼ関連型 (OCA1A, 1B, Ts, mp 型)，②P 遺伝子関連型 (OCA2 型)，③チロシナーゼ関連タンパク1 遺伝子関連型 (OCA3 型)，④SLC45A2 (or MATP) 遺伝子関連型 (OCA4 型) の4型が明らかになっている。日本人ではOCA1型が最も多く、約34%を占める。次いで、OCA4型 (27%)、OCA2型 (8%) の順であり<sup>1)</sup>、OCA3型患者は今のところ見つかっていない。メラニン色素合成障害による症状、つまり全身の白色皮膚、

表 2. 眼皮膚白皮症を呈する疾患の病因遺伝子による分類

## A. 非症候性眼皮膚白皮症 (non-syndromic type)

1 型: チロシナーゼ遺伝子関連型

1a: チロシナーゼ陰性型

1b: 黄色変異型

1mp: 最小色素型

1ts: 温度感受性型

2 型: *P* 遺伝子関連型

3 型: チロシナーゼ関連蛋白 1 遺伝子関連型

4 型: *SLC45A2* (*MATP*) 遺伝子関連型

## B. 症候性眼皮膚白皮症 (syndromic type)

Hermansky-Pudlak 症候群 (HPS)

HPS1: *pale ear* 相同遺伝子の変異HPS2: *AP3B1* 遺伝子の変異HPS3: *cocoa* 相同遺伝子の変異HPS4: *light ear* 相同遺伝子の変異HPS5: *ruby-eye-2* 相同遺伝子の変異HPS6: *ruby-eye* 相同遺伝子の変異HPS7: *DTNBPI* 遺伝子の変異HPS8: *BLOC1S3* 遺伝子の変異Chédiak-Higashi 症候群 (CHS): *LYST* 遺伝子の変異

Griscelli 症候群 (GS)

GS1: *MYO5A* 遺伝子の変異GS2: *RAB27A* 遺伝子の変異GS3: *MLPH* 遺伝子の変異

## C. 未分類

青色～灰色の虹彩と弱視, 白色～茶褐色の頭髪などの症状を呈する。

## (1-1) チロシナーゼ遺伝子関連型 (Tyrosinase gene-related OCA, OCA1)

チロシナーゼはメラノソーム内で合成されるメラニン色素合成反応で最も中心的な役割を担っている律速酵素である。そのチロシナーゼ遺伝子の変異により発症するタイプである<sup>2)</sup>。チロシナーゼ遺伝子は11番染色体の q14 の位置に存在し, 548個のアミノ酸よりなるチロシナーゼをコードしている。遺伝子変異により, チロシナーゼタンパク質がまったく合成されない, あるいは遺伝子変異部位によりまったく活性のないチロシナーゼが合成される場合, 全身のいかなる部位にも生涯を通じてメラニン合成がおこらない最重症型であるチロシナーゼ陰性型 (OCA1a 型) が発症する。皮膚はピンク色を示し, 白毛, 羞明, 視力障害を生じ, 眼振を伴う。幼少児期の場合, 蒙古斑を認めないのも特徴の一つである。なお従来分類に用いられてきた脱毛した毛球部を用いたドーパ反応試験では本タイプのみが陰性を示し, 診断的意義をなしている。

チロシナーゼ遺伝子変異の場所により, 数%の酵素活性を残し, わずかにメラニン合成が進行する場合, 成長とともに色素が出現し, 金髪あるいは黒褐色の髪

になる患者もいる。このタイプは黄色変異型 (OCA1b 型) と呼ばれる<sup>3)</sup>。臨床症状, つまりメラニン合成能は患者によってかなり差が見られ, 健常人に近い症例も見られる。なお, 軽度の色素沈着を伴う OCA 患者, つまり頭髪が黄色あるいは金色を呈する症例に対して, 臨床的所見により“黄色変異型”と誤って診断されることがあるが, 本 OCA1b 型はあくまでもチロシナーゼ遺伝子変異によって発症した OCA を示すものであり, 診断は遺伝子診断によってはじめてなされる。ちなみに, 頭髪が黄色あるいは金色を呈する症例は上記 OCA1a 型以外のすべてのタイプで認められ, 臨床症状ではサブタイプ分類は不可能である。

非常に特殊なタイプとして温度感受性型 (OCA1ts 型) がある<sup>4)</sup>。これまでにチロシナーゼ蛋白の422番目のアミノ酸のアルギニンがグルタミンに変わる変異を持った患者の報告例がある。この変異が起こることにより温度感受性を示す変異チロシナーゼ, つまり低温では正常の活性を持つが, 高温では活性が低下する酵素が合成される。そのために皮膚温が低い下腿, および上腕では正常のメラニン合成がおこり, 体表温度が35度以上の部位 (頭, 腋下など) ではメラニン合成が低下する。その結果として, 頭髪は白く, 四肢の毛は黒いといった臨床症状を示す。

(1-2) *P* 遺伝子関連型 (*P* gene-related OCA, OCA2)

*P* 遺伝子上の変異部位により多彩な臨床症状を示す。つまり, 患者によりその色素合成低下の程度がかなり異なり, OCA1a と同様にメラニン合成がまったく起こらず完全脱色素を示す症例がみられる一方, かなりのメラニン色素合成能を認め, 成長に伴って正常人とほぼ同様な程度まで色素沈着がみられる症例まで様々である。世界中では OCA2 型が最も頻度の高いタイプであり, 約50%を占める。特に黒人での頻度の高いタイプである。一方, 我々日本人では, OCA 患者の約8%を占める。

名前の由来は, 1992年, Gardner ら<sup>5)</sup>が色素異常症のモデルマウスである *pink-eyed dilution* (*p*) から本遺伝子をクローニングしたことから, *P* 遺伝子と呼ばれる。*P* 遺伝子は15番染色体の q11 に局在し, 838個のアミノ酸よりなり, 12個の膜貫通ドメインを持つメラノソームの膜タンパク質をコードしている。その機能については未知ではあるが, 正常ではメラノソーム内部が酸性になるのに対し, *P* 蛋白質欠損色素細胞のメラノソームでは pH が異常になることから, プロトンポンプとして機能している可能性が示唆されている。また一方で, ある種のトランスポーター・タンパク質であるとの報告もある。

## (1-3) チロシナーゼ関連蛋白 1 遺伝子型 (Tyrosinase-related protein 1 gene-related OCA, OCA3)

以前より、アフリカ黒人の中に Rufous 白皮症と呼ばれる白皮症が知られていたが、それがチロシナーゼ関連タンパク 1 (*TYRP1*) 遺伝子変異によって発症することが1997年 Manga ら<sup>6)</sup>により報告された。これまでの報告例としては、黒人を除けば世界的にもまだ極めて限られており、パキスタン人とドイツ人（白人）のみであり、日本人症例の報告はこれまでにない。推定ではあるが、*TYRP1* 遺伝子変異が日本人には存在しないわけではなく、その遺伝子変異によっておこるメラニン色素欠損が軽微であるため、我々黄色人では臨床症状から正常人との鑑別は難しく、その結果として、OCA とは認識されないのではないかと思われる。今後、OCA 症例のみならず、多数の健常日本人における *TYRP1* 遺伝子の変異スクリーニングがなされ、変異アレルの発見が待たれるところである。

*TYRP1* 遺伝子は9番染色体 p23 に局在し、その遺伝子産物はメラニン色素合成の中間産物である 5,6-ジヒドロキシインドール-2-カルボン酸の酸化酵素 (DHICA oxidase, 537個のアミノ酸よりなる) として、メラノサイト内のメラノソーム内でメラニン合成に直接関与していることが、マウスでは確かめられている。

(1-4) *SLC45A2* 遺伝子型（以前は *MATP* 遺伝子型, *SLC45A2*-related OCA, OCA4)

2001年に初めて、これまでにないまったく新しい原因遺伝子変異により発症する白皮症としてトルコ人1症例<sup>7)</sup>の報告がなされ、OCA4 型と名付けられた。その後、日本人、ドイツ人、韓国人、そして最近になり、アフリカ系人種での報告がなされた<sup>8)</sup>。臨床症状は OCA2 と同様に、遺伝子変異部位により完全脱色素斑を示す患者から、成長に伴ってかなりの色素合成を認める症例まで様々である。世界的には比較的稀なタイプであるが、我々日本人では4型は主要病型の1つであり、OCA 患者の約27%を占め、チロシナーゼ陽性型 OCA としては最も頻度の高いタイプである<sup>9)</sup>。

*SLC45A2* 遺伝子は、メラノーマ特異抗原、AIM1 (Antigen in Melanoma) として報告された遺伝子であり、530個のアミノ酸より構成される分子量は約 58 kDa のタンパク質をコードしている。本遺伝子産物は OCA2 型の原因遺伝子である *P* 遺伝子同様、12個の膜貫通ドメインを有するメラノソーム膜上に局在する膜タンパク質であり、機能はメラニン合成に関わるトランスポーターであろうと推定されている。Fukamachi ら<sup>10)</sup>はヒメダカ (*b*) のポジショナルクローニングを行い、*b* 遺伝子が本遺伝子の相同遺伝子であることを報告している。また、メダカ以外にも、馬、犬、マウスなどで本遺伝子異常を有するモデル動

物が報告されている。

ところで、人種間の皮膚の色調を決定している遺伝子については現在もまだ明らかになっていないが、1種類の“マスター遺伝子”が決めているわけではなく、複数の遺伝子によって決定されていると考えられている。*SLC45A2* 遺伝子は、そのいくつかの遺伝子の一つと考えられており、ヒトの皮膚色決定に関わっている重要な遺伝子の一つである<sup>11)</sup>。

(2) ヘルマンスキー・パドラック症候群 (Herman-sky-Pudlak syndrome ; HPS)

HPS は、OCA の他に出血傾向、セロイド様物質の組織沈着を伴う常染色体劣性遺伝性疾患である<sup>12)</sup>。これらの症状は、それぞれメラノソーム、血小板内の濃染顆粒、そしてライソソームの生合成障害に伴う機能異常によっておこる。これらの細胞内膜小器官は、いずれも lysosome-related organelle とよばれるグループに属し、細胞内膜輸送におけるトランス・ゴルジ・ネットワークからの物質輸送を介して生合成される。その共通の生合成経路に関わる分子をコードしている遺伝子の変異によって1つの遺伝子異常にもかかわらず、多彩な症状を示す。上記の非症候性 OCA の原因遺伝子産物がいずれもメラノソーム内でメラニン色素合成に直接関わっているのに対して、症候性 OCA の原因遺伝子は直接メラニン合成に関わっているわけではなく、細胞質にあってメラノソームの生合成に関わる膜輸送経路で機能しているタンパク質をコードしている。つまり、遺伝子の機能が明確に異なる。臨床症状として、メラニン色素合成に関しては、ほとんど色素合成を認めない患者から、成長とともに黒褐色を示す患者までさまざまであり、また出血傾向の程度に関しても症例ごとに異なる。これまでに8種類の原因遺伝子が報告されており<sup>13)</sup>、その8種類の遺伝子はさらに3種類のグループに分けられる。それぞれのグループごとに同様な臨床症状を示す<sup>12)</sup>。

HPS1 型は、本症の好発地域であるプエルトリコでの主病因遺伝子である。HPS1 には高率に合併する予後不良の疾患があり（間質性肺炎、肉芽腫性大腸炎など）、早期診断による予防対策が必要である。合併症として特に頻度が高い進行性の間質性肺炎は、多くの患者で予後を決める因子になっている。しかし、興味深いことにプエルトリコと並ぶもう一つの好発地域であるスイスアルプスの山村では、間質性肺炎の合併頻度が低いこととの報告もあり、間質性肺炎の合併頻度は変異遺伝子だけではなく、変異型がその頻度を決定しているのかもしれない。今後のこの2つの好発地域以外の症例および遺伝子変異型と間質性肺炎の合併頻度に関するデータの蓄積が待たれる。日本人 HPS1 型症例で間質性肺炎を合併した報告例はあるが、合併

頻度については不明である。日本人では白皮症を呈する症例の約10%が HPS であり、いずれも 1 型である<sup>14)</sup>。

HPS2 型は, adaptor protein complex-3 の  $\beta 3$  subunit 欠損症であり, 現在までにわずか数例が報告されているにすぎない。汎血球減少を伴う報告があるが, 症例数が少なく, HPS2 型に見られるすべての合併症が原因遺伝子変異によるものかどうかは現在のところ不明である。HPS3 型はプエルトリコで比較的多くみられ, その臨床症状, つまり OCA の程度も出血傾向の程度も, 典型的タイプである 1 型あるいは 4 型に比べて軽度である。HPS4 型は, 白人 HPS 患者の主病因遺伝子の一つとなっており<sup>15)</sup>, 臨床症状は HPS1 と同様で, 間質性肺炎も高率に併発すると言われている。日本人症例の報告は今のところない。HPS5, 6, 7, 8 型については, まだ報告数が少なく今後の症例の蓄積が待たれる。

### (3) チェディアック・東症候群 (Chédiak-Higashi syndrome; CHS)

白血球の機能異常による易感染性, 部分的白皮症, 白血球内の巨大顆粒, 色素細胞内の巨大メラノソームを特徴とする疾患である<sup>16)</sup>。日焼けを起こしやすく, 露出部は逆に色素沈着を示す。骨髄移植等の適切な治療がなされなければ, ほとんどの症例が小児のうちに呼吸器の再発性の細菌感染症で死亡する。原因遺伝子である CHS 遺伝子 (1q42.1-2) は, 細胞質に局在する 3,801 個のアミノ酸よりなる分子量 430 kDa の巨大分子をコードしており, その機能については, ライソソームの膜融合の調節に関与する<sup>14)</sup>と推定されているが, 詳細は不明である。

### (4) グリセリ症候群型 (Griscelli syndrome; GC)

臨床症状は CHS と同様であるが, CHS が白血球内の巨大顆粒や色素細胞内の巨大メラノソームを特徴とするのに対し, 本症はそれらを認めない<sup>12)</sup>。現在, 原因遺伝子により 3 型に分類されている。いずれもメラノソームがメラノサイト内の核周辺領域から細胞辺縁に輸送される際に必須の細胞内モーター分子をコードしている遺伝子異常によって発症する。1 型は筋力低下, 運動神経発達障害, 精神発達障害などの神経症状を合併する。日本人症例の報告はこれまでにない。

## 文 献

1. Suzuki T, Tomita Y: Recent advances in genetic analyses of oculocutaneous albinism types 2 and 4. *J Dermatol Sci*, 51: 1-9, 2008
2. Tomita Y, et al: Human oculocutaneous albinism caused by single base insertion in the tyrosinase gene. *Biochem Biophys Res Commun*, 164: 990-

- 996, 1989
3. King RA, et al: Non-random distribution of missense mutations within the human tyrosinase gene in type I (tyrosinase-related) oculocutaneous albinism. *Mol Biol Med*, 8: 19-29, 1991
4. King RA, et al: Temperature-sensitive tyrosinase associated with peripheral pigmentation in oculocutaneous albinism. *J Clin Invest*, 87: 1046-1053, 1991
5. Gardner JM, et al: The mouse pink-eyed dilution gene: association with human Prader-Willi and Angelman syndromes. *Science*, 257: 1121-1124, 1992
6. Manga P, et al: Rufous oculocutaneous albinism in southern African blacks is caused by mutations in the TYRP1 gene. *Am J Hum Genet*, 61: 1095-1101, 1997
7. Newton JM, et al: Mutations in the human orthologue of the mouse underwhite gene (uw) underlie a new form of oculocutaneous albinism, OCA4. *Am J Hum Genet*, 69: 981-988, 2001
8. Inagaki K, et al: Oculocutaneous albinism type 4 is one of the most common types of albinism in Japan. *Am J Hum Genet*, 74: 466-471, 2004
9. Konno T, et al: Oculocutaneous albinism type 4: a boy of Moroccan descent with a novel mutation. *Am J Med Genet A*, 149A: 1773-1776, 2009
10. Fukamachi S, et al: Mutations in the gene encoding B, a novel transporter protein, reduce melanin content in medaka. *Nat Genet*, 28: 381-385, 2001
11. Graf J, et al: A single nucleotide polymorphisms in the MATP gene are associated with normal human pigmentation variation. *Hum Mutat*, 25: 278-284, 2005
12. Tomita Y, Suzuki T: Genetics of pigmentary disorders. *Am J Med Genet*, 131C: 75-81, 2004
13. Morgan NV, et al: A germline mutation in BLOC1S3/reduced pigmentation causes a novel variant of Hermansky-Pudlak syndrome (HPS8). *Am J Hum Genet*, 78: 160-166, 2006
14. Ito S, et al: High frequency of Hermansky-Pudlak syndrome type 1 (HPS1) among Japanese albinism patients and functional analysis of HPS1 mutant protein. *J Invest Dermatol*, 125: 715-720, 2005
15. Suzuki T, et al: Hermansky-Pudlak syndrome is caused by mutations in HPS4, the human homolog of the mouse light-ear gene. *Nature Genet*, 30: 321-324, 2002

16. Nagle D, et al: Identification and mutation analysis of the complete gene for Chediak-Higashi syndrome. *Nature Genet*, 14: 307-311, 1996

## B. 先天性限局型：合併症あり

### (1) 結節性硬化症の白斑

結節性硬化症における白斑の頻度は報告者により異なり50~100%とさまざまである。その白斑はTSCの諸症状のうち、一番はじめにみられるサインとして重要である<sup>1)</sup>。Fitzpatrickは1968年にash leaf maculeという言葉をはじめて使った<sup>2)</sup>。Mountain ash treeの葉の形は一方が丸く、もう一方がとんがっていて、TSCの白斑に似ているという。日本の教科書には「木の葉様」白斑と記載されているが、どんな木の葉でもよい、というわけではなさそうである。この白斑は生まれたときから存在するものと考えられるが、肉眼でははっきりと認識できるのは、日本人では生後数ヶ月から2歳くらいである。白人では、6歳くらいにならないとわからないことが多いようである。白斑はいったん明らかになると、その大きさや形は変化しない。白斑は徐々にわかりにくくなっていき、成人になるとわからなくなってしまう。

白斑は体幹、四肢に好発し、顔面は比較的まれである。白斑の数もさまざまで、1個から多い場合は100個以上にまでなることがある。形としては、ash leaf patternが最も特徴的であるとされるが、0.5~2 cmまでのpolygonal pattern（多角形）なものもよく見られる。また1~3 mmくらいの小さなconfetti pattern（紙吹雪様）な白斑が下肢に見られることもある。白毛は18%に見られるとされ、白斑が頭皮にできた結果と考えられる。

### (2) 伊藤白斑-hypomelanosis of Ito

1952年に東北大学の伊藤実は、全身の両側性に生じた脱色素性母斑の症例に対して、その白斑のパターンが、色素失調症のnegative imageに近いことから、incontinentia pigmenti achromiansと呼んだ。このような症例では様々な神経発達異や奇形をしばしば合併することが知られ、また色素失調症とはまったく無関係であることから、次第にhypomelanosis of Itoと呼ばれるようになってきた。その後、hypomelanosis of Itoでは、さまざまな種類の染色体のモザイクが証明されており、現在ではhypomelanosis of Itoは、非常に雑多なる染色体モザイクの臨床症状の一つである、と考えられている。すなわち‘hypomelanosis of Ito’という疾患概念があるわけではなく、たとえばhypomelanosis of Itoの原因遺伝子を調べようとしても無駄である。例外的に13番染色体のトリソミー、あるいは転座型のトリソミーでは、特殊なタイプの白斑を生じることが知られている。Phylloid hypomelanosisと呼ばれ、

円形ないし卵円形の白斑、またはベゴニアの葉に似た白斑ができるという<sup>3)</sup>。Hypomelanosis of Itoのような皮疹ができるメカニズムとしての比較的新しい考えとして、染色体モザイク以外の原因が指摘されている。すなわち、ゲノムに数千も存在し、ゲノムを移動することのできるレトロトランスポゾンがメラニン合成に関わる遺伝子を非活性化することにより、Blaschko lineに添った白斑を生じる可能性である<sup>4)</sup>。最近ではhypomelanosis of Itoという言葉はあまりつかわれず、むしろpigmentary mosaicismという言葉に統一される傾向にある<sup>5)</sup>。

### (3) ワールデンブルグ症候群

ワールデンブルグ症候群は1951年にオランダの眼科医により初めて記載された疾患で、常染色体優性遺伝を示し、「まだら症」のような白斑と白毛、虹彩の色素異常(heterochromia)、内眼角乖離(dystopia canthorum)、感音性難聴を臨床的特徴であるとした。このような臨床的特徴はすべて神経堤(neural crest)の発達異常によるものである<sup>6)</sup>。ヒルシュスプルング病と神経管の異常とともに、ワールデンブルグ症候群によくみられる合併症である。このようにワールデンブルグ症候群は、神経堤由来のメラノサイトのみならずの発達異常をしめす「まだら症」と比較して、さらに多くの細胞系列の発達異常により生じたneural crest syndrome(神経堤症候群)であるといえる。

ワールデンブルグ症候群はこれまでに臨床症状から4つの型に分類されてきている。上でのべた症状をみたく古典的なタイプをWS1型とし、dystopia canthorumを欠くものをWS2型とした。筋肉骨格系の異常を伴うものはWS3型、ヒルシュスプルング病を合併するものをWS4型と分類する。WS1とWS2は常染色体優性遺伝、WS3は常染色体劣性遺伝、WS4は、原因遺伝子によって常染色体優性と常染色体劣性遺伝がある。しかしこれらそれぞれのタイプの原因遺伝子が解明されるにつれて、この4型の分類はさらにそれぞれの原因遺伝子により、将来的には再分類が必要である。PAX3遺伝子はWS1の原因遺伝子であると同時にWS3の原因遺伝子でもある<sup>7)</sup>。WS2の原因遺伝子は5つあることが証明されている。そのうち、3つについては遺伝子が同定されている。MITF(WS2A)とSLUG/SNAI2(WS2D)、さらにSOX10(WS2E)である<sup>8)</sup>。あとの2つは遺伝子座が染色体1p21-p13.3(WS2B)、もう一つが染色体8q23(WS2C)にあることがわかっているが、まだ遺伝子は同定されていない。WS4は少なくとも3種類の遺伝子EDN3, EDNRB, SOX10が原因であることがわかっている。

ワールデンブルグ症候群にはさまざまな臨床症状としての表現型の違いがあり、これまでにワールデンブ

ルグ症候群とは無関係に見える病名として報告されてきている疾患群がある。

#### ①PCWH

peripheral demyelinating neuropathy, central demyelination leukodystrophy, Waardenburg syndrome, Hirschsprung disease の略であり, WS4 の重症型で神経症状を合併する。SOX10 遺伝子のエクソン5のナンセンス変異で生じる。

#### ②Craniofacial-deafness-hand syndrome

低い鼻による平坦な顔面, 手が尺側に偏移していることから, このような病名で呼ばれることとなった。PAX3 遺伝子の変異が証明されている<sup>7)</sup>。PAX3 遺伝子の機能喪失性変異は WS1/WS3/craniofacial-deafness-hand syndrome をきたす。一方, 後天性に機能獲得性変異を起こすと, rhabdomyosarcoma になることが知られており, この遺伝子は筋肉骨格系の発達にも関与している。

#### ③Albinism-deafness syndrome

まだら症のような白斑と感音性難聴, heterochromia を特徴とする。Xq26.3-q27.1 にマップされているが, 遺伝子はまだ同定されていない。

### C. 先天性限局型・合併症なし

#### (1) まだら症

まだら症は, 限局性白皮症ともよばれる, 先天性の常染色体優性遺伝性疾患である。前額髪際(white forelock), 前額に菱形もしくは三角形の白斑, 胸腹部・四肢に左右対称性の白斑を生じる。白斑内には色素細胞はほとんど存在しないか, まったく存在しない。KIT 遺伝子の変異により発症する<sup>9)</sup>。発症率は2万~10万に1人とされる。

KIT 遺伝子がコードする c-kit は胎生期に神経堤から生じた色素芽細胞の背側から腹側への遊走をつかさどる。KIT 遺伝子変異が生じると, 遊走が障害され, 色素細胞が到達できなかった腹側に限局性に白斑が生じると考えられる。c-kit は1回膜貫通型タンパク質で, 2量体で受容体として作用する。リガンドは stem cell factor (SCF) であり, 結合することで細胞内へシグナルを伝達する。c-kit は細胞外にリガンド結合部位, 細胞内にチロシンキナーゼ部位を有する。細胞外のリガンド結合部位にフレームシフト変異が生じると, 変異アレルは細胞膜に結合できる c-kit が合成できないため, 膜蛋白として発現する c-kit は正常型が半量となる。活性は50%となり, 軽症型となる。細胞外のリガンド結合部位にミスセンス変異が生じると, SCF との結合性とシグナル伝達効率が問題となる。過去に同定された3症例のうち, 2症例は軽症, 1症例は重症であった。一方, 細胞内のチロシンキナーゼ部位にミスセンス変異が生じると, 変異アレ

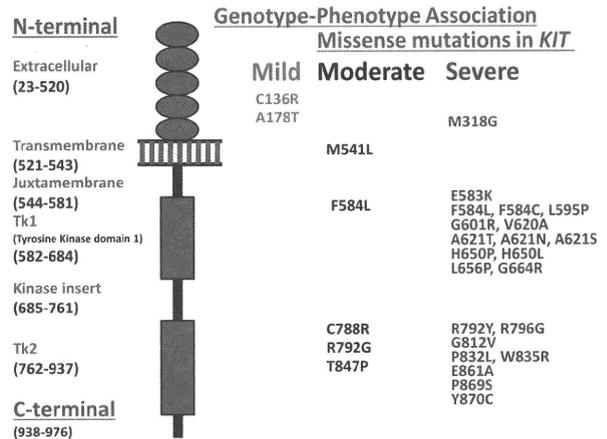


図4. KIT ミスセンス変異における遺伝子型と表現型の相関性

できるため, 正常型 c-kit による2量体が形成される確率は25%となり, 重症型となる。すなわち, 一般的には遺伝子変異型と表現型に一定の相関性が観察される<sup>10-12)</sup> (図4)。

まだら症の白斑部には色素細胞がないか, ほとんどないため, ステロイド外用療法や紫外線療法は無効である。一方で, 色素細胞を含有する表皮移植や培養表皮移植が試みられてきている<sup>13)</sup>。白斑部以外の色素細胞はメラニンを合成していることから, 自己細胞由来の表皮移植や培養表皮移植は有用な治療法と考えられる。

#### 今後の課題

1) 自己表皮の植皮術および自己表皮由来培養細胞の植皮術は有効性が期待されている。まだら症患者における植皮術の詳細な検討が必要であろう。

2) 近年, 赤茶色頭髪と非常に大きな白斑部をとともなう日本人症例<sup>14)</sup>, 白斑が成長とともに縮小する日本人家系<sup>15)</sup>, 拡大する家系<sup>16)</sup>, KIT 遺伝子変異を有し, 表現型の異なる家系(未発表データ)などが見つかってきている。赤茶色頭髪を呈する患者はチロシンキナーゼドメイン内の新規ミスセンス変異と, 赤毛の原因遺伝子である MC1R 遺伝子の既知機能低下型多型を有していた。MC1R 遺伝子の機能低下型多型だけでは日本人は赤毛にならないことから, MC1R 遺伝子は KIT 遺伝子と相互作用を有すること, さらに MC1R 遺伝子は KIT 遺伝子の修飾遺伝子(modifier gene)であることが示唆された。今後, 通常の変異型と表現型の相関性(genotype-phenotype relationship)とは異なる症例において, 臨床症状に影響を及ぼす修飾遺伝子群の解明が待たれる。

#### (2) 脱色素性母斑

1884年に Lesser によって初めて報告された先天性の不完全脱色素斑である<sup>17)</sup>。Coupe は臨床的特徴と

して、(i) 出生時もしくは生後間もなく生じる、(ii) 生涯、分布や形態が変動しない、(iii) 病変部皮膚表面の構造と知覚は正常である、(iv) 色素沈着をともなう境界を認めない、白斑としている<sup>18)</sup>。脱色素性母斑は、(i) 孤立性の白斑、(ii) 皮膚線状に沿った白斑、(iii) らせん状やしま状に分布する白斑、に分類されてきた<sup>19)</sup>。孤立性の白斑は、環状もしくは不整形で、鋸歯状辺縁を示し、全身のうちごくわずかな範囲に存在する。皮膚線状に沿った白斑は、片側性の帯状もしくはしま状白斑で、ブロック状外形もしくはブラシュコ線に沿って分布する。らせん状やしま状に分布する白斑は pigmentary mosaicism と同じ臨床病変の可能性が高い<sup>20,21)</sup>。発症部位は、体幹や四肢に多く、頭部や顔面にも生じる。脱色素性母斑では、色素細胞数は正常とほぼ変わらないか、減少している<sup>6,7)</sup>。色素細胞内でのメラノソーム数は減少している<sup>6,7)</sup>。表皮角化細胞内で凝集したメラノソームが観察される<sup>22,23)</sup>。

#### 今後の課題

現在のところ、有効な治療法はない。ときに試みられてきた PUVA 療法や表皮移植はあまり効果がないようである。カバーメイクアップ商品の使用により、病変部を被覆している程度である。適切な治療法の開発が期待される。

#### 文献（ 8. B, C ）

1. Gold AP, Freeman JM: The earliest sign of tuberous sclerosis. *Pediatrics*, 35: 1003-1005, 1965
2. Fitzpatrick TB, Szabo G, Hori Y, Simone AA, Reed WB, Greenberg MH: White leaf-shaped macules: earliest visible sign of tuberous sclerosis. *Arch Dermatol*, 98: 1-6, 1968
3. Happle R: Phylloid hypomelanosis is closely related to mosaic trisomy 13. *Eur J Dermatol*, 10: 511-512, 2000
4. Happle R: Transposable elements and the lines of Blaschko: a new perspective. *Dermatology*, 204: 4-7, 2002
5. Taibjee SM, Bennett DC, Moss C: Abnormal pigmentation in hypomelanosis of Ito and pigmentary mosaicism: the role of pigmentary genes. *Br J Dermatol*, 151: 269-282, 2004
6. Waardenburg PJ: A new syndrome combining developmental anomalies of the eyelids, eyebrows and nose root with pigmentary defects of the iris and head hair and with congenital deafness. *Am J Hum Genet*, 3: 195-253, 1951
7. Tassabehji M, Read AP, Newton VE, Patton P, Gruss R, Harris R, Strachan T: Mutations in the *PAX3* gene causing Waardenburg syndrome type 1 and type 2. *Nature Genet*, 3: 26-30, 1993
8. Tassabehji M, Newton VE, Read AP: Waardenburg syndrome type 2 caused by mutations in the human microphthalmia (*MITF*) gene. *Nature Genet*, 8: 251-255, 1994
9. Giebel LB, Spritz RA: Mutation of the *KIT* (mast/stem cell growth factor receptor) protooncogene in human piebaldism. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 88: 8696-8699, 1991
10. Spritz RA, Giebel LB, Holmes SA: Dominant negative and loss of function mutations of the *c-kit* (mast/stem cell growth factor receptor) protooncogene in human piebaldism. *Am J Hum Genet*, 50: 261-269, 1992
11. Murakami T, Fukai K, Oiso N, Hosomi N, Kato A, Garganta C, Barnicoat A, Poppelaars F, Aquaron R, Paller AS, Ishii M: New *KIT* mutations in patients with piebaldism. *J Dermatol Sci*, 35: 29-33, 2004
12. Murakami T, Hosomi N, Oiso N, Giovannucci-Uzielli ML, Aquaron R, Mizoguchi M, Kato A, Ishii M, Bitner-Glindzicz M, Barnicoat A, Wilson L, Tsukamoto K, Ueda H, Mancini AJ, Suzuki T, Riley J, Miertus J, Camargo M, Santoro-Zea A, Atkin J, Fukai K: Analysis of *KIT*, *SCF* and initial screening of *SLUG* in patients with piebaldism. *J Invest Dermatol*, 124: 670-672, 2005
13. Bondanza S, Bellini M, Roversi G, Raskovic D, Maurelli R, Paionni E, Paterna P, Dellambra E, Larizza L, Guerra L: Piebald trait: implication of *kit* mutation on in vitro melanocyte survival and on the clinical application of cultured epidermal autografts. *J Invest Dermatol*, 127: 676-686, 2007
14. 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 colour associated with a novel mutation p. P832L in the *KIT* gene and a homozygous variant p.I120T in the *MC1R* gene. *Br J Dermatol*, 161: 468-469, 2009
15. Matsunaga H, Tanioka M, Utani A, Miyachi Y: Familial case of piebaldism with regression of white forelock. *Clin Exp Dermatol*, 33: 511-512, 2008
16. Richards KA, Fukai K, Oiso N, Paller AS: A novel *KIT* mutation results in piebaldism with progressive depigmentation. *J Am Acad Dermatol*, 44: 288-292, 2001
17. Lesser E: In: Ziemssen HV, Auspitz H, Babes V,