

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⁵⁾。

（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し、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疹に対して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¹⁾。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、Griselli 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

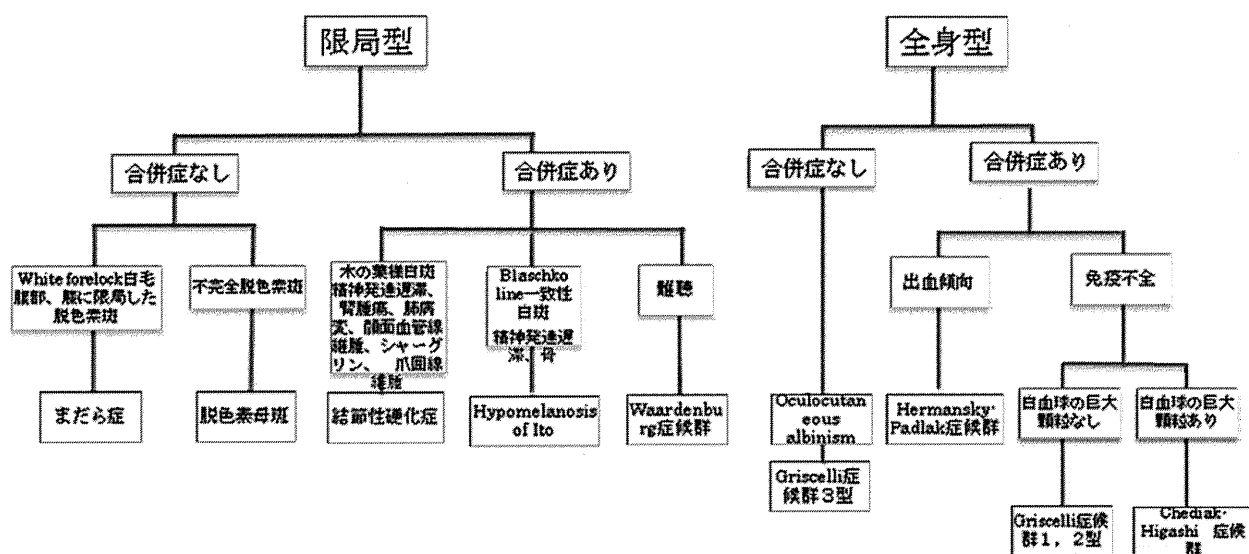
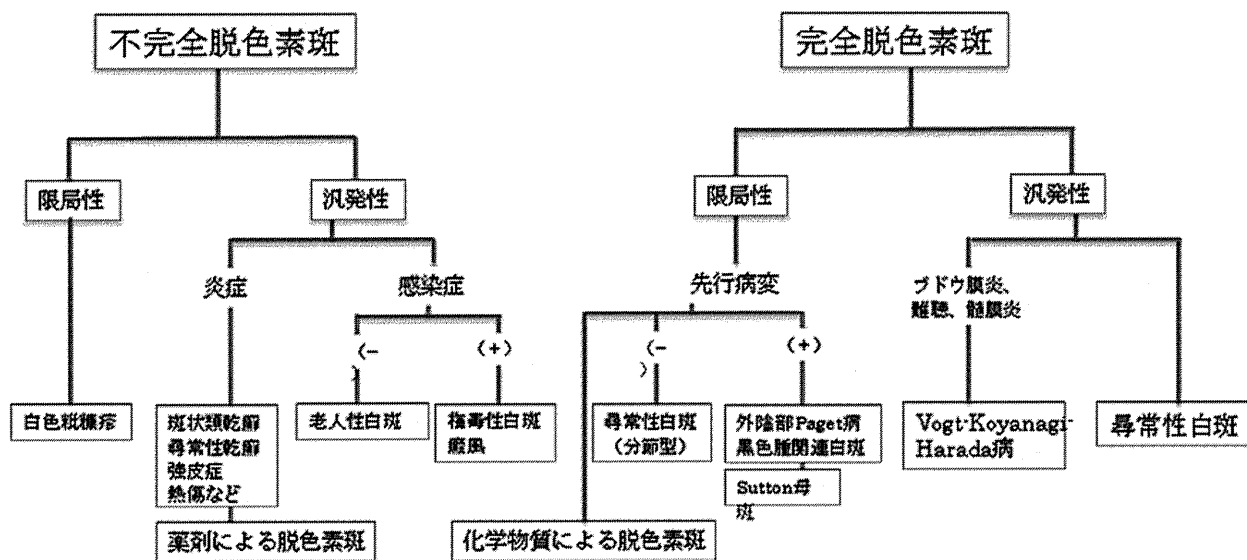


図1. 先天性白斑・白皮症の病型分類



*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

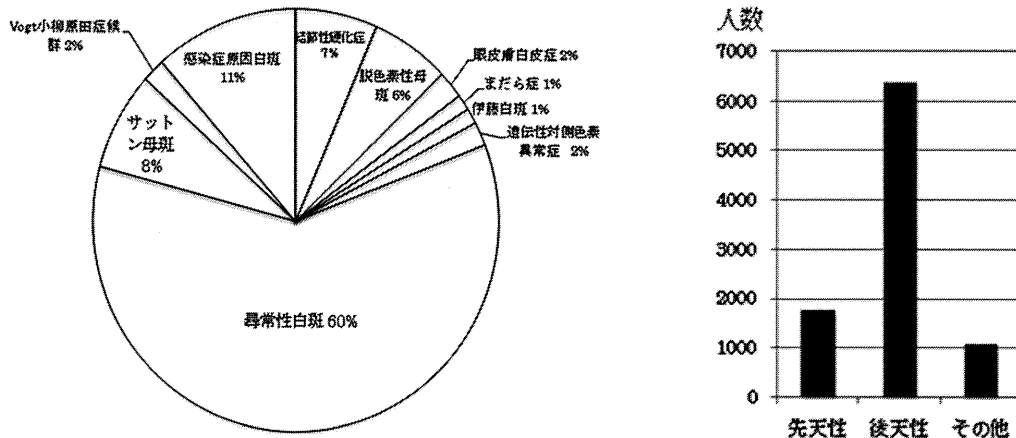


図3. 本邦における白斑・白皮症患者数 (2009年)
全国262施設 新患数 912,000 年

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¹⁾。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⁶⁾。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¹⁾、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: <i>P</i> 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: <i>SLC45A2</i> (<i>MATP</i>) 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: <i>pale ear</i> 相同遺伝子の変異
HPS2: <i>AP3B1</i> 遺伝子の変異
HPS3: <i>cocoa</i> 相同遺伝子の変異
HPS4: <i>light ear</i> 相同遺伝子の変異
HPS5: <i>ruby-eye-2</i> 相同遺伝子の変異
HPS6: <i>ruby-eye</i> 相同遺伝子の変異
HPS7: <i>DTNBP1</i> 遺伝子の変異
HPS8: <i>BLOC1S3</i> 遺伝子の変異
Chédiak-Higashi 症候群 (CHS): <i>LYST</i> 遺伝子の変異
Griselli 症候群 (GS)
GS1: <i>MYO5A</i> 遺伝子の変異
GS2: <i>RAB27A</i> 遺伝子の変異
GS3: <i>MLPH</i> 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²⁾。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³⁾。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⁴⁾。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⁵⁾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 (*TYRP 1*) 遺伝子変異によって発症することが1997年 Manga ら⁶⁾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 *TYRP 1* 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⁷⁾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⁸⁾。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⁹⁾。

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¹⁰⁾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

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”が決められ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¹¹⁾。

(2) ヘルマンスキー・パドラック症候群 (Hermansky-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¹²⁾。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¹³⁾、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¹²⁾。

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¹⁴⁾。

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¹⁵⁾、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¹⁶⁾。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¹⁴⁾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¹²⁾。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 polymorphism 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¹⁾。Fitzpatrick は1968年に ash leaf macule という言葉をはじめて使った²⁾。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常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、またはペゴニアの葉に似た白斑ができるという³⁾。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⁴⁾。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⁵⁾。

(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⁶⁾。ヒルシュスプルング病と神経管の異常はともに、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とす古典的なタイプを 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⁷⁾。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⁸⁾。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⁷⁾。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。前額髪際の白毛巢 (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⁹⁾。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

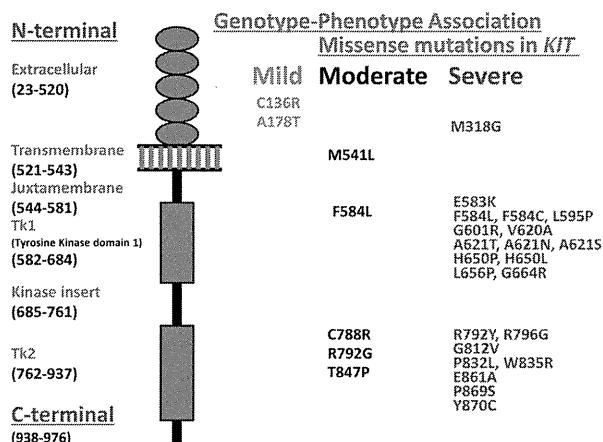


図4. KIT ミスセンス変異における遺伝子型と表現型の相関性

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^{10~12)} (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¹³⁾。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, 赤茶色頭髮と非常に大きな白斑部をともなう日本人症例¹⁴⁾, 白斑が成長とともに縮小する日本人家系¹⁵⁾, 拡大する家系¹⁶⁾, 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。赤茶色頭髮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, 通常の遺伝子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¹⁷⁾。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) 色素沈着をとまなう境界を認めない、白斑としている¹⁸⁾。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¹⁹⁾。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ユ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^{20,21)}。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^{6,7)}。色素細胞内でのメラノソーム数は減少している^{6,7)}。表皮角化細胞内で凝集したメラノソームが観察される^{22,23)}。

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,

- Geber E, edn: *Handbuch der Hautkrankheiten*, p. 183, 1883
18. Coupe RL: Unilateral systematized achromic naevus. *Dermatologica*, 134: 19-35, 1976
 19. Bologna JL, Pawelek JM: Biology of hypopigmentation. *J Am Acad Dermatol*, 19: 217-255, 1988
 20. Taijeb 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
 21. Oiso N, Kawara S, Inui H, Kawada A: Pigmentary mosaicism with hyperpigmented streaks on the palmoplantar lesion associated with balanced X; autosome translocations t (X; 9) (p11.21; q34.1). *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 23: 359-361, 2009
 22. Lee HS, Chun YS, Hann SK: Nevus depigmentosus: clinical features nevus depigmentosus histopathologic characteristics in 67 patients. *J Am Acad Dermatol*, 40: 21-26, 1999
 23. Xu AE, Huang B, Li YW, Wang P, Shen H: Clinical, histopathological and ultrastructural characteristics of naevus depigmentosus. *Clin Exp Dermatol*, 33: 400-404, 2008

9. 先天性色素異常症の合併症の診断と治療の検討

A. 先天性眼皮膚白皮症の眼病変について

先天性白斑で眼病変を有する疾患には、眼皮膚白皮症 (oculocutaneous albinism, OCA), OCA と全身症状をともなう症候性の Hermansky-Pudlak syndrome (HPS), Chediak-Higashi syndrome (CHS), Griscelli syndrome (GS) がある^{1,2)}。それぞれ、原因遺伝子により、OCA は Ia 型, Ib 型, II ~ IV 型, HPS は I ~ VIII 型, GS は I ~ III 型に分類される。OCAII 遺伝子多型は ocular albinism 発症の原因遺伝子にもなりうる³⁾。眼病変の重症度は、虹彩, 脈絡膜でのメラニン合成量に相関する。

最重症型は OCAIa 型である。OCAIa 型はチロシナーゼ完全欠損型である。メラニンを合成できないため、虹彩, 脈絡膜にメラニン色素が存在しない。そのため、眼球に光を照射すると眼底の血管まで透過されて、赤くみえる。虹彩は薄い青灰色で、羞明, 眼振が著明である。眼底は淡紅色である。適切な紫外線対策を実施しなければ、網膜の障害により弱視となりうる。そのほかの疾患は不完全ながらもメラニンが合成される。メラニンの合成量に比例して OCAIa 型よりは症状が軽度となる。しかしながら、羞明, 眼振を認め、適切な生活指導がなされなければ、眼症状が進行しうる。視力障害予防のために、乳幼児期から眼科医

による定期的な診察と生活指導が重要である。

今後の課題

眼病変に対する根本療法はない。OCA 患者は屋外活動に支障をきたすので、さらなる原因究明と治療法の開発が期待される。

附) 健常人の虹彩の色調について

OCA 遺伝子群の機能低下型多型の組み合わせが、虹彩の色調を規定することが分かってきた^{4,5)}。虹彩の色調を規定する遺伝子として、TYR (OCA1 の原因遺伝子), TYRP1 (OCA3 の原因遺伝子), DTC, HERC2 (OCA2 の原因遺伝子), SLC45A2 (OCA4 の原因遺伝子), ASIP, SILV, MYO5A (GS1 の原因遺伝子), IRF4, SLC44A が示されている¹⁾。このうち、TYR, HERC2, SLC45A2 でアミノ酸多型との相関が示された¹⁾。日本人では OCA2 と HERC2 の遺伝子多型との相関が明らかとなった²⁾。

今後の課題

これらの遺伝子は皮膚スキントップとの相関性も明らかとなるであろう。欧米人では皮膚スキントップと光発がんの関連性が解明されている。日本人特有の OCA 群の機能低下型多型が存在することから、日本人においても OCA 群の多型と光発がんに関連性があるかどうか、検討が必要である。

B. 先天性白斑に伴った骨病変について

一般的に、先天性白斑に骨病変はともなわない。しかし、例外的に PAX3 遺伝子異常によるワールデンブルグ症候群 3 型と craniofacial-deafness-hand syndrome では骨の異常を伴う。ワールデンブルグ症候群 3 型では、四肢の形成異常, 指の屈曲拘縮, 合指症, 小頭症, 眼裂縮小, 足趾の末節骨の低形成を伴うことが知られている^{6,7)}。

また、craniofacial-deafness-hand syndrome では、平らな顔面, 鼻の低形成を認め、レントゲン上では小さな上顎骨, 鼻骨の低形成あるいは無形性, 手の尺骨偏位が認められる⁸⁾。

逆に、先天性の限局性白斑に難聴と骨の病変を見たときには、ワールデンブルグ症候群 3 型を考えるべきである。

今後の課題

同じ PAX3 遺伝子の変異でありながら骨病変を伴ったワールデンブルグ症候群 3 型と伴わない 1 型を生じる。しかしながら、変異の場所とそのタイプ (genotype) と骨病変の有無 (phenotype) には関連はみられない⁹⁾。何らかの骨の発達にかかわるバックグラウンドとなる遺伝子の関与が考えられている。どのような遺伝子の多型または変異がワールデンブルグ症候群 3 型 (または craniofacial-deafness-hand syndrome) の骨病変に関わっているのか、は今後の課題である。

C. 先天性白斑に伴った精神・運動発達遅滞について

先天性白斑に精神・運動発達遅滞，神経病変を伴うのは，結節性硬化症（TSC），伊藤白斑（IH），グリセリ症候群（1型），ワールデンブルグ症候群（WS）である。このうちグリセリ症候群は極めて希な疾患であり，WSは先天性感音性難聴をその特徴とする。神経症状として，精神運動発達遅滞，てんかん発作および自閉症を主症状とするのはTSC，IH^{10,11)}である。てんかん発作の重症度と精神発達遅滞の程度には相関関係が認められ，これら精神運動発達遅滞，てんかん発作および自閉症はお互いに関係し合う場合も多い。TSCとIHの鑑別はその皮疹の性状，少し年齢が長ずれば，脳腫瘍，腎病変，肺病変など他の合併奇形の有無より容易に判断できる^{10,11)}。

D. 先天性白斑に伴ったてんかんに対する治療

結節性硬化症や伊藤白斑のてんかんに対する治療法は通常のてんかんに対する治療に準ずる。日本で現在承認されている経口の抗てんかん薬は17種類ある。小児てんかん包括的治療ガイドラインによれば，部分発作には carbamazepine か valproic acid。全般発作には valproic acid が第一選択とされる。小児欠神てんかんには ethosuximide が勧められ，いずれも単独使用が原則。一方，成人てんかんにおける薬物治療ガイドラインによれば，部分てんかん発作には carbamazepine が第一選択 phenytoin, zonisamide が第2選択薬剤とされている。全般てんかんの諸発作に対しては valproic acid が第1選択で，発作型によって，ethosuximide, clonazepam, phenobarbitalのいずれかを第2選択とするのが推奨されている。結節性硬化症に認められる West 症候群などの難治性小児てんかんでは ACTH や ACTH/副腎ステロイド vitamin B6 (pyridoxin) 大量経口療法，免疫グロブリン大量療法などが有効とされている。上記薬剤に対して抵抗性であるてんかんに対して Vigabatrin (GABA トランスアミナーゼ抑制剤) が極めて有効なことがあるが本邦では未承認である。これらの薬剤に抵抗性のてんかんに対しては外科手術法が施行される。外科手術法は，脳波，脳磁図，PET，SPECT，MRI などの技術の進歩により，局所性器質性脳病変の検出率が向上し，有効な医療方法の1つとなってきている。

E. 先天性白斑に伴った自閉症について

自閉症のなかには，自閉障害，アスペルガー障害，特定不能の広汎発達障害が含まれ，最近はこれらをまとめて自閉症スペクトラムととらえることが多い。自閉症障害では，1) 社会的相互関係の障害，2) コミュニケーションの障害，3) 反復性，儀式的異常行動，固執性の3症状がみとめられ，この3徴候の少なくとも1つが3歳以前に出現しその後3徴候が典型的に

なっていく。自閉症の合併症として，30%程にてんかんが認められる。

自閉症の治療としては，広義の教育的治療と医学的治療がある。

薬物療法としては risperidone, ziprasidone, atypical antipsychotic medication, その他 TEACCH プログラム，太田の認知発達療法等種々の発達行動プログラムなどが施行されている。最近はサービドッグやロボットを用いた治療法なども試みられている。

F. 遺伝カウンセリング

白皮症の診療では遺伝カウンセリングを行うことが望ましい。遺伝カウンセリングでは，1) 病態の説明，2) 現在と将来の考えられる問題点，3) 挙児を希望している場合は次子罹患率の説明，4) 診断に必要な検査の説明，5) 可能な治療法とその限界を説明し，6) 病気をもちながらも充実した人生をすごせるように支援する。

また，遺伝子検査を行う場合は，検査の前に遺伝子検査の意味を十分に説明する。遺伝子検査は従来の臨床検査と異なり，結果は生涯変化しない。また，検査を受けた本人だけでなく，家族や血族の遺伝情報も明らかになる。以上の説明の他，検査中であっても希望すれば検査を途中で中止できること，検査を受けることで得られる利益と不利益，検査を受けなかったときに予想される不利益と利益，個人情報保護されること，などを説明する。さらに，結果を公表してよいかどうかを質問し，その答えを文書に記録する。検体の保管と廃棄，費用，問い合わせの連絡先についても明確にする。

文献（パート9）

1. Spritz RA, Chiang PW, Oiso N, Alkhateeb A: Human and mouse disorders of pigmentation. *Curr Opin Genet Dev*, 13: 284-289, 2003
2. Suzuki T, Tomita Y: Recent advances in genetic analyses of oculocutaneous albinism types 2 and 4. *J Dermatol Sci*, 51: 1-9, 2008
3. Fukui K, Holmes SA, Lucchese NJ, Siu VM, Weleber RG, Schnur RE, Spritz RA: Autosomal recessive ocular albinism associated with a functionally significant tyrosinase gene polymorphism. *Nat Genet*, 9: 92-95, 1995
4. Sturm RA, Larsson M: Genetics of human iris colour and patterns. *Pigment Cell Melanoma Res*, 22: 544-562, 2009
5. Iida R, Ueki M, Takeshita H, Fujihara J, Nakajima T, Kominato Y, Nagao M, Yasuda T: Genotyping of five single nucleotide polymorphisms in the OCA2 and

- HERC2 genes associated with blue-brown eye color in the Japanese population. *Cell Biochem Funct*, 27: 323-327, 2009
6. Goodman RM, Lewithal I, Solomon A, Klein D: Upper limb involvement in the Klein-Waardenburg syndrome. *Am J Med Genet*, 11: 425-433, 1982
 7. Goodman RM, Yahav Y, Frand M, Barzilay Z, Nissan E, Hertz M: A new white forelock (poliosis) syndrome with multiple congenital malformations in two sibs. *Clin Genet*, 17: 437-442, 1980
 8. Sommer A, Bartholomew DW: Craniofacial-deafness-hand syndrome revisited. *Am J Med Genet*, 123A: 91-94, 2003
 9. Tassabehji M, et al. The mutation spectrum of Waardenburg syndrome. *Hum Mol Genet*, 4: 2131-2137, 1995
 10. Pascual-Castroviejo I, Roche C, Martinez-Bernejó A, et al: Hypomelanosis of Ito: a study of 76 infantile cases. *Brain Dev*, 20: 36-43, 1998
 11. Assogba K, Ferlazzo E, Striano P, et al: Heterogeneous seizure manifestations in Hypomelanosis of Ito: report of four new cases and review of the literature. *Neurol Sci DOI*, 10: 1007, 2009

10. 後天性色素異常症先の臨床症状と診断

A. 完全脱色素斑

1) 尋常性白斑

後天性脱色素斑の代表が尋常性白斑であり、人種差はあるものの全人口の約0.5~1%が罹患しているといわれる後天性難治性脱色素疾患である^{1,2)}。臨床的に表3に示すように神経支配領域と関係なく生じる非分節型と皮膚分節に沿った病変がみられる分節型があり、それぞれに病因が唱えられている。本症には明らかな遺伝形式は存在しないにもかかわらず、20~30%の尋常性白斑患者で家系内発症がみられることより、以前より遺伝的な関与が示唆されている³⁻⁵⁾。汎発型には甲状腺に対する抗サイログロブリン抗体や抗ペロ

キシダーゼ抗体が出現すること、悪性貧血・I型糖尿病の合併、抗核抗体陽性症例が多くみられ、この疾患が広義の自己免疫疾患であることの根拠となっている。最近 Spritz らのグループは、これらの合併が染色体17p13における一塩基多型に起因し、その候補遺伝子の一つが自然免疫に重要とされる NALP1 遺伝子であると報告している⁶⁾。また、液性免疫の関与として抗メラノサイト抗体が大多数の患者で同定され、この抗体がチロシナーゼ、TRP1、2を認識し、補体依存性もしくは抗体依存性細胞障害(CDCCまたはADCC)を介してメラノサイトを破壊することが分かった^{7,8)}。細胞性免疫の関与としては、末梢血中にHLA-class I抗原であるHLA-A*0201(日本人の約20%)に拘束されたCD8⁺T細胞が同定されること⁹⁾、実際の白斑皮膚にCD4⁺およびCD8⁺エフェクターT細胞の浸潤がみられることなどからも自己免疫の要素をもった疾患と考えられている。自己免疫説以外に、色素細胞はNOや酸化ストレスであるH₂O₂に対して非常に敏感であり、病変部ではこれらが増加する一方¹⁰⁾、カタラーゼ・ユビキノール・ビタミンEといった抗酸化物質の低下が確認されており¹¹⁾、これら局所の細胞環境も発症に寄与している可能性がある。分節型については、病変部に一致して発汗異常をみとめることやストレスで悪化することより自律神経バランスの破綻が一因と言われている¹⁰⁾。また、皮膚の神経終末から分泌されるニューロペプチドのメラノサイトに対する影響が検討されており、中でもニューロペプチドYの発現が病変部での神経終末で上昇しており、病態形成への関与が示唆されるが詳細な解析はなされていない^{12,13)}。

2) Vogt. 小柳・原田氏病

汎発性脱色素斑にブドウ膜炎・髄膜炎・難聴を三徴として合併するVogt-Koyanagi-原田病がある。これはメラノサイトを含む髄膜・内耳・皮膚・毛根などへの免疫反応がその原因と言われている。最近、患者末梢血よりgp100を認識してRANTESやIFNを産生するTh1細胞が同定されており、その発症に重要視され

表3. 先天性色素異常症の診断可能な施設(2010年7月現在)

疾患名	依頼可能施設(担当者)	備考
眼皮膚白皮症	山形大学皮膚科(鈴木)	
Hermansky-Pudlak 症候群	山形大学皮膚科(鈴木)	ただし、一部のサブタイプのみ
Griselli 症候群	山形大学皮膚科(鈴木)	ただし、一部のサブタイプのみ
Waardenburg 症候群	山形大学皮膚科(鈴木)	ただし、一部のサブタイプのみ
まだら症	近畿大学皮膚科(大磯)	
結節性硬化症	大阪大学皮膚科(金田)	
Hypomelanosis of Ito	染色体モザイクは一般染色体検査で診断可能	
Chediak-Higashi 症候群	日本国内では依頼先なし	

表4. 尋常性白斑の分類

-
1. 非分節型 (non segmental vitiligo; NSV)
神経支配領域と関係なく生じる。古賀 A 型に相当。
粘膜型 (mucosal), 四肢顔面型 (acrofacial), 汎発型 (generalized), 全身型 (universal) が含まれる。限局型 (focal) の一部はこちらに含まれることもある。
 2. 分節型 (segmental vitiligo; SV)
神経支配領域に一致して片側性に生じる。古賀 B 型に相当。
分節が複数になることもある。限局型 (focal) と一部の粘膜型が含まれる。
 3. 分類不能型 (unclassified vitiligo)
-

ている¹⁴⁾。

3) サットン現象・サットン母斑

悪性黒色腫や色素性母斑に随伴して脱色素斑が生じることがしばしばみられ、これらもメラニン関連蛋白に対する自己免疫反応と言える。それぞれサットン現象、サットン母斑とよばれる。悪性黒色腫ではこの現象が見られる場合予後不良とする説もある。

B. 不完全脱色素斑

1) 感染症

日常診療に於いて時折遭遇する後天性脱色素性疾患として、感染症に伴う白斑が挙げられる。細菌・ウイルス・真菌それぞれに白斑を伴うことがある。真菌では *Malassezia furfur* の表在性感染である癬風が代表疾患で、脂漏部位に好発する。これはメラノサイトの数は正常であるが、角化細胞へのメラノソームの輸送が傷害され白斑を生じるとの報告や¹⁵⁾、*Pityrosporum* 菌が皮脂中の不飽和脂肪酸より C9/C11 ジカルボン酸を合成しチロジナーゼの活性を阻害すると報告がある¹⁶⁾。次に *Treponema pallidum* による感染である梅毒の第 2 期疹の一つとして、米粒大-爪甲大の境界不明瞭な不完全脱色素斑がみられることがあり、この色素脱失は色素産生能の低下が原因と言われている¹⁷⁾。その他、Hansen 病や HIV 感染患者に於いても白斑が生じることがある。

2) 白色秕糠疹

単純性秕糠疹ともよばれる。小児乾燥性湿疹、アトピー性皮膚炎などに多く見られる。時に体部白癬などとの鑑別が必要になる。

3) 老人性白斑

老化によるメラノサイトの減少が考えられている。

文献 (パート10)

1. Lerner AB: On the etiology of vitiligo and grey hair. *Am J Med*, 51: 141-147, 1971
2. Howitz J, Brodthagen H, Schwartz M, Thomsen K: Prevalence of vitiligo. Epidemiological survey on the

- Isle of Bornholm, Denmark. *Arch Dermatol*, 113: 47-52, 1977
3. Venneker GT, de Waal LP, Westerhof W, D'Amaro J, Schreuder GM, Asghar SS: HLA associations in vitiligo patients in the Dutch population. *Dis Markers*, 11: 187-190, 1993
4. Majumder PP, Nordlund JJ, Nath SK: Pattern of familial aggregation of vitiligo. *Arch Dermatol*, 129: 994-998, 1993
5. Ando I, Chi HI, Nakagawa H, Otsuka F: Difference in clinical features and HLA antigens between familial and non-familial vitiligo of non-segmental type. *Br J Dermatol*, 129: 408-410, 1993
6. Jin Y, Mailloux CM, Gowan K, Riccardi SL, LaBerge G, Bennett DC, Fain PR, Spritz RA: NALP1 in vitiligo-associated multiple autoimmune disease. *N Engl J Med*, 356: 1216-1225, 2007
7. Cui J, Harning R, Henn M, Bystryk JC: Identification of pigment cell antigens defined by vitiligo antibodies. *J Invest Dermatol*, 98: 162-165, 1992
8. Norris DA, Horikawa T, Morelli JG: Melanocyte destruction and repopulation in vitiligo. *Pigment Cell Res*, 7: 193-203, 1994
9. Lang KS, Caroli CC, Muhm A, Wernet D, Moris A, Schitteck B, Knauss-Scherwitz E, Stevanovic S, Rammensee HG, Garbe C: HLA-A2 restricted, melanocyte-specific CD8 (+) T lymphocytes detected in vitiligo patients are related to disease activity and are predominantly directed against MelanA/MART1. *J Invest Dermatol*, 116: 891-897, 2001
10. Schallreuter KU, Wood JM, Ziegler I, Lemke KR, Pitterkow MR, Lindsey NJ, Gutlich M: Defective tetrahydropterin and catecholamine biosynthesis in the depigmentation disorder vitiligo. *Biochim Biophys Acta*, 1226: 181-192, 1994
11. Passi S, Granditti M, Maggio F, Stancato A, De Luca C: Epidermal oxidative stress in vitiligo. *Pigment Cell Res*, 11: 81-85, 1998
12. Al'Abadie MS, Senior HJ, Bleehen SS, Gawkrödger DJ: Neuropeptide and neuronal marker studies in vitiligo. *Br J Dermatol*, 131: 160-165, 1994
13. Lazarova R, Hristakieva T, Lazarov N, Shani J: Vitiligo-related neuropeptides in nerve fibers of the skin. *Arch Physiol Biochem*, 108: 262-267, 2000
14. Sugita S, Takase H, Taguchi C, Imai Y, Kamoi K, Kawaguchi T, Sugamoto Y, Futagami Y, Itoh K, Mochizuki M: Ocular infiltrating CD4⁺ T cells from patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease recog-

nize human melanocyte antigens. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 47: 2547-2554, 2000

15. Charles CR, Sire DJ, Johnson BL, Beidler JG. Hypopigmentation in tinea versicolor: a histochemical and electron microscopic study. *Int J Dermatol*, 12: 48-58, 1973
16. Nazzaro-Porro M, Passi S: Identification of tyrosinase inhibitors in cultures of *Pityrosporum*. *J Invest Dermatol*, 71: 205-208, 1978
17. Sanchez MR: Syphilis. *Dermatology in general medicine*. New York: McGraw-Hill, 2551-2581, 1999

11. 白斑・白皮症の治療法

A. 疫学調査による本邦での治療の実態

今回得られたアンケート結果では図5に示すように副腎皮質ステロイド外用がほぼ100%に近い施設で使用されている。そのほか、近年注目されている活性型ビタミンD3外用薬が90%、タクロリムス軟膏が70%程度使用されている。外用剤による尋常性白斑の治療法として、これまでのステロイドに加えて活性型ビタミンD3外用療法の有効性が唱えられてきており、保険適応はないものの、そのインパクトによる増加と考えられる。またPUVA、ブロードバンドUVB、最近ではナローバンドUVB、エキシマライト/レーザーな

どの紫外線療法についても高いエビデンスをもった治療法として我が国においても汎用されつつある。これらの治療法を組み合わせた報告はこの10年間で多数報告されている。カモフラージュは90%近い施設で行われているが、今後も重症例には使用されていくものと考えられる。欧米では最重症患者への適応とされる正常部皮膚の脱色法は本邦ではその施行数は少ない。

B. 評価, 重症度判定, 治療効果判定

治療効果を客観的に評価するには、共通に用いられる個々の白斑の評価, 重症度判定, 治療効果判定法が必要であることは言うまでもない。しかしながら、現段階では広く用いられているものがない。そこで、本ガイドラインでは試みの案として下記の定量法を取り、その問題点も表記した。

1) 白斑の評価法

Vitiligo Area Scoring Index (VASI) を採用した。これにより広さと脱色素斑の程度が表現できる。

(Hamzavi I, Jain H, McLean D, Shapiro J, Zeng H, Lui H: *Arch Dermatol*, 140: 677-683, 2004 より引用)

$$VASI = \sum_{\text{All Body Sites}} [\text{Hand Units}] \times [\text{Residual Depigmentation}]$$

注*) Hand Unit は1%に相当する。

Residual Depigmentation (脱色素の程度) は、次の6段階とする (図6)。

100% : depigmentation, no pigment is present

90% : specks of pigment are present

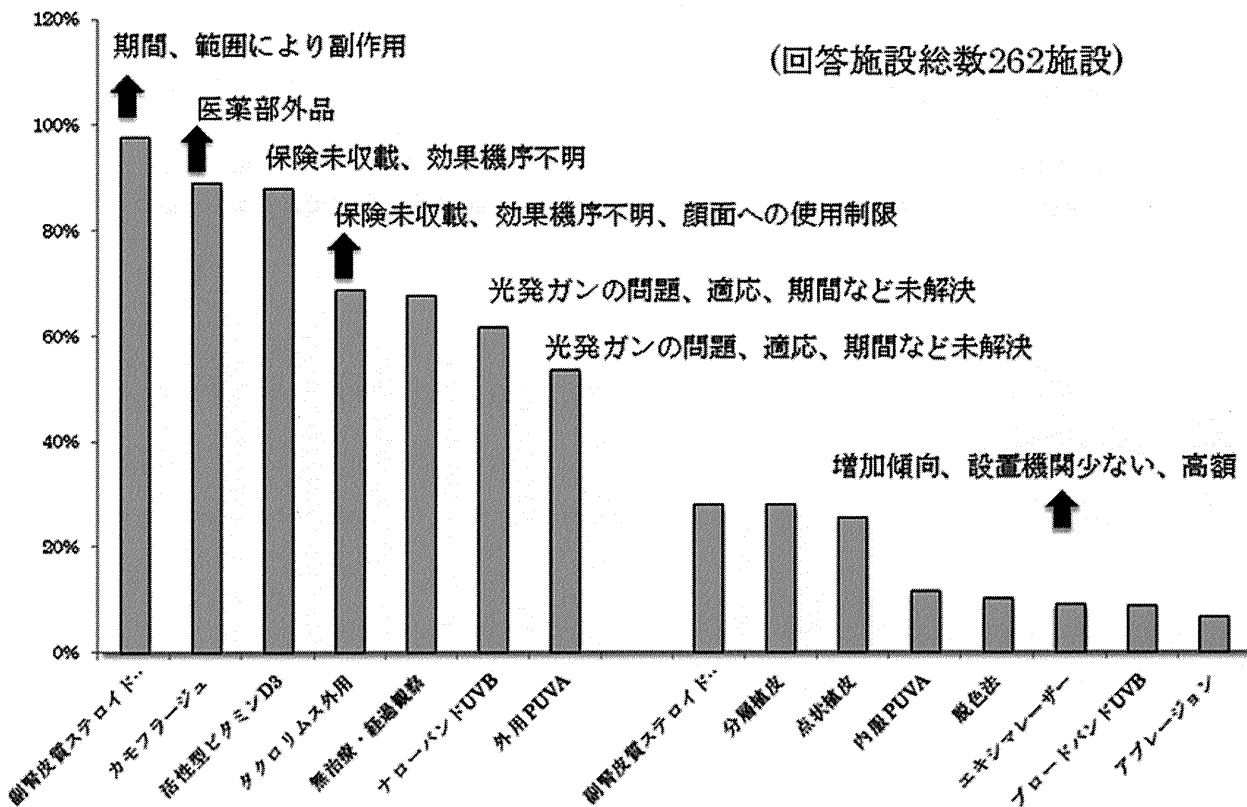


図5. 我が国での治療の現状

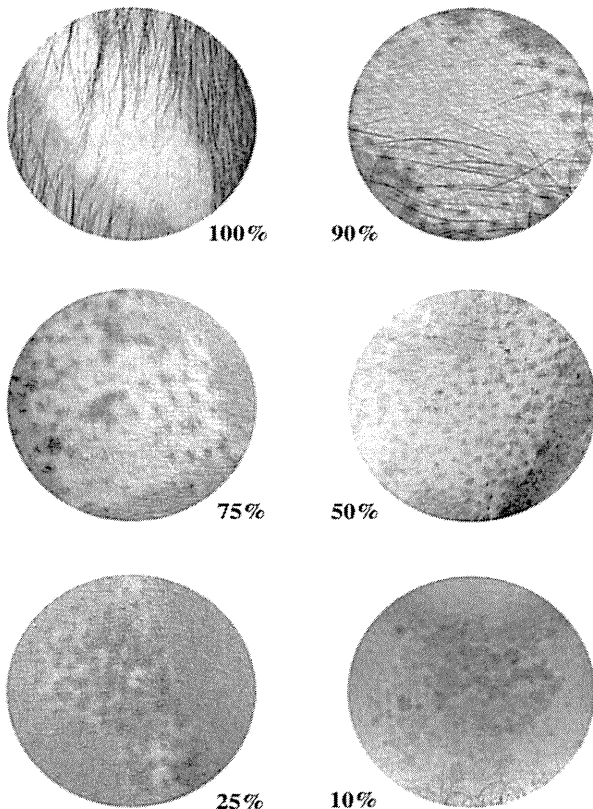


図 6. 白斑の評価法 (VASI)

75% : the depigmented area exceeds the pigmented area

50% : the depigmented and pigmented areas are equal

25% : the pigmented area exceeds the depigmented area

10% : only specks of depigmentation

頭部，体幹，上肢，下肢の部位ごとに評価する。

参考 (Hamzavi I, Jain H, McLean D, Shapiro J, Zeng H, Lui H: *Arch Dermatol*, 140: 677-683, 2004 より引用)

今後の検討と問題点

2) 白斑の重症度

日本皮膚科学会アトピー性皮膚炎の重症度評価を参考に下記を作成（日本皮膚科学会，アトピー性皮膚炎診療ガイドラインより引用）

軽 症：白斑が体表面積の10%未満にみられる。

中等症：白斑が体表面積の10%以上，30%未満にみられる。

重 症：白斑が体表面積の30%以上にみられる。

ただし，QOL が著しく障害されている場合（とくに顔面など）は，白斑面積に関わらず重症と診断する。QOL の評価は DLQI を推奨。

今後の検討と問題点

簡便であるが，国際的に承認されるかどうかは不明。また，治療効果の判定に使用しにくい。

3) 白斑の進行度と治療効果判定

1 の VASI スコアの変動で下記のように区分けする。

VASI スコア ~ -50 著しく増悪・無効

VASI スコア $-50 \sim -25$ 増悪・無効

VASI スコア $-25 \sim -10$ やや増悪・無効

VASI スコア $-10 \sim 0$ わずかに増悪・無効

VASI スコア $0 \sim +10$ わずかに改善・わずかに

有効

（もしくは）

VASI スコア $-10 \sim +10$ 著変なし・無効

VASI スコア $+10 \sim +25$ やや改善・やや有効

VASI スコア $+25 \sim +50$ 改善・有効

VASI スコア $+50 \sim$ 著しく改善・著効

再評価の時期は3，6ヶ月程度が望ましい。

今後の検討と問題点

やや煩雑であり日常診療には用いにくい。

ただし国際的な評価は受けやすく，治療効果の判定にも使用できる。

C. クリニカルクエスチョン

1) ステロイド外用薬

Clinical Question 1: 尋常性白斑にステロイド外用薬は有効か

推奨文: 尋常性白斑の治療にステロイド外用は有効である。
推奨度: A

ステロイド外用療法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。今回得られたアンケート結果でも図4に示すように副腎皮質ステロイド外用がほぼ100%に近い施設で使用されている。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2, 3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とされている¹⁾。12歳以下では、クラス4, 1日1回, 4ヶ月を目安に外用させる, また12歳以上では、クラス2か3の外用を4~6ヶ月外用させることが推奨されている。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。外用開始2ヶ月間までに効果が見られないときには他の治療法に変更したほうが良い。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ことが知られており、他の治療(ナローバンドUVBなどの光線治療)が第一選択とされている²⁾。

以上より限局性の尋常性白斑に関する推奨度はA, 汎発型の尋常性白斑に関してはBとした。

文献 (CQ1)

1. Njoo MD, Spuls PI, Bos JD, Westerhof W, Bossuyt PM: Nonsurgical repigmentation therapies in vitiligo. Meta-analysis of the literature. *Arch Dermatol*, 134: 1532-1540, 1998 (エビデンスレベル I)
2. Clayton RA: A double-blind trial of 0.5% clobetasol propionate in the treatment of vitiligo. *Br J Dermatol*, 96: 71-77, 1977 (エビデンスレベル II)

2) 活性型ビタミン D3 外用薬

Clinical Question 2: 尋常性白斑に活性型ビタミン D3 は有効か

推奨文: 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。
推奨度: C1~C2

活性型ビタミン D3 外用薬の白斑への保険適応ないが、本邦では90%近くの施設で使用されている。海外

の報告の増加により、活性型ビタミン D3 外用療法の有効性が唱えられてきており、そのインパクトによる増加と考えられる¹⁻³⁾。

エビデンスとしては、カルシポトリオールについて最も多くの論文があるが、その効果に矛盾した結論が得られており、その有効性に関してははっきりと判断できない。その理由としては紫外線の併用効果の出やすい露光部と非露光部の差が考えられている。タカルシトール、マキサカルシトールは有効性が報告されているが、エビデンスレベルは低い。本邦においてはカルシポトリオールの適応上の注意点として「顔面には使用しないこと」とある。以上のデータと、尋常性白斑に対する有効な治療法に限りがあること、ビタミン D3 外用薬は重篤な副作用を有しないことを考え合わせると、尋常性白斑に対してビタミン D3 外用薬を単独で使用するもののエビデンスは乏しく推奨度は C2, PUVA やナローバンド UVB 療法と併用することは行うことを考慮しても良いが、根拠に乏しい: つまり推奨度 C1 となる。文献3はランダム化比較試験であり活性型ビタミン D3 併用群でより良好な結果が得られたとしているが、症例数が少なく、後に否定する論文が報告されていることより C1 とした。

文献 (CQ2)

1. Arca E, Taştan HB, Erbil AH, Sezer E, Koç E, Kurumlu Z: Narrow-band ultraviolet B as monotherapy and in combination with topical calcipotriol in the treatment of vitiligo. *J Dermatol*, 33: 338-343, 2006 (エビデンスレベル III)
2. Kumaran MS, Kaur I, Kumar B: Effect of topical calcipotriol, betamethasone dipropionate and their combination in the treatment of localized vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 20: 269-273, 2006 (エビデンスレベル III)
3. Ermis O, Alpsoy E, Cetin L, Yilmaz E: Is the efficacy of psoralen plus ultraviolet A therapy for vitiligo enhanced by concurrent topical calcipotriol? A placebo-controlled double-blind study. *Br J Dermatol*, 145: 472-475, 2001 (エビデンスレベル II)

3) タクロリムス軟膏

Clinical Question 3: 尋常性白斑にタクロリムス軟膏は有効か

推奨文: 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。
推奨度: B

タクロリムス軟膏は本邦では70%程度使用されてい

る。ビタミン D3 外用療法同様2000年代に入り、尋常性白斑に対するタクロリムス局所投与の有効性を報告した海外の論文が多数みられる。外用頻度に関しては、同一患者で1日1、2回もしくは外用しない病変を設けた比較試験において、1日2回が優れているとしている¹⁾。さらに、このタクロリムス外用の単独効果は密封法を行うことにより増強する、とプラセボ群を比較した前向き研究で結論付けている²⁾。タクロリムス自身の効果は推奨度 B といえる。タクロリムスと紫外線療法の併用についても、海外にて1つ以上のランダム化比較試験で検討されており、併用の治療効果が高い可能性はある。しかし、いずれの報告でも長期観察したものはなく、特に紫外線併用による発がん状況や白斑の再発についても十分に検討した報告が待たれる。

文献 (CQ3)

1. Radakovic S, Breier-Maly J, Konschitzky R, et al: Response of vitiligo to once- vs. twice-daily topical tacrolimus: a controlled prospective, randomized, observer-blinded trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 23(8): 951-953, 2009 (エビデンスレベル II)
2. Hartmann A, Brocker EB, Hamm H: Occlusive treatment enhances efficacy of tacrolimus 0.1% ointment in adult patients with vitiligo: results of a placebo controlled 12-month prospective study. *Acta Derm Venereol*, 88(5): 474-479, 2008 (エビデンスレベル III)

4) PUVA 療法

Clinical Question 4: 尋常性白斑に PUVA 療法は有効か?

推奨文: 尋常性白斑に PUVA 療法は有効である。
推奨度: B

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ていた。1996年、アメリカ合衆国皮膚科学会 (AAD) 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¹⁾。以降、尋常性白斑治療の一つとして、PUVA 療法が広く承認された。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、多少の見解の相違をみている。2002年、Kwok YK らは、97人の尋常性白斑患者の後ろ向き臨床検証を行い、8人で完全な色素化、59人で中等度の色素化をみたことから、PUVA 療法の有効性を評価した²⁾。しかし、治療後1年の経過で57人が再発（脱色素化）した結果を踏まえ、再発については、治療前に充分、患者に説明する必要性を指摘した。日本では、尋常性白斑

に PUVA 療法を用いることが一般化し、尋常性白斑は PUVA 療法の適応疾患に含まれている。以上より、尋常性白斑に PUVA 療法は有効で、推奨度 B とした。

最近、尋常性白斑への紫外線療法に関する臨床研究では、その効果や再発率、副作用の点からナローバンド UVB 療法が PUVA 療法より有意に優れているとした報告が多い。ナローバンド UVB 療法が PUVA 療法に変わりつつある、といえる。また、こういった紫外線治療では、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危険性が常にいわれている。そのため、照射量や回数の制限については、別途紫外線療法に関わるガイドラインの策定が必要である。

文献 (CQ4)

1. Drake LA, Dinehart SM, Farmer ER, et al: Guidelines of care for vitiligo. *J Am Acad Dermatol*, 35: 620-626, 1996 (エビデンスレベル VI)
2. Kwok YK, Anstey AV, Hawk JL: Psoralen photochemotherapy (PUVA) is only moderately effective in widespread vitiligo: a 10-year retrospective study. *Clin Exp Dermatol*, 27: 104-110, 2002 (エビデンスレベル III)

5) ナローバンド UVB 照射療法

Clinical Question 5: 尋常性白斑にナローバンド UVB 療法は有効か?

推奨文: 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。
推奨度: B

ナローバンド UVB は、 311 ± 2 nm の波長をもつ UVB 紫外線光源であり、1980年代からおもにヨーロッパからおもに尋常性乾癬の治療として使用されるようになった。尋常性白斑へ応用は1990年代から報告されるようになり¹⁻³⁾、今まで報告されているうち4報が RCT デザインされたものである。Hamzavi らは22症例の尋常性白斑を対象に、週3回、6ヶ月の期間、照射を施行した。体幹と四肢を左右に分けて一方がナローバンド UVB 照射をし、もう一方は無治療とする controlled study を行った。結果、ナローバンド UVB 照射側で著明に色素再生がみられた ($p < 0.001$)。しかし体の部位によってその有効率は異なり、腕、体幹、下肢に比較して手足での効果は低かった⁴⁾ (エビデンスレベル III)。非分節型尋常性白斑56例を用いたランダム化2重盲検比較研究で、色素再生率は内服 PUVA 治療群に比べ、ナローバンド UVB が有意に優れていた ($p < 0.001$) (エビデンスレベル I)

(Yones, et al: *Arch Dermatol*, 143: 578-584, 2007)。また、彼らはナローバンド UVB 治療群においては、内服 PUVA に較べて色素再生後の白斑周囲部との色バランスが良いとした。エビデンスレベルは低い281例を用いた報告ではあるが、ナローバンド UVB 治療群は、外用 PUVA と比較してより効果的かつソラレンによる局所刺激もないため、忍容性の高い治療法であると報告された¹⁾。

2008年の英国での尋常性白斑治療ガイドラインでは、照射回数の上限に対するエビデンスは無いが、PUVA 療法から推定して、スキントイプ I～III の患者にはナローバンド UVB 照射は上限200回まで、スキントイプ IV～VI の患者には医師と患者の同意の上、それ以上の回数が可能であるとしている⁵⁾。

年齢については、4～16歳の小児に2回/週、最大1年間のナローバンド UVB 療法を行った文献²⁾があり、その期間においては特に副作用を認めず、治療効果が QOL の改善につながったとしている。無効例については上限を6ヶ月、奏効例に対しては、1年以降は白斑罹患部位の範囲に照射を限定すべきであると提言している。また、日常生活で紫外線暴露を受けやすい小児においては、強い日光曝露を避けたり日焼け止めを塗布することを勧めている。本邦においては、年齢制限によるエビデンスはない。したがって、特に小児においては効果と共に後述する発がん性の問題も含めた副作用についてインフォームド・コンセントを得たうえで、施行することが望ましい。

発がん性の問題についてであるが、人間での発がんは紫外線照射後数十年を経て発生してくるので、現時点ではヒトでの Evidence level の高いデータはない。動物実験でいくつかのデータが出されているが⁶⁾、照射方法、用いたマウスの系統により結果にばらつきがある。最近の報告では、最少紅斑量 (minimal erythema dose, MED) を基準として照射した場合、ナローバンド UVB の方が、ブロードバンド UVB よりも早期に皮膚癌が生じるとする報告が多い。しかし、一方で、ヒトでの臨床試験において皮疹が改善するのに必要な照射回数は、ナローバンド UVB の方が、ブロードバンド UVB よりも少なく済むことが指摘されている⁷⁾。使用回数の上限を1年の期間にするものや、200回照射が上限を推奨する報告がある⁵⁾が、いまだ根拠となるエビデンスは乏しい。紫外線は薬剤と異なり日常曝露されているものであるため、個々の日光曝露歴、光老化に伴う皮膚所見の有無に十分注意しながら、皮膚科専門医が有用性と副作用のバランスを考え、施行することが望まれる。今後、照射量や回数の制限については、別途紫外線療法に関わるガイドラインの策定が必要である。

脱色素斑部 (1~2 cm²)で測定
100, 200, and 300 mJ/cm² of NB-UV-B でMED測定

MEDの70%から開始(半身照射)

以後10%ずつ増量する
臨床的な色素再生が確認出来るまで。



3回/週 6ヶ月まで

あるいは

60回照射

注) 3日連続照射はさける。

図7. ナローバンド UVB の照射方法 (例)

照射量を遵守するという前提で、成人の尋常性白斑に対するナローバンド UVB 療法は良質なエビデンスレベルIIIの報告が数多くあることより、推奨度Bとする。

文献 (CQ5)

1. Westerhof W, Nieuweboer-Krobotova L: Treatment of vitiligo with UV-B radiation vs topical psoralen plus UV-A. *Arch Dermatol*, 133: 1525-1528, 1997 (エビデンスレベルIII)
2. Njoo MD, Bos JD, Westerhof W: Treatment of generalized vitiligo in children with narrow-band (TL-01) UVB radiation therapy. *J Am Acad Dermatol*, 42: 245-253, 2000 (エビデンスレベルIII)
3. Lubomira S, Jane JK, Henry WL: Narrow-band ultraviolet B is a useful and well-tolerated treatment for vitiligo. *J Am Acad Dermatol*, 44: 999-1003, 2001 (エビデンスレベルIV)
4. Hamzavi I, Shapiro J: Parametric modeling of narrow band UV-B phototherapy for vitiligo using a novel quantitative tool. *Arch Dermatol*, 140: 677-683, 2004 (エビデンスレベルIII)
5. Gawkrödger DJ, Ormerod AD, Shaw L, et al: Guideline for the diagnosis and management of vitiligo. *Br J Dermatol*, 159: 1051-1076, 2008
6. Kunisada M, Kumimoto H, Ishizaki K, Sakumi K, Nakabeppu Y, Nishigori C: Narrow-band UVB induces more carcinogenic skin tumors than broad-band UVB through the formation of cyclobutane pyrimidine dimer. *J Invest Dermatol*, 127: 2865-2871, 2007
7. Young AR: Carcinogenicity of UVB phototherapy

assessed. *Lancet*, 345: 1431-1432, 1995

6) エキシマレーザー/ライト照射療法

Clinical Question 6: 成人の尋常性白斑に 308 nm エキシマレーザー/ライト治療は有効か？

推奨文: 308 nm 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疹に対して 308 nm エキシマレーザー/ライト治療を行ってもよい。
推奨度: C1

臨床効果のまとめ: 欧米の左右比較試験および観察研究によると 308 nm エキシマレーザー/ライト治療により75%以上の色素新生は照射部位の15~50%に認められる¹⁾。照射部位により効果は異なり、顔面、頸部、体幹は四肢よりも治療に反応しやすい。臨床試験における照射頻度は週に1~3回、照射期間は4~60週間であった。ただし、効果は治療頻度でなく、累積回数であるとする報告もある²⁾。

副作用: 短期的な副作用は、通常照射部の紅斑を認めるのみであり、まれに水疱形成を生じると報告されている。長期的な副作用については今後の追跡調査が必要であり、現時点では不明である。

ナローバンド UVB との比較: ナローバンド UVB との比較試験³⁾においては、ナローバンド UVB 群で75%以上の色素新生が6%であったのに対して、308 nm エキシマレーザー/ライト治療器群では37.5%に認めた。また、ナローバンド UVB 治療に反応しなかった頸部顔面の白斑においてその16.6%が 308 nm エキシマレーザー/ライト治療により75%以上の色素新生を認めたとする報告⁴⁾がある。

機器の特徴: 308 nm エキシマレーザー/ライト治療器は、308 nm の短波長の紫外線を病変部位のみに照射できるため正常部位への影響を回避できるが、一方で、広範囲の照射は困難である。

制限: 試験ごとに使用された照射機器や照射プロトコルが異なるため、各試験を統合して評価することが困難である。各試験の参加者は100名以下（ほとんどは30名以下）であり小規模である。また、厳密なRCT はなされていない。さらに、本邦におけるエキシマレーザーの尋常性白斑に対する評価を大規模に行った論文はなく、日本人における効果や副作用については未確定である⁵⁾。

以上より、308 nm 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疹に対してレーザー治療を行ってもよい (C1)。

文献 (CQ6)

1. Nicolaidou E, Antoniou C, Stratigos A, Katsambas A:

Narrowband ultraviolet B phototherapy and 308 nm excimer laser in the treatment of vitiligo. *J Am Acad Dermatol*, 60: 470-477, 2008 (エビデンスレベル III)

2. Xiang L: Optimal frequency of treatment with the 308 nm excimer laser for vitiligo on the face and neck. *Photomed Laser Surg*, 25(5): 418-427, 2007 (エビデンスレベル III)

3. Cassacci M, Thomas P, Pacifico A, Bonneville A, Paro Vidolin A, Leone G: Comparison between 308 nm monochromatic excimer light and narrowband UVB phototherapy (311-313 nm) in the treatment of vitiligo—a multicentre controlled study—. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 21(7): 956-963, 2007 (エビデンスレベル III)

4. Sassi F, Cazzaniga S, Tessari G, Chatenoud L, Rseghetti A, Marchesi L, Girolomoni G, Naldi L: Randomized controlled trial comparing the effectiveness of 308 nm excimer laser alone or in combination with topical hydrocortisone 17-butyrate cream in the treatment of vitiligo of the face and neck. *Br J Dermatol*, 159: 1186-1191, 2008 (エビデンスレベル II)

5. 桑原京介: エキシマレーザーによる尋常性白斑の治療経験 (第4報) エキシマレーザーセンター開設後の受診患者背景と治療効果の解析. 皮膚科の臨床, 50: 503-508, 2008 (エビデンスレベル IV)

7) 尋常性白斑にステロイド内服は有効か？

Clinical Question 7: 尋常性白斑にステロイド内服治療は有効か？

推奨文: 進行性の尋常性白斑に対して行ってもよい。
推奨度: C1

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 (0.3 mg/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ル) では、70%に色素再生をみた報告がある¹⁾。また、ステロイドパルス点滴治療 (methylprednisolone 8 mg/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²⁾。

文献 (CQ7)

1. Kim SM, et al: The efficacy of low-dose oral corticosteroids in the treatment of vitiligo patients. *Int J Dermatol*, 38: 546-550, 1999 (エビデンスレベル)

ルIV)

- Seiter S, et al: Use of high-dose methylprednisolone pulse therapy in patients with progressive and stable vitiligo. *Int J Dermatol*, 39: 624-627, 2000 (エビデンスレベルIV)

8) 免疫抑制剤内服

Clinical Question 8: 免疫抑制剤内服は尋常性白斑に有効か?

Taieb A の総説 (N Engl J Med, 360: 160-169, 2009) に記載が見られるが現時点では十分な文献がなく, 評価は困難と考えられ, 今後の報告が期待される。

9) 植皮・外科手術

Clinical Question 9: 植皮は尋常性白斑に有効か?

推奨文: 尋常性白斑に対する外科的治療は1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。

推奨度: A~C1

尋常性白斑に対する治療としての植皮は1960年代から登場し1980年代から多く報告され, 先進医療を取り入れ改良されつつある。主な5つの外科的治療として, (A) 分層植皮術, (B) 表皮移植術, (C) ミニグラフト, (D) 培養技術を用いないメラノサイト懸濁液注入法, (E) 培養技術を用いたメラノサイト含有表皮移植術/懸濁液注入法がある。症例報告が3例未満などの論文は除外し最終的に39文献に示された1,035症例の尋常性白斑患者に対して, 1998年にNjooらは植皮の有用性について調査した¹⁾。(A) では87% (201/232症例) で, (B) では87% (301/347症例) で, (C) では68% (175/258症例) で色素回復を認めた。当時(D) および(E) に関する記載は少なく除外した。

2008年にGawkrodgerらは11文献をさらに追加検討し, エビデンスレベルII以上/推奨度Aにて次の4項目を推奨している²⁾。[1] 外科的治療は過去1年以内に病勢が進行せずケブネル現象を示さない症例に対して, 整容上問題となる部位に限り行われるべきである。[2] 外科的治療では(A) が最も推奨される。[3] (C) は敷石状 (cobblestone) や水玉状 (polka-dot) 外観を呈することがあり, 推奨されない。[4] レーザーにて白斑部を除去した後に施行する(E) はNBUVBあるいはPUVAとの併用でより効果が認められるが, 限られた施設でのみ可能である。

[1] に関して異論はないであろう。1~2年は病勢が落ち着いていることと記載されているものも多い。ケブネル現象に関しては(B) の採皮部位で特に問題となる。但し, 上記 [2]~[4] には異論も多いと思われる。[2] に関しては(A) の中でも超極薄の真皮を含むものが対象であり, 皮膚潰瘍などに用いる従来の

厚さの分層植皮では採皮部位に癍痕を残すことも多い。実際に尋常性白斑に使用されている印象は少ない³⁾。[3] に関しては(C) の中でも1mm ミニグラフトは敷石状外観を呈することが少ない。試験的に数ヶ所移植し治療効果を推測した後に, 顔は1mmのグラフトを, それ以外の部位では1.2mmのグラフトを使用すべきことが推奨されている³⁾。さらに採皮部の脂肪織を除去した植皮で敷石状外観を解決できることが多い⁴⁾。

Recell[®] の商品化など(D) および(E) に関する記載は近年徐々に増えつつあるが, 推奨度は低く今後の更なる研究開発が望まれる。従って [4] に関しては, 尋常性白斑に対する外科的治療が他の治療との併用で効果が上がっている点のみが強調されるべきである。(B) に関しても表皮採取に関する工夫などが報告されている⁵⁾。総合的により整容的に優れた治療法の開発が望まれる。

結 語

尋常性白斑に対する外科的治療は1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。外科的治療としての超極薄分層植皮術, 表皮移植術, 1mm ミニグラフトは改良されつつあり, さらに様々な治療法が開発されつつある。これらの治療の更なる有用性の判定が待ち望まれる。

文献 (CQ9)

- Njoo MD, Westerhof W, Bos JD, Bossuyt PM: A systematic review of autologous transplantation methods in vitiligo. *Arch Dermatol*, 134: 1543-1549, 1998 (エビデンスレベル I)
- Gawkrodger DJ, Ormerod AD, Shaw L, Mauri-Sole I, Whitton ME, Watts MJ, Anstey AV, Ingham J, Young K: Guideline for the diagnosis and management of vitiligo. Therapy guidelines and audit subcommittee, British association of dermatologists; clinical standards department, royal college of physicians of London; cochrane skin group; vitiligo society. *Br J Dermatol*, 159: 1051-1076, 2008 (エビデンスレベル I)
- Falabella R, Barona MI: Update on skin repigmentation therapies in vitiligo. *Pigment Cell Melanoma Res*, 22: 42-65, 2009 (エビデンスレベル II 以上)
- 加藤裕史, 新谷洋一, 渡辺正一, 金子夏美, 西田絵美, 山口裕史, 森田明理: 尋常性白斑に対する1mm ミニグラフト療法の検討. 日本皮膚科学会雑誌, 11811: 2211-2217, 2008 (エビデンスレベ