

発現は減少していた。

③各種色素異常症の病態解明（大磯）

i) Erythema dyschromicum perstans (ashy dermatosis)の病態解析：3症例について検討した。小児EDP症例の電子顕微鏡所見でメラノサイトおよび表皮角化細胞内に未熟、小型、形態異常をともなうメラノソームの存在を同定した。また、Annular lichenoid dermatitis of youth (ALDY)様病変部とEDPが併存する症例を経験し、両者は類縁疾患の可能性のあることを報告した。さらにブラシュコ線に沿う病変部を呈したEDP症例においては遺伝的素因が発症に関与する可能性を見出した。

ii) Blaschkitis 様病変部と IkB kinase gamma 発現低下との相関を認めた。

iii) Linear atrophoderma of Moulin 亜型では皮野の構造異常、組織学的に不規則な棘突起延長と不均一なメラニン顆粒の分布を認めた。

④結節性硬化症の白斑の解析（金田、種村、片山）

9例の結節性硬化症の患者由来白斑について電顕、光顕を用いて組織学的に検討し、メラノサイト内のメラノソームの産生に異常があり、種々の程度のメラノソームの形成異常を呈するメラノサイトが混在することを明らかにした。さらに本白斑の組織を Th17、CD8、CD4、CD1a など数種のサイトカインに対する抗体で染め、本小白斑の病態について解析した。

⑤新規突然変異が同定された Hermansky-Pudlak 症候群 1 型（錦織）

2歳女児。生来、皮膚、毛髪の色素脱出を認め、先天性の眼皮膚白皮症と診断された。遺伝子解析の結果、HPS1 遺伝子に 322 番目にフレームシフト変異と p.G596V の変異を認められた。血小板凝集能の精査を行なったところ、1次凝集には正常であったが、storage-pool に異常をもつ疾患に特徴的な2次凝集能の低下を認めた。

⑥遺伝性対側性色素異常症の病態解析（鈴木、川口）

遺伝性対側性色素異常症（DSH）患者において、IFN関連遺伝子の発現が健常人に比べ優位に上昇

していることが明らかにした。また、培養メラノーマ細胞（MNT-1,MM96等）を使ってADARI stable knockdown cellsの確立し、各種ウイルス感受性を調べたところ、ある種のウイルスがADARIを knockdownした細胞で感受性が増加して、容易に死亡することを明らかにした。

⑦新規遺伝子診断法の開発（鈴木）

アルビノ・チップの開発をスペインのLluis教授と共同開発中であり、現在さらに新しい変異をチップに蓄積中である。

⑧健常人の皮膚色決定因子の解明（鈴木）

健常日本人の皮膚色決定遺伝子の検索：これまでに456名の日本人女性（23-65歳、 33.9 ± 10.7 ）におけるメラニン合成関連遺伝子(TYR, OCA2, SLC45A2, MC1R)のバリエーションと皮膚色（メラニン・インデックス）の相関関係を調べたところ、OCA2の2つのバリエーション、OCA2 A481T ($p = 6.18 \times 10^{-8}$) とOCA2 H615R ($p = 5.72 \times 10^{-6}$) に強い関連性が認められた。そして、それら5つのバリエーションにより日本人女性の皮膚色約11%が説明できるという結果を得た。

6) 新規治療に向けた研究

①尋常性白斑の治療に対する基礎と臨床からのアプローチ（川上）

i) マウスメラノblast (melb4M5 細胞) は活性化型ビタミン D3 10^{-9} M以上の濃度で細胞増殖を阻害され、やや分化の進んだマウスメラノblast (melb4 細胞) は、 10^{-8} M以上で阻害されることを明らかにした。

ii) 尋常性白斑の新規治療、エキシマライト照射併用ミニグラフト術を3人の症例に対して、術前に採取する皮膚にエキシマライト照射してから白斑部に1mm植皮し、色素斑を出現させることに成功した。

②遺伝性対側性色素異常症の治療に対する新規治療法（川上、鈴木）

遺伝性対側性色素異常症（DSH）患者1人にエキシマライト照射併用ミニグラフト術を施行し、色素斑を出現させることに成功した。DSHに対する治療法はこれまでに報告されていない。

③ナンセンス変異リードスルー効果による白皮症治療にむけての基礎実験 (深井)

白皮症に対する積極的な治療法としてリードスルー治療適応の可能性を検討した。日本人 OCA1 型の頻度が高い R278X ナンセンス変異について、アミノグリコシドによる治療が可能かどうかについての基礎実験を行った。しかしながら、HepG3 と NIH 3T3 細胞を使用して定常発現細胞株を作成して検討したが、ゲンタシン、G418 とともに、R278X のナンセンス変異リードスルー効果は認められなかった。今後他の薬剤について検討する。

④Diacylglycerol kinase 阻害剤の melanogenesis 抑制効果 (川口、鈴木)

Diacylglycerol (DAG) や phosphatidic acid (PA) は脂質性セカンドメッセンジャーであり、メラノサイトのメラニン合成を促進し、紫外線照射により増加することが知られている。今回、高濃度 DGK 阻害剤がメラニン量、tyrosinase 活性、メラニン合成関連タンパクの発現を抑制し、MITF の mRNA 発現も制御することを明らかにした。

⑤眼白皮症患者に対する生活指導 (案) (山下)

眼科医の立場より患児の視覚保護のために患児に対する対応として以下の点に注意する。①羞明に対して遮光眼鏡により眼球に入る光の量を減少させる。患者毎のニーズにより調整する。②視力不良に対して、眼鏡による屈折矯正などの弱視治療を行なう。③斜視、眼振に対して、外科的治療を行なう。

7) 個別研究

各研究者に依頼した。

C. 考察

現在の本邦における色素異常症、特に遺伝性の疾患の取扱いには下記の様な多くの問題がある。

①確定診断には遺伝子診断が必要なことが多いが、遺伝子診断できる疾患が少ない。また可能であっても遺伝子診断を依頼できる施設が公表されておらず、その数も限られている。②確定診断後の治療法が確立されていないばかりか、日常生活における注意点すら指針が示されていない。③一般に疾

患頻度が稀なため、経験の少ない皮膚科医が多く、診断、治療、生活指導等が適切になされていない。そのため、確定診断されないままに放置されている症例が少なくないのが現状であり、その結果、放置されている患者や有効な治療や指導が受けられずに社会生活を行う上で多大な精神的苦痛を強いられている患者が多数存在する。今後、本研究班の成果により、より簡単により正確な診断法が確立され、正しい生活指導法の普及や新規治療法の開発がなされれば、患者のQOLが改善し、労働生産性の向上が期待され、その結果、社会的にも大きな貢献を果たすことができる。これらは同時に早期診断による適切な早期介入や正しい治療が可能になり、無駄な治療が削減されることにより、医療経済の観点からも有意義と考えられる。特に遺伝性色素異常症の一部の疾患、つまり結節性硬化症に対してM-TOR阻害薬外用が有効であること、および遺伝性対側性色素異常症に外科療法(1mmパンチ・グラフト)が有効であることが確認できたことは特筆すべき点である。

D. 結論

これまで確定診断されず、適切な指導法や有効な治療がなされなかった遺伝性色素異常症の患者に対して、本研究により診断がより簡単に正確になされ、疾患に有効な新規治療法・治療薬が確立されることになれば、社会的な利益は多大である。また、国際的な共同研究を通して、本研究班の成果が世界に向けて発信されれば、我が国の国際的な評価の向上にも貢献できると考える。

E. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表 (平成 24 年度)

1. 論文発表

- 1) Tanemura A, Nakano M, Iwasaki T, Yokomi A, Arase N, Wataya-Kaneda M, Miyazaki M, Yakushijin T, Takehara T, Katayama I: An extremely rare case of Merkel cell carcinoma metastasized to the duodenum. *Eur J Dermatol*. 2012;22(4):568-70.

- 2) Wataya-Kaneda M, Tanaka M, Nakamura A, Matsumoto S, Katayama I: A novel application of topical rapamycin formulation, an inhibitor of mTOR, for patients with hypomelanotic macules in tuberous sclerosis complex. *Arch Dermatol*. 2012;148(1):138-9.
- 3) Kotobuki Y, Tanemura A, Yang L, Itoi S, Wataya-Kaneda M, Murota H, Fujimoto M, Serada S, Naka T, Katayama I : Dysregulation of melanocyte function by Th17-related cytokines: significance of Th17 cell infiltration in autoimmune vitiligo vulgaris. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2012;25(2):219-30.
- 4) Arase N, Wataya-Kaneda M, Oiso N, Tanemura A, Kawada A, Suzuki T, Katayama I: Repigmentation of leukoderma in a piebald patient associated with a novel c-KIT gene mutation, G592E, of the tyrosine kinase domain. *J Dermatol Sci*. 2011;64(2):147-9.
- 5) Wataya-Kaneda M, Tanaka M, Nakamura A, Matsumoto S, Katayama I: A topical combination of rapamycin and tacrolimus for the treatment of angiofibroma due to tuberous sclerosis complex (TSC): a pilot study of nine Japanese patients with TSC of different disease severity. *Br J Dermatol*. 2011;165(4):912-6. Related citations
- 6) Tanemura A, Kotobuki Y, Itoi S, Takata T, Sano S, Katayama I: Positive link between STAT3 activation and Th17 cell infiltration to the lesional skin in vitiligo vulgaris. *J Dermatol Sci*. 2012 ;67(3):207-9.
- 7) Ezzedine K, Lim HW , Suzuki T, Katayama I, Hamzavi I, Lan CCE, Goh BK, Anbar T, Silva de Castro C, Lee AY, Parsad D, Geel van N, Poole le IC, Oiso N, Benzekri L, Spritz R, Hann SK, Picardo M and Taieb A, on behalf of the Vitiligo Global Issue Consensus Conference panelists: Revised classification/nomenclature of vitiligo and related issues: the Vitiligo Global Issues Consensus Conference. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2012 ;25(3):E1-13.
- 8) Terao M, Tanemura A, Katayama I: Vitiligo exacerbated after herpes zoster. *J Dermatol*. 2012 Nov;39(11):938-9.
- 9) Tanemura A, Yajima T, Nakano M, Nishioka M, Itoi S, Kotobuki Y, Higashiyama M, Katayama I. Seven cases of vitiligo complicated by atopic dermatitis: suggestive new spectrum of autoimmune vitiligo. *Eur J Dermatol*. 2012 ;22(2):279-80.
- 10) Kotobuki Y, Tanemura A, Yang L, Itoi S, Wataya-Kaneda M, Murota H, Fujimoto M, Serada S, Naka T, Katayama I: Dysregulation of melanocyte function by Th17-related cytokines: significance of Th17 cell infiltration in autoimmune vitiligo vulgaris. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2012;25(2):219-30.
- 11) Itoi S, Tanemura A, Nishioka M, Sakimoto K, Imuro E, Katayama I: Evaluation of the clinical safety and efficacy of a newly developed 308-nm excimer lamp for vitiligo vulgaris. *J Dermatol*. 2012 ;39(6):559-61.
- 12) Kawaguchi M, Hayashi M, Murata I, Hozumi Y, Suzuki N, Ishii Y, Wataya-Kaneda M, Funasaka Y, Kawakami T, Fukai K, Ochiai T, Nishigori C, Mitsubishi Y, and Suzuki T: Eleven novel mutations of the *ADAR1* gene in dyschromosis symmetrica hereditaria. *J Dermatol Sci*. 2012;66:245-246
- 13) Yajima I, Kumasaka YM, Naito Y, Yoshikawa T, Takahashi H, Funasaka Y, Suzuki T and Kato M: Reduced GNG2 expression levels in mouse malignant melanomas and human melanoma cell lines. *Am J Can Res* 2012;2:322-329
- 14) Shimanuki M, Takeda K, Kawaguchi M, Suzuki T and Shibahara S: Lipocalin-type prostaglandin D synthase as a marker for the growth potential of melanocyte-lineage cells in the human skin. *J Dermatol* 2012;39: 699-704
- 15) Kono M, Kondo T, Ito S, Suzuki T, Wakamatsu K, Ito S, and Tomita Y: Oculocutaneous albinism 1 minimal pigment type: A case report on the analysis of genotype of an OCA1MP patient. *Br J Dermatol* 2012;166:896-898
- 16) Bilen N, Aktürk AS, Kawaguchi M, Salman S, Erçin C, Hozumi Y, and Suzuki T: Dyschromosis symmetrica hereditaria: a case report from Turkey, a new association and a novel gene mutation. *J Dermatol* 2012;39:857-858
- 17) Oiso N, Kimura M, Tanemura A, Tsuruta D, Itou T, Suzuki T, Katayama I, and Kawada A: Blaschkitis-like eruptions with hypodontia and low IκB kinase gamma expression. *J Dermatol* 2012;39: 941-943
- 18) Oshimo T, Fukai K, Abe Y, Hozumi Y, Yokoi T, Tanaka A, Yamanishi K, Ishii M, and Suzuki T: Pediatric case report: clinical profile of a patient with PCWH with p.Q377X nonsense mutation in the SOX10 gene. *J Dermatol* 2012;39: 1022-1025
- 19) Rice GI, Kasher PR, Forte GMA, Mannion NM, Greenwood SM, Szykiewicz M, Dickerson JE,

- Bhaskar SS, Zampini M, Briggs TA, Jenkinson EM, Bacino CA, Battini R, Bertini E, Brogan PA, Brueton LA, Carpanelli M, Laet CD, Lonlay PD, Toro MD, Desguerre I, Fazzi E, Garcia-Cazorla A, Heiberg A, Kawaguchi M, Kumar R, Lin JS, Lourenco CM, Male AM, Marques JW, Mignot C, Olivieri I, Orcesi S, Prabhakar P, Rasmussen M, Robinson RA, Rozenberg F, Schmidt JL, Steindl K, Tan TY, van der Merwe WG, Vanderver A, Vassallo G, Wakeling EL, Wassmer E, Whittaker E, Livingston JH, Lebon P, Suzuki T, McLaughlin PJ, Keegan LP, O'Connell MA, Lovell SC and Crow YJ: Mutations in *ADAR1* cause Aicardi-Goutières syndrome associated with a type I interferon signature. *Nat Genet* 2012;44:1243-1248
- 20) Kono M, Akiyama M, Kondo T, Suzuki T, Suganuma M, Kaneda M, Lam J, Shibaki A, and Tomita Y: Four novel *ADAR1* gene mutations in patients with dyschromatosis symmetrica hereditaria. *J Dermatol* (in press)
- 21) Uchida S, Oiso N, Suzuki T, and Kawada A: Dermoscopic features of hyperpigmented dots in crista cutis in two siblings in a Japanese family with inherited acanthosis nigricans. *J Cosmet Dermatol Sci Appl* (in press)
- 22) Abe Y, Tamiya G, Nakamura T, Hozumi Y, and Suzuki T: Association of melanogenesis genes with skin color variation among Japanese females. *J Dermatol Sci* (in press)
- 23) Saito A, Kuratomi G, Ito C, Matsuoka H, Suzuki T, Ozeki Y, Watanabe T, Fujii K, Shimoda K, Fukushima Y, Inukai T, Ohmori K, and Akiyama K: An association study of the Hermansky-Pudlak syndrome type 4 gene in schizophrenia patients. *Psychiatric Genetics* (in press)
- 24) Yogiarti F, Kunisada M, Ono R, Sakumi K, Nakabeppu Y, Nishigori C : Skin tumours induced by narrowband UVB have higher frequency of p53 mutations than tumours induced by broadband UVB independent of Ogg1 genotype. *Mutagenesis* (in press)
- 25) Sakaguchi M, Oka M, Iwasaki T, Fukami Y, Nishigori C : Role and regulation of STAT3 phosphorylation at Ser727 in melanocytes and melanoma cells. *J Invest Dermatol* 2012;132 : 1877-1885
- 26) Imoto K, Nadem C, Moriwaki SI, Nishigori C, Oh KS, Khan SG, Goldstein AM, Kraemer KH: Ancient origin of a Japanese xeroderma pigmentosum founder mutation. *J Dermatol Sci* (in press)
- 27) Funasaka Y, Abdel-Daim M, Kawana S, Nishigori C: Effect of chemical peeling on the skin in relation to UV irradiation. *Exp Dermatol* 2012;21 Suppl1: 31-35
- 28) Chiyomaru K, Nagano T, Nishigori C: XRCC1 Arg194Trp polymorphism, risk of nonmelanoma skin cancer and extramammary Paget's disease in a Japanese population. *Arch Dermatol Res* 2012;304: 363-370
- 29) Fujita M, Oiso N, Kawada A: Reed nevus (pigmented spindle cell nevus) in an 11-month-old Japanese infant. *J Cosmet Dermatol Sci Appl* 2012; 2: 239-240
- 30) Oiso N, Tsuruta D, Imanishi H, Kobayashi H, Kawada A. Erythema dyschromicum perstans in a Japanese child. *Pediatr Dermatol* 2012; 29: 637-640.
- 31) Oiso N, Kawada A. Erythema dyschromicum perstans showing an ash-colored hyperpigmented lesion and an adjacent incompletely hypopigmented lesion surrounded by an erythematous border: a boundary spectrum to annular lichenoid dermatitis of youth? *Eur J Dermatol* in press.
- 32) Oiso N, Kawada A. Erythema dyschromicum perstans with both a macular lesion and a linear lesion following the line of Blaschko. *J Dermatol* in press.
- 33) Oiso N, Kimura M, Itoh T, Kawada A. A variant of linear atrophoderma of Moulin: hyper- and hypopigmented linear atrophoderma with aberrant area cutanea and lentiginosis following the lines of Blaschko. *J Dermatol* in press.
- 34) Kono M, Suganuma M, Ito Y, Ujiie H, Morimoto K, Akiyama M: Novel ADAR1 mutations including single amino acid deletion in the deaminase domain underly dyschromatosis symmetrica hereditaria in Japanese families. *Int J Dermatol* (in press)
- 35) Kono M, Akiyama M, Suganuma M, Sanchez-Valle A, Tomita Y: Dyschromatosis symmetrica hereditaria by ADAR1 mutations and viral encephalitis: a hidden link? *Int J Dermatol* (in press)
- 36) Kantaputra PN, Chinadet W, Ohazama A, Kono M: Dyschromatosis symmetrica hereditaria with long hair on the forearms, hypo/hyperpigmented hair, and dental anomalies: report of a novel ADAR1 mutation. *Am J Med Genet* 2012;158A: 2258-2265

- 37) Kawakami T, Soma Y. Tyrosinase-related protein1 in mouse melanocytes at early embryonic stage. *Journal of Dermatological Science* 2012; 67: 194-196
- 38) Hayashi M, Suzuki T: Dyschromatosis symmetrica hereditaria. (review article) *J Dermatol* (in press)
- 39) Oiso N, Fukai K, Kawada A, Suzuki T: Piebaldism. (review article) *J Dermatol* (in press)
- 40) Oiso N, Suzuki T, Wataya-Kaneda M, Tanemura A, Tanioka M, Fujimoto T, Fukai K, Kawakami T, Tsukamoto K, Yamaguchi Y, Sano S, Mitsuhashi Y, Nishigori C, Morita A, Nakagawa H, Mizoguchi M, and Katayama I: Guidelines for the diagnosis and treatment of vitiligo in Japan. *J Dermatol* (in press)
- 41) 鈴木民夫, 金田眞理, 種村 篤, 谷岡未樹, 藤本智子, 深井和吉, 大磯直毅, 川上民裕, 塚本克彦, 山口裕史, 佐野栄紀, 三橋善比古, 錦織千佳子, 森田明理, 中川秀巳, 溝口昌子, 片山一朗: 日本皮膚科学会ガイドライン 尋常性白斑診療ガイドライン. *日皮会誌* 2012: 122: 1725-1740
- 42) 大磯直毅: 色素異常症の診断と治療 尋常性白斑研究最前線. *日皮会誌* 2012:122: 3147-3149
- 43) 川崎洋, 齋藤昌孝, 三宅亜矢子, 石橋正史, 佐山宏一, 近藤泰輔, 鈴木民夫, 富田靖, 石河 晃: Hermansky-Pudlak 症候群の 1 例、臨床皮膚科、66、211-215 (2012)
- 44) 種村 篤, 高橋 彩, 上木裕理子, 山中隆嗣, 室田浩之, 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: *皮膚の科学* 2012:10:485-493
- 45) 片山一朗: 尋常性白斑の診断と治療の現状と展望 *日本美容皮膚科学会雑誌* 2012 22 : 1-10
- 46) 種村篤, 壽順久, 片山一朗: 尋常性白斑の病態 Update: *日本美容皮膚科学会雑誌* 2012 22 : 11-17
- 47) 竹内聖二, 中野英司, 山下大介, 井川健, 森田明理, 苅田典生, 錦織千佳子: 軽症型 A 群色素性乾皮症の 1 例: *小児皮膚科* (印刷中)
- 48) 小野竜輔, 錦織千佳子: 色素性乾皮症に合併する顔面の皮膚腫瘍: *MB Derma* 2012:199: 1-6
- 49) 錦織千佳子: しわは生活習慣から!?: *健康ぷらざ* (日医ニュース 第 1220 号) 2012: No.367
- 50) 錦織千佳子: 紫外線発癌の機序とその予防 (前編) *日本医事新報* 2012:No.4595
- 51) 錦織千佳子: 紫外線発癌の機序とその予防 (後編) *日本医事新報* 2012:No.4599
- 52) 竹内聖二, 錦織千佳子: 先天性光線過敏症の概説と最新の知見 *MB Derma* 2012:191: 7-14
- 53) 中川恵子, 芳賀恒夫, 布施恵理, 川上民裕, 相馬良直: 14 トリソミーが見出された Linear and Whorled Nevoid Hypermelanosis の 1 例: *皮膚科の臨床* 2012:54: 999-1002
2. 学会発表
- 1) Takeuchi S, Okamura C, Nishigori C, et al. Live imaging analysis of melanosome transfer using lipophilic tracer. 2012 SID Annual Meeting & 75th Anniversary Celebration, May9-12 2012, Raleigh, USA
- 2) Sakaguchi M, Oka M, Nishigori C, et al. Role and regulation of STAT3 phosphorylation at Ser727 in melanocytes and melanoma cells. 2012 SID Annual Meeting & 75th Anniversary Celebration, May9-12 2012, Raleigh, USA
- 3) Nakano E, Ono R, Nishigori C, et al. Five Case Reports of Xeroderma Pigmentosum Group D Without Neurological Symptoms. 36th meeting of the American Society for Photobiology, June23-28 2012, Montreal, Canada
- 4) Nishigori C. Mechanisms of Melanomagenesis in relation to signal transduction and transcription factors. The 23rd Korean Society for Investigative Dermatology (KSID) Annual Meeting, March22-23 2012, Korea, Seoul
- 5) Tanemura A, Itoi S, Katayama I, et al. Morphological and ultrastructural assessment for activation of dendritic cell in the lesional skin in generalized vitiligo vulgaris: link between cellular autoimmune response and melanocyte disappearance. Pan American Society for Pigment Cell Research, September19-22 2012, Park City, UT
- 6) Kotobuki Y, Tanemura A, Katayama I, et al. Molecular structural analysis for the hypopigmented macules in the patients with tuberous sclerosis. Pan American Society for Pigment Cell Research, September19-22 2012, Park City, UT

- 7) Suzuki T, Abe Y, Yoshizawa J, et al. Genetic variants in pigmentation genes, skin color, and risk of skin cancer in Japanese. 62th Annual Meeting of The American Society of Human Genetics, November6-10, 2012, San Francisco, USA
- 8) Kono M et al. Novel *ADARI* mutations including single amino acid deletion in the deaminase domain underly dyschromatosis symmetrica hereditaria. The 36th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology. Dec 7-9, 2012. Naha
- 9) Fujiwara S, Nagai H, Oniki S, Yoshimoto T, Nishigori C : Interleukin-17 and interleukin- 27 exert opposite effects on tumor necrosis factor-alpha-mediated psoriasis related chemokine production in human keratinocytes. 2nd Eastern Asia Dermatology Congress. 2012. 6.13-15
- 10) Yogi anti F, Kunisada M, Ono R, Sakumi K, Nakabeppu Y, Nishigori C : Skin Tumors Induced by Narrowband UVB Have Higher Frequency of p53 Mutations than Tumors Induced by Broadband UVB Independent of the Ogg1 Genotype. 36th meeting of the American Society for Photobiology. 2012.6. 23-28
- 11) Bito T, Yanagita E, Matsuoka R, Itoh T, Nishigori C : Analysis of cell proliferation activity in human cutaneous tumors derived from keratinocyte by using immunohistochemistry-based Cell Cycle Detection (iCCD). 42nd Annual ESDR Meeting 2012. 2012.9.19-22
- 12) Oka M, Sakaguchi M, Fukumoto T, Iwasaki T, Fukami Y, Nishogiri C : Tyr705 phosphorylation and Ser727 phosphorylation in STAT3 have their own roles and regulation mechanisms in melanocytes and melanoma cells. The 24th Annual Meeting of the JSPCR (International Federation of Pigment Cell Societies Workshop). 2012.11.24-25
- 13) Takeuchi S, Abe Y, Yamada T, Kawano S, Hozumi Y, Suzuki T, Nishigori C : A case report of Hermansky-Pudlak syndrome in Japan, harboring novel mutations in the *HPS1* gene. The 24th Annual Meeting of the JSPCR (International Federation of Pigment Cell Societies Workshop). 2012.11.24-25
- 14) Bito T, Yanagita E, Matsuoka R, Itoh T, Nishigori C : Diagnostic meaning of immunohistochemistry-based Cell Cycle Detection on human cutaneous tumors derived from keratinocyte. The 37th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology. 2012.12.7-9
- 15) Kunisada M, Masaki T, Ono R, Nakano E, Yogi anti F, Okunishi K, Morinaga H, Sugiyama H, Nishigori C : A Survey of UVA-induced DNA Damage enhanced in the Presence of Drugs. The 37th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology. 2012.12.7-9
- 16) Sakaguchi M, Oka M Iwasaki T, Fukami Y, Nishigori C : Role and regulation of STAT3 phosphorylation at Ser727 in melanocytes and melanoma cells. The 37th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology. 2012.12.7-9
- 17) Tian H, Fukunaga A, Taguchi K, Fujiwara S, Nagai H, Matsuo Y, Yodoi J, Nishigori C : Thioredoxin Suppresses Irritant Dermatitis to Croton Oil via the Inhibition of Cytokines and Chemokines Produced by Keratinocytes. The 37th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology. 2012.12.7-9
- 18) Nishigori C : Mechanisms of Melanogenesis in relation to signal transduction and transcription factors. The 23rd Korean Society for Investigative Dermatology (KSID) Annual Meeting. 2013.3. 22-23
- 19) 片山一朗 : 日本における白斑治療の最新情報. 中国西域皮膚科学術集会 ウルムチ、中国 2011.8.26

- 20) 田中まり, 金田眞理, 片山一朗: 結節性硬化症の顔面血管線維腫に対するラパマイシン軟膏外用療法 第 61 回日本皮膚科学会中部支部学術大会 大阪 2010.9.11
- 21) 田中まり, 金田眞理, 片山一朗: 結節性硬化症の肺病変. 第 108 回日本皮膚科学会総会 福岡 2009.4.24-26
- 22) 田中まり, 金田眞理, 片山一朗: 結節性硬化症の血管線維腫に対する CO2 治療. 第 60 回日本皮膚科学会中部支部学術大会 京都 2009.10.10-11
- 23) 大磯直毅, 教育講演 色素異常症の診断と治療 尋常性白斑研究最前線, 第 111 回日本皮膚科学会, 平成 24 年 6 月 1-3 日, 京都市左京区 (国立京都国際会館)
- 24) 大磯直毅, 講演・ブラシュコ線に沿う皮膚疾患: 最近の知見, 第 7 回 Promising Dermatologist's Seminar, 平成 24 年 6 月 15 日, 山形県山形市 (ホテルメトロポリタン山形)
- 25) 大磯直毅, 特別講演 I 色がぬける皮膚の病気: とくに最近のトピックスについて, 第 7 回 泉北地区病診連携皮膚科の会, 平成 24 年 6 月 23 日, 大阪府堺市堺区 (リーガロイヤルホテル堺)
- 26) 大磯直毅, シンポジウム 3 アレルギー疾患の遺伝子解析 S3-1 アトピー性皮膚炎以外のアレルギー性・自己免疫性皮膚疾患, 第 62 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 2012 年 11 月 29-31 日, 大阪国際会議場「グランキューブ大阪」(大阪市北区)
- 27) 種村 篤, 白斑の基礎とエキシマライトの臨床応用について, USHIO エキシマセミナー, 2012 年 10 月 21 日
- 28) 鈴木民夫, 東北大グローバル COE NM 高等教育セミナー「遺伝性脱色素異常症の最近の話～美白遺伝子などなど～」東北大学医学部 1 号館 仙台, 2012 年 4 月 27 日
- 29) 鈴木民夫, 群馬大学皮膚科セミナー「遺伝性脱色素異常症」群馬大学医学部附属病院多目的室, 2012 年 12 月 13 日
- 30) 鈴木民夫, 平成 24 年度日本皮膚科学会研修講習会 (必須コース) わかりやすい皮膚遺伝性疾患「遺伝性色素異常症」国立京都国際会館 京都, 2012 年 6 月 3 日
- 31) 鈴木民夫, : 第 57 回日本人類遺伝学会シンポジウム診療科における遺伝子検査の臨床応用 「皮膚科領域の遺伝子検査」京王プラザホテル 東京, 2012 年 10 月 27 日
- 32) 錦織千佳子: 太陽紫外線とビタミン D. 第 111 回日本皮膚科学会総会. 2012. 6.1-3
- 33) 竹内聖二, 中野英司, 錦織千佳子: 「紫外線に対する生物応答:細胞から皮膚まで」A 群色素性乾皮症 (XPA) における神経症状発症メカニズムについての検討. 日本放射線影響学会第 55 回大会. 2012.9.6-8
- 34) アミノグリコシドによるナンセンス変異リードスルー効果による白皮症治療にむけての基礎実験 深井和吉, 國本浩之, 中嶋弘一, 鈴木民夫, 石井正光, 第 24 回日本色素細胞学会学術大会月 11 月 24~25 日 (長浜市)
- 35) 川口雅一, Valencia JC, Namiki T, 鈴木民夫, Vincent J. Hearing: Diacylglycerol kinase はメラノサイトの tyrosinase 発現と機能を調節する. 第 24 回日本色素細胞学会, 長浜市, 2012.11.24
- 36) Kawaguchi M, Valencia JC, Namiki T, Suzuki T, Hearing VJ: Diacylglycerol kinase regulates tyrosinase expression and function in human melanocytes. 第 37 回日本研究皮膚科学会, 那覇市, 2012.12.7
- 37) T. Suzuki: Recent proceedings in hereditary hypopigmentary disorders : 第 24 回日本色素細胞学会, 長浜, 2012 年 11 月 23, 24 日
- 38) *OCA2* polymorphisms are associated with skin color and risk of skin cancer in Japanese population : Yoshizawa J, Abe Y, Hozumi Y, Oiso N, Narita T, Kawada A, Fukai K, Motokawa T, Wakamatsu K, Ito S, Nakamura T, Tamiya G, Suzuki T, 第 24 回日本色素細胞学会, 長浜, 2012 年 11 月 23, 24 日
3. 著書
- 1) Oiso N, Kawada A : Melanin: biosynthesis, functions and health effects in skin anatomy and physiology research developments. Edited by X-P Ma and X-X Sun. Nova Science Publishers Inc., New York, USA, 2012, pp. 167-189

- 2) 深井和吉：自己免疫疾患と白斑、シミと白斑最新診療ガイド、古江増隆総編集、初版、東京、中山書店 p.197-199(2012.8月)
- 3) 片山一朗 白斑の定義と頻度 172-175 シミと白斑最新診療ガイド 皮膚科診療アセット (市橋正光、古江増隆監修) 中山書店 2012
- 4) 片山一朗 白斑の病態と診断 176-180 シミと白斑最新診療ガイド 皮膚科診療アセット (市橋正光、古江増隆監修) 中山書店 2012
- 5) 林昌浩、鈴木民夫：匠に学ぶ皮膚科外用療法 (上出良一編) P85-88、色素異常症、全日本病院出版会、2012
- 6) 鈴木民夫：今日の皮膚疾患治療指針第4版(塩原哲夫ら編) P43-47、びまん性色素沈着をきたす疾患、医学書院、2012
- 7) 鈴木民夫：今日の皮膚疾患治療指針第4版(塩原哲夫ら編) P605-614、色素異常症、医学書院、2012
- 8) 鈴木民夫：今日の治療指針 2013 私はこう治療している(山口 徹ら編) P1067、尋常性白斑、医学書院、2013
- 9) 鈴木民夫：皮膚疾患最新の治療 2013 - 2014(滝川雅浩ら編) P234-235、尋常性白斑、南江堂、2013

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

III. 分担研究報告

顔面・頭部原発性局所多汗症に対するボツリヌス毒素Aの有効性について

研究分担者 玉田康彦 愛知医科大学皮膚科学 特認教授
渡辺大輔 愛知医科大学皮膚科学 教授
研究協力者 大嶋雄一郎 愛知医科大学皮膚科学 講師

研究要旨 2010年に原発性局所多汗症（手掌、足底、腋窩）の診療ガイドラインを作成したが、2012年11月に腋窩多汗症のA型ボツリヌス毒素製剤（BT-A）の局所注射が保険収載されたことから、その推奨度の再考、さらに頭部、顔面多汗症（CFH）の治療指針の追加等の改訂が必要と考えられる。今年度はMedline、医学中央雑誌を用いてCFHに対するA型ボツリヌス毒素製剤（BT-A）の局所注射療法の文献的検証を行った。

BT-A局所注射療法の有用性は非ランダム化比較試験によるBogerらの報告、Kinkelinらの症例対照研究、その他は症例報告でエビデンスレベルはそれほど高くないが、それぞれの報告で患者の満足度は高く、重篤な副作用もないことから内服、外用療法無効の場合は試みてもよいのではないかと考える。またFrey症候群では数施設から症例対照研究がなされており、著効例が多くその有用性が確認されている。

A. 研究目的

2010年にわれわれの研究班で原発性局所多汗症（手掌、足底、腋窩）の診療ガイドラインを作成した。しかし2012年11月に腋窩多汗症のA型ボツリヌス毒素製剤（BT-A）の局所注射が保険収載されたことから、その推奨度の再考、さらに頭部、顔面多汗症（CFH）の治療指針の追加等の改訂が必要と考えられる。

今年度はCFHに対するBT-Aの局所注射療法の文献的検証を行ったので報告する。

B. 研究方法

Medline(1996年以降)、医学中央雑誌（1996年以降）を用いてCFHに対するA型ボツリヌス毒素製剤（BT-A）の局所注射療法の検索を行った。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』（図1）に基づいて決定した。

C. 研究結果

2000年に2施設から研究報告があり、Bögerら（J Neurol 2000）は12例の頭部、顔面の多汗症患者の前額の半分にDysport®を2.5-4ng局注し、1ヶ

月後のミノール検査で局注部の無汗を確認後残り半分に同量を局注し、27ヶ月間の観察ではほぼ全例に発汗量の低下を認めている。そして副作用は表情筋に軽度の筋力低下をみたのみであったことからBT-Aの有用性を主張している（レベルIII）。一方Kinkelinら（Br J Dermatol 2000）は10例の前額部の多汗症にBotox®86U局注し、4週後の汗重量測定で全例著明な発汗量の減少がみられ、その効果が約5ヶ月間持続継続し、副作用は一過性に前額部の筋力低下がみられたが、眼瞼下垂はおきていないことからBT-Aの効能と安全性を評価している（レベルIV）。その後症例報告ではあるが、数施設で頭部、鼻部、前額部の多汗に対して、少量のBT-A投与による有効性が確認されている（レベルV）。

本邦での報告例を医学中央雑誌で検索した結果、2施設から症例報告がなされている。前額の多汗で悩む更年期婦人3症例の前額部にBotox®の局注を行い、3例とも皺の改善と発汗量が低下した。もう一例は25歳男性の顔面多汗症に対してBotox®2単位を前額部7カ所に局注し、発汗の低下とQOLの改善が報告されている。

耳下腺手術後の合併症として損傷を受けた唾液

を分泌させる副交感神経が交感神経節後線維に迷入することにより発症すると考えられている Frey 症候群に対する BT-A の局注療法は数施設で報告されている。そのなかで症例研究ではあるが 3 例に Botox® を局注し、1 2 ヶ月以上にわたってほぼ全例で症状の改善を認め、本症候群に対する BT-A 局注療法は安全かつ有効な治療法であると記載されている。

2007 年カナダの皮膚科学会で限局性多汗症の治療指針が作成され、頭部、顔面多汗症に最大 100U までの BT-A 局注療法が Frey 症候群も含めエビデンスレベル II で顔面筋の麻痺を考慮したうえでの投与が推奨されている。

D. 考察

CFH に対して、塩化アルミニウム外用、抗コリン剤の内服などで対処してきたが、確立した治療法はなく患者の満足度も低かった。

BT-A 局所注射療法の有用性は非ランダム化比較試験による Böger らの報告、Kinkelin らの症例対照研究、その他は症例報告でエビデンスレベルはそれほど高くないが、それぞれの報告で患者の満足度は高く、重篤な副作用もないことから内服、外用療法無効の場合は試みてもよいのではないかと考える。また Frey 症候群では数施設から症例対照研究がなされており、著効例が多くその有用性が確認されているので推奨される治療法であろう。

E. 結論

内服、外用療法に抵抗性の CFH に対して BT-A 局所注射療法は試みても良い治療法であり、特に Frey 症候群では顔面筋の麻痺を考慮したうえでの投与は推奨されるべきである。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yanagishita T, Tamada Y, Ohshima Y, Ito K, Akita Y, Watanabe D. Histological localization of aluminum in topical aluminum chloride treatment for palmar hyperhidrosis. J Dermatol Sci. 2012, 67(1):69-71.
- 2) 玉田康彦. 多汗症のイオントフォレーシス療法とボトックス療法. 日本皮膚科学会雑誌. 2012 122(13); 3331-4.
- 3) 大嶋 雄一郎, 柳下 武士, 伊東 慶子, 玉田 康彦, 渡辺 大輔. Botox 治療について. 皮膚病診療. 2012 34(5):493-9.
- 4) 春日井 親俊, 玉田 康彦, 春日井 一葉, 秋田 洋一, 渡辺 大輔. 【掌蹠の皮膚病】<臨床例> 掌蹠多汗症の治療中に診断しえた長島型掌蹠角化症. 皮膚病診療. 2012 34(5):437-40.
- 5) 柳下 武士, 玉田 康彦, 伊東 慶子, 大嶋 雄一郎, 西村 直記, 岩瀬 敏, 吉岡 洋, 村瀬 允也, 渡辺 大輔. 代償性発汗に対するボツリヌス毒素 A 局所注射療法の治療効果. 発汗学. 2012 19(1) 2-5.
- 6) 伊東 慶子, 玉田 康彦, 柳下 武士, 大嶋 雄一郎, 渡辺 大輔. 重症掌蹠多汗症の重症度によるボツリヌス毒素 A の治療効果. 発汗学. 2012 18(2) 44-7.

2. 学会発表

- 1) 玉田康彦. 多汗症のイオントフォレーシス療法とボトックス療法. 第111回日本皮膚科学会総会 教育講演
- 2) 大嶋雄一郎. 愛知医科大学皮膚科を受診した特発性後天性全身無汗症患者の臨床例. 第20回日本発汗学会
- 3) 伊東慶子, 玉田康彦, 大嶋雄一郎, 柳下武士, 渡辺大輔. 最重症型掌蹠多汗症に対するボツリヌス毒素 A 120 単位の治療効果. 第20回日本発汗学会
- 4) 柳下武士, 玉田康彦, 伊東慶子, 大嶋雄一郎, 西村直記, 岩瀬 敏, 吉岡 洋, 村瀬 允也, 渡辺大輔. 代償性発汗に対するボツリヌス毒素 A 局所注射療法の投与方法の検討. 第20回日本発汗学会

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

■ エビデンスのレベルと推奨度の決定基準(皮膚悪性腫瘍グループ)

A. エビデンスのレベル分類	
I	システマティック・レビュー／メタアナリシス
II	1つ以上のランダム化比較試験による
III	非ランダム化比較試験による
IV	分析疫学的研究(コホート研究や症例対照研究による)
V	記述研究(症例報告や症例集積研究による)
VI	専門委員会や専門家個人の意見+

B. 推奨度の分類*	
A	行うよう強く勧められる (少なくとも1つの有効性を示すレベルIもしくは良質のレベルIIのエビデンスがあること)
B	行うよう勧められる (少なくとも1つ以上の有効性を示す質の劣るレベルIIか良質のレベルIIIあるいは非常に良質のIVのエビデンスがあること)
C1	行うことを考慮してもよいが、十分な根拠*がない (質の劣るIII-IV,良質な複数のV,あるいは委員会が認めるVI)
C2	根拠*がないので勧められない(有効のエビデンスがない、あるいは無効であるエビデンスがある)
D	行わないよう勧められる(無効あるいは有害であることを示す良質のエビデンスがある)

+ 基礎実験によるデータ及びそれから導かれる理論はこのレベルとする。

* 根拠とは臨床試験や疫学研究による知見を指す。

本文中の推奨度が必ずしも上表に一致しないものがある。国際的にも皮膚悪性腫瘍診療に関するエビデンスが不足している状況、また海外のエビデンスがそのまま我が国に適用できない実情を考慮し、さらに実用性を勘案し、(エビデンス・レベルを示した上で)委員会のコンセンサスに基づき推奨度のグレードを決定した箇所があるからである。

局所多汗症の病態解析

研究分担者 岩瀬 敏 愛知医科大学生理学 教授
研究協力者 犬飼 洋子 愛知医科大学生理学 講師
研究協力者 西村 直記 愛知医科大学生理学 講師

研究要旨 温熱性多汗は、無汗部の代償性である局所性が多い。的確な治療に導入するため、全身発汗分布、ほぼ全身の皮膚血流量、全身皮膚温分布を確認し、局所無汗部位の有無、部位、病態を精査することが肝要である。

A. 研究目的

温熱性多汗は、無汗部の代償性である局所性が多い。的確な治療への導入のための解析法の確立のため、経験した症例をまとめた。

B. 研究方法

多汗を訴える14名に、Minor法（全身発汗分布）、レーザードップラー血流測定（局所皮膚血流量）、赤外線サーモグラフィ（全身皮膚温分布）を、暑熱条件下（室温40℃）で行った。障害部位の確認のためMRIなどの画像診断を施行した。

研究対象者のプライバシー、実験結果は一切公開しない。研究への参加は被検者の自由意志で、同意はいつでも撤回でき、それによる不利益は一切ない。検査による合併症、例えばMinor試薬塗布によるかぶれや、温熱負荷による脱水、血行動態の変化などを、十分説明し、事故が起こった場合には附属病院との連携の下に速やかに適切な処置をとる。以上により、倫理面には問題ない。

C. 研究結果

発汗分布により以下のように分類された。Ⅰ. 全身性片側性多汗症（41～68歳の男女4名）：MRIで確認された正中で突出する頸部椎間板ヘルニアによる圧迫側の中心動脈の循環障害によると思われる全身性片側性無汗による対側への代償。Ⅱ. 分節性片側性多汗症（10名）。a. 一側の顔面から頸髄領域までの多汗と顔面紅潮（harlequin症候群）（1歳9

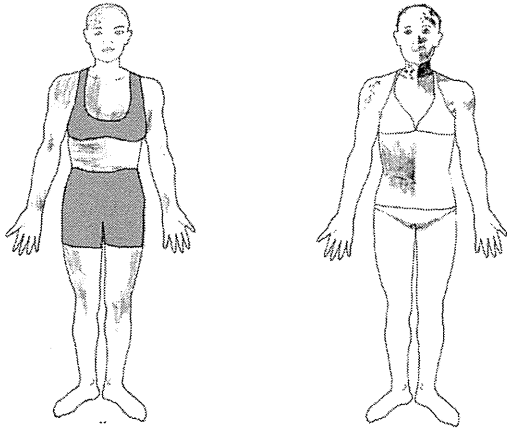
か月、2歳1か月、5歳6か月、9歳、いずれも男児）。対側の頸部交感神経幹節前線維の損傷による無汗の代償と考えた。既往歴がない幼児3名は、障害側と分娩時頭位での頸部牽引側との一致により、原因に分娩の関与を推察している。b. 境界明瞭な片側性顔面～頸髄領域分節性多汗（63歳男性、74歳女性、37歳女性）。その隣接下位領域の無汗に対する代償といえる。MRIで正中から約3mm外側で最も突出する頸部椎間板ヘルニアが存在した。c. その他の症候性分節性片側性多汗（3名）。頸部多汗側の対側胸部過伸展側の胸部交感神経幹損傷による無汗部に対する代償（63歳女性）、胸部多汗部の隣接上部レベルの肺癌の交感神経幹浸潤による無汗に対する代償（46歳男性）、顔面片側多汗（発汗減少側とともにpatchy）側にAdie瞳孔を伴うRoss症候群（38歳女性）。ともに原疾患の治療を必要とした。

D. 考察

多汗は、局所性の場合は無汗部の存在による代償性と考えられる場合があり、治療は無汗部に対して行う必要がある。

E. 結論

多汗症を的確な治療に導入するため、全身発汗分布、ほぼ全身の皮膚血流量、全身皮膚温分布を確認し、局所無汗部位の有無、部位、病態を精査することが肝要である。



全身性半側性多汗症例 分節性片側性多汗症例
Minor 法による温熱発汗試験結果

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kanikowska D, Sato M, Sugenoja J, Iwase S, Shimizu Y, Nishimura N, Inukai Y. No effects of acclimation to heat on immune and hormonal responses to passive heating in healthy volunteers. *Int J Biometeorol.* 2012 Jan;56(1):107-12.
- 2) Kanikowska D, Sato M, Iwase S, Shimizu Y, Nishimura N, Inukai Y, Sugenoja J. Effects of living at two ambient temperatures on 24-h blood pressure and neuroendocrine function among obese and non-obese humans: a pilot study. *Int J Biometeorol.* 2012 Jul 21. [Epub ahead of print]
- 3) Kanikowska D, Sato M, Sugenoja J, Shimizu Y, Nishimura N, Inukai Y, Iwase S. Attenuated thermoregulatory responses with increased plasma osmolality in obese subjects during two seasons. *Int J Biometeorol.* 2012 Sep 29. [Epub ahead of print]
- 4) Sato M, Kanikowska D, Iwase S, Shimizu Y, Nishimura N, Inukai Y, Sato M, Sugenoja J. Seasonal differences in melatonin concentrations and heart rates during sleep in obese subjects in Japan. *Int J Biometeorol.* 2012 Oct 31. [Epub ahead of print]
- 5) Ohshima Y, Tamada Y, Nishimura N, Inukai Y, Iwase S, et.al. Treatment of patients with acquired idiopathic generalized anhidrosis. *Br J Dermatol.* 2013 Feb;168(2):430-2. Epub 2012 Oct 5.
- 6) Goswami N, Roma PG, DeBoever P, Clement G, Hargens AR, Loeppky JA, Evans JM, Stein TP, Blaber AP, Van Loon JJWA, Mano T, Iwase S, Reitz G, Hinghofer-Szalkay HG. Using the moon as a high-fidelity analogue environment to study biological and behavioral effects of long-duration space exploration. *Planetary and Space Science,* 74(1) 111-120.
- 7) Van Loon JJWA, Baeyens JP, Berte J, Blanc S, Braak L, Bok K, Bos J, Boyle R, Bravenoer N, Eekhoff M, Chouker A, Clément G, Cras P, Cross E, Custaud MA, De Angelis M, De Dreu C, Delavaux T, Delfos R, Poelma C, Denise P, Felsenberg D, Fong K, Fuller C, Grillner S, Groen E, Harlaar J, Heer M, Heglund N, Hinghofer-Szalkay H, Goswami N, Hughes-Fulford M, Iwase s, Karemaker JM, Langdahl B, Linnarsson D, Lüthen C, Monici M, Mulder E, Narici M, Norsk P, Paloski W, Prisk GK, Rutten M, Singer P, Stegeman D, Stephan A, Stienen GJM, Suedfeld P, Tesch P, Ullrich O, Van den Berg R, Van de Heyning P, Delahaye A, Veyt J, Vico L, Woodward E, Young L, Wuyts F. A large human centrifuge for exploration and exploitation research. *AnnalesKinesiologiae* 1. 2012, 1, 201-215.
- 8) Iwase S, Kawahara Y, Miwa C, Nishimura N. Effect and efficacy of thermal environment provided by a new bathing style, “mist sauna bathing”. *Balneo Research Journal* 4 (1), in press, on issue Feb. 2013.
- 9) Iwase S, Kawahara Y, Nishimura N, Takada H, Nagata M, Niimi Y, Miwa C. Effects of dry and mist saunas on circulatory and thermoregulatory functions in humans. *Health* (2013) 5: in press. On February Issue, 2013.

- 10) Ohno H, Nishimura N, Yamada K, Shimizu Y, Iwase S, Sugenoja J, Sato M. Effects of water nanodroplets on skin moisture and viscoelasticity during air-conditioning. *Skin Research and Technology* (2013), in press.
- 11) Iwase S, Nishimura N, Mano T. Osteoporosis during spaceflight, In Valdés-Flores M ed, *New Findings of Osteoporosis*, InTec, Croatia, in press.
- 12) 大野秀夫, 西村直記, 山田邦之, 清水祐樹, 岩瀬 敏, 菅屋潤壹. 空調された室内で発生する微細気泡浴水分粒子による皮膚潤い効果についての生理学的検討: 仮説. *発汗学* 19(2): 60-64, 2012.
- 13) 岩瀬 敏. 精神性発汗の意義と温熱性発汗との比較. *発汗学* 19(2): 68-72, 2012.
- 14) 中垣明美, 馬場礼三, 稲見崇孝, 岩亨, 渡辺員支, 箕浦哲嗣, 岩瀬 敏. 非妊娠成人女性の妊婦水泳プログラムにおける自律神経活動 更年期前女性の年齢との関連性の検討. *愛知医科大学看護学部紀要* 10: 25-31, 2011.
- 15) 桑原裕子, 塚原, 岩瀬 敏, 清水祐樹, 西村直記, 菅屋潤壹. 皮膚交感神経活動と発汗. 電気刺激により誘発される精神性発汗は認知電位に依存する. *発汗学* 18 (2): 93-95, 2011.
- 16) 中垣明美, 馬場礼三, 稲見崇孝, 岩亨, 渡辺員支, 岩瀬 敏. 妊婦水泳の継続が妊娠経過におよぼす影響. 妊娠 23 週前開始の長期群と 24 週後開始の短期群との比較. *医学と生物学* 155 (12): 943-948, 2011.
- 17) 柳下武士, 玉田康彦, 伊東慶子, 大嶋雄一郎, 西村直記, 岩瀬 敏, 吉岡 洋, 村瀬允也, 渡辺大輔. 代償性発汗に対するボツリヌス毒素 A 局所注射両方の治療効果. *発汗学* 19 (1): 2-5, 2012.
- 18) 西村直記, 岩瀬 敏, 吉岡 洋, 横山智輝, 村瀬允也, 玉田康彦. 手掌多汗症治療ガイドラインは実際の診療に即しているのか? 客観的判断を生理学の立場から. *発汗学* 19 (1): 14-17, 2012.
- 19) 大野秀夫, 西村直記, 清水祐樹, 岩瀬 敏, 菅屋潤壹. エアコンから発生する(-)帯電微細水分粒子による皮膚の”はり”と潤い効果における季節差の影響. *発汗学* 19 (1): 27-29, 2012.
2. 学会発表
- 1) 犬飼洋子. 頸椎症による顔面多汗. 第 1 回愛知発汗研究会. 2012 年 2 月 14 日 (火). 名古屋
- 2) 犬飼洋子, 岩瀬敏, 西村直記, 清水祐樹, 佐藤麻紀, 鬼塚知里, 菅屋潤壹. 片側顔面の多汗の原因が同側/対側の頸椎症性脊髄症によると考えられた 5 例の検討—側性は圧迫様式による—. 第 132 回日本神経学会東海北陸地方会. 平成 24 年 3 月 3 日. 名古屋
- 3) Inukai Yoko, Iwase Satoshi, Shimizu Yuki, Nishimura Naoki, Kuwahara Yuko. Pathophysiology of a case of poikilothermia 変温症の一例の病態生理. 第 89 回日本生理学会大会 The 89th Annual Meeting of the PSJ, March 29 - 31, 2012, Matsumoto, S174, Program 2012
- 4) 佐藤麻紀, DominikaKanikowska, 岩瀬 敏, 清水祐樹, 西村直記, 犬飼洋子, 菅屋潤壹. 肥満者における体温調節応答とホルモンの季節性変動. 第 89 回日本生理学会大会. 2012 年 3 月 29-31 日, 松本
- 5) DominikaKanikowska, 佐藤麻紀, 岩瀬 敏, 清水祐樹, 西村直記, 犬飼洋子, 菅屋潤壹. 肥満者における 24 時間血圧および血中カテコールアミン濃度の季節性変動. 第 89 回日本生理学会大会. 2012 年 3 月 29-31 日, 松本
- 6) 犬飼洋子, 岩瀬 敏, 清水祐樹, 西村直記, 桑原裕子. 変温症(poikilothermia)の 1 例の病態. 第 53 回日本神経学会学術大会. 2012 年 5 月 22-25 日, 東京
- 7) Yoko S Inukai, Satoshi Iwase, Naoki Nishimura, Yuki Shimizu, Maki Sato, Junichi Sugenoja. Hemifacial hyperhidrosis associated with

ipsi/contralateral cervical disc herniation myelopathy. —compression pattern determines the laterality—. 13th Asian Oceanian Congress of Neurology, 4–8 June 2012, Melbourne, Australia

- 8) 犬飼洋子, 岩瀬 敏, 清水祐樹, 西村直記, 桑原裕子. 変温症の病態生理 Pathophysiology of poikilothermia. 第 25 回日本マイクロニューログラフィ学会. 平成 24 年 6 月 16 日, 金沢. プログラム・抄録 9
- 9) 岩瀬 敏, 西村直記, 犬飼洋子, 桑原裕子, 菅屋潤壹. 精神性発汗の意義と温熱性発汗との比較. 第 2 回 愛知発汗研究会. 2012 年 8 月 17 日, 名古屋
- 10) 犬飼洋子, 岩瀬 敏, 清水祐樹, 西村直記, 桑原裕子. 変温症の一例. 第 20 回日本発汗学会総会. 平成 24 年 8 月 24 日–25 日, 奈良. 抄録集・プログラム 42.
- 11) 岩瀬敏, 桑原裕子, 塚原玲子, 西村直記, 犬飼洋子, 菅屋潤壹, 間野忠明. 精神性発汗の意義と温熱性発汗との比較. 第 20 回日本発汗学会総会. 平成 24 年 8 月 24 日–25 日, 奈良. 抄録集・プログラム 38
- 12) 犬飼洋子, 岩瀬 敏, 清水祐樹, 西村直記, 佐藤麻紀, 桑原裕子, 菅屋潤壹. 体温調節障害が視床下部障害によると考えられた 3 例. 第 65 回日本自律神経学会総会. 2012 年 10 月 26 日, 東京. プログラム・抄録集 132
- 13) 犬飼洋子, 岩瀬 敏, 西村直記, 佐藤麻紀, 清水祐樹, 菅屋潤壹. 特発性後天性全身性無汗症の治療経過 - 過去 6 年間における当大学受診例 -. 第 65 回日本自律神経学会総会. 2012 年 10 月 26 日, 東京. プログラム・抄録集 132
- 14) 岩瀬 敏, 桑原裕子, 西村直記, 塚原玲子, 犬飼洋子, 菅屋潤壹, 間野忠明. 精神性発汗・血管収縮の意義と温熱性発汗・血管収縮との比較. 第 65 回日本自律神経学会総会. 2012 年 10 月 26 日, 東京. プログラム・抄録集 133
- 15) 犬飼洋子, 岩瀬 敏, 西村直記, 桑原裕子,

菅屋潤壹. 環境温の変化により体温変動をきたした 3 例. 第 58 回日本宇宙航空環境医学会大会. 2012 年 11 月 15-17 日, 豊橋. プログラム予稿集 13

- 16) 佐藤麻紀, Dominika Kanikowska, 岩瀬敏, 清水祐樹, 西村直記, 犬飼洋子, 佐藤元彦, 菅屋潤壹. 肥満者における睡眠中のメラトニン濃度と心拍数の季節性変動. 第 59 回中部日本生理学会. 2012 年 11 月 16-17 日, 岡崎
- 17) 犬飼洋子, 岩瀬 敏, 西村直記, 佐藤麻紀, 桑原裕子, 清水祐樹, 菅屋潤壹, 佐藤元彦. 体温調節異常が視床下部障害によると考えられた 3 例の病態生理. 第 59 回中部日本生理学会. 2012 年 11 月 16-17 日, 岡崎
- 18) 犬飼洋子, 岩瀬 敏, 清水祐樹, 西村直記, 桑原裕子, 菅屋潤壹, 佐藤元彦. 環境温により体温が変動した 2 例の病態生理. 第 40 回自律神経生理研究会. 2012 年 12 月 1 日, 東京. プログラム 2
- 19) 岩瀬 敏, 桑原裕子, 西村直記, 塚原玲子, 犬飼洋子, 菅屋潤壹, 間野忠明. 精神性発汗・血管収縮の意義と誘発電位との関連. 第 40 回自律神経生理研究会. 2012 年 12 月 1 日, 東京. プログラム 6
- 20) 犬飼洋子, 岩瀬 敏. 局所多汗症の病態解析. 平成 24 年度 厚生労働科学研究補助金(難治性疾患克服研究事業) 第 2 回特発性発汗異常症・色素異常症の病態解析と新規治療薬開発に向けた戦略的研究班(発汗異常班) 班会議. 平成 24 年 12 月 14 日, 東京

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

両側内視鏡的交感神経遮断術施行後の代償性発汗に対する
ボツリヌス毒素 A 局所注射療法のみノール法による評価

研究分担者 岩瀬 敏 愛知医科大学生理学 教授
玉田康彦 愛知医科大学皮膚科 講師
研究協力者 西村直記 愛知医科大学生理学 講師
吉岡 洋 名古屋第二赤十字病院呼吸器外科 部長
柳下武士 愛知医科大学医学部皮膚科学 助教
犬飼洋子 愛知医科大学生理学 講師

研究要旨 内視鏡的交感神経節切除術(ETS)後に、代償性多汗の起きる例にボツリヌス毒素 A(Botox A)を皮下注し、効果を得た症例の Minor 法とサーモグラフィーの結果から、Botox A の皮下注の有効性を確認した。ETS のレベルが同じでも、個人差により、発汗のレベルや、代償性多汗の多さに、差が生ずることが判明した。

A. 研究目的

本研究は、内視鏡的交感神経節切除術(ETS)により発汗状態がどのように変化するかを Minor 法により評価し、代償性発汗がどのように展開するか、さらには代償性発汗に対し、ボツリヌス毒素 A(Botox A)を皮下注した処置における有効性も Minor 法により解析することを目的とした。

B. 研究方法

本研究の流れは、ETS の希望者に吉岡が手術を施行し、西村と岩瀬が Minor 法およびサーモグラフィーによる評価をし、さらに ETS による代償性多汗に不満な患者に対し玉田と柳下が Botox A 皮下注による治療を行い、その後に同様の評価を行うこととした。

ETS の手術法は、テイラーメイド手術と称し、支配領域の皮膚にレーザードプラー皮膚血流量計のプローブを貼付、交感神経節を電気刺激することで血流の低下がどのように起きるかを判定、焼灼すべき神経節を同定した。

Minor 法に関しては、ポピドンヨード、蓖麻子油、無水アルコールを混じた液を、被験者の全身に塗布

し、乾燥後に澱粉を振り掛けた後、室温 40℃、相対湿度 50%の人工気候室に入室させ、20 分ほどの発汗状態を観察した。

C. 研究結果

1) 両側 ETS 後に発汗レベルに差が生じた症例

図 1 に両側 ETS 後に無汗レベルに差が生じた例を Minor 法の画像とサーモグラフィー画像で示す。本例は左右共に ETS により T5 レベルで交感神経焼灼を行った (T5 神経節下端を電気メスにて焼灼)。Minor 法によっても、サーモグラフィーによっても、発汗レベルに差がみられ、右の方が高く (図 1)、また、顔面発汗は低下していた。本例においては、腰部、大腿部の多汗症を患者が訴えた (図 2) ため、大腿部に Botox A の皮下注を行い、注射部位の発汗低下を観察した (図 3)。さらに発汗低下は、サーモグラフィーでも観察された (図 4)。このような下腿の代償性発汗過多に対し、Botox A を皮下注したところ、下肢温の改善を観察し、Botox A の代償性発汗に対する効果が確認された。

2) 片側 (右側) と両側 ETS 後において、発汗レベルに差が認められた症例

ETS 前では、両上肢から体幹にかけて発汗領域がみられ、顔面温度は体幹よりも高かったが、右側 T3/4 の ETS 後には、右上肢から右前胸部、背側肩胛部にかけて無汗となり、顔面と体幹、下肢の発汗増加が観察された (図 5, 6)。その後、左側 T4 の ETS を施行すると、前胸部、肩胛部の無汗部の広がりには差がないが、発汗部のサーモグラフィーが片側時より低温を呈しており、体幹や下肢に代償性発汗を呈した。そのため、下肢に Botox A の皮下注を行い、多汗の改善をみた (図 7, 8)。

D. 考察

限局性多汗症である掌蹠多汗症に対する内視鏡的交感神経節切除術 ETS は、従来までは確実に手掌を無汗にする最良の方法と考えられてきたが、非遮断部支配の皮膚、とくに体幹、臀部、大腿に大量の発汗を自覚するようになり、代償性発汗として問題視されるようになってきた。本来、代償性発汗とは神経疾患等により部分的に無汗症領域が生じた場合、その無汗領域の上下、あるいは対側に多汗を生ずる場合をいうが、最近はこの ETS 後の多汗も代償性多汗、代償性発汗と称するようである。

ETS は明らかに手掌の発汗を停止させるため、有効な治療法であったが、手掌のみならず顔面までも完全に発汗を停止させるために、腰回り、臀部、大腿部などにおける代償性発汗が問題となった。

その後、代償性発汗が生じるための訴訟も起きたため、次第に本手術を行う施設も、手術数も減少しているのが現状である。吉岡らの考案したテイラーメイド手術は、その代償性発汗を最小に留めるため、極力無汗範囲を少なくし、手掌無汗も完全には消失させない手術法である。一方でこれまでの ETS の効果に対する報告は、患者の申告やアンケートによる満足度の報告にとどまっており、客観的な評価とは言えなかった。

これまでに従来までの ETS による手術後の Minor 法による結果を報告してきたが、そのような症例では顔面も無汗となっており、われわれの仮説とする交感神経出力一定説による垂直性代償性発汗や水平性代償性発汗の理論と区別できなかつた。そこで今

回、テイラーメイド手術による ETS 後の Minor 検査、さらには代償性発汗がみられた場合には、Botox A の皮下注効果についての Minor 法による観察を行った。

サーモグラフィーによる評価においては、皮膚血流量の増減による血液温の熱放散増減と、発汗による蒸散の過多の両者が、皮膚温を決定するため、脱神経領域においては皮膚血流量増加と無汗による皮膚温上昇が観察される。

症例 1 では顔面発汗は消失しており、そのためか体幹部 (腰部)、大腿部に代償性多汗を訴えた。この代償性多汗は、以前報告したような従来型 ETS の手術後の Minor 法やサーモグラフィーによる客観的証明に比較して低下はしていたが、術前より亢進していた。患者の代償性多汗の訴えにより Botox A の皮下注を腰部と大腿部に施行したが、ある程度の満足が得られた。その発汗低下の程度も Minor 法やサーモグラフィーによって客観的に評価できた。

症例 2 においては、顔面発汗は温存されたが、やはり腰部、下肢に代償性発汗が観察された。その程度は症例 1 よりやや少ない程度であったが、このわずかな差を症例 1 では多い、2 では満足と感じており、代償性発汗に対する主観的評価には、かなり個人差があることが推測された。

その結果として、テイラーメイド手術を行えば、顔面無汗をある程度は予防でき、代償性発汗も Minor 法により、それほど多くはないことが判明した (一部は昨年度報告した)。さらに、顔面無汗を来さなかつた症例の解析により、Lin-Telaranta classification (Lin CC, Telaranta T. Ann ChirurGynaecol 2001) よりも交感神経出力一定説の方が有力ではないかという仮説を提唱したい。

ただ、顔面発汗が低下した症例よりにおいては、保持された症例に比較して、同じ程度の代償性発汗を代償性発汗がひどいと感じているために、テイラーメイド手術により顔面発汗はなるべく温存する方が望ましいと思われる。

ETS を施行した患者における代償性多汗の訴え後に、Minor 法やサーモグラフィーを施行しながら人工気候室で加温する機械は、それほど多くないため、

これからも症例の蓄積を行い、患者の希望する Quality of Life を実現できるよう手術、検査、処置の流れを確立したい。

E. 結論

- 1) 代償性発汗は、水平性にも垂直性にも起こる。
- 2) 代償性発汗は過度に亢進した交感神経のフローを中断することにより、それが他方向に出力されるために起こるのではないか（交感神経出力一定説）という仮説が有力なのではないか。
- 3) ETS による発汗抑制には個人差が大きいため、患者の十分な満足を得るためには Minor 法やサーモグラフィーによる評価が必要である。

図1. 両側 ETS 後 (T4) に左右差が見られた例

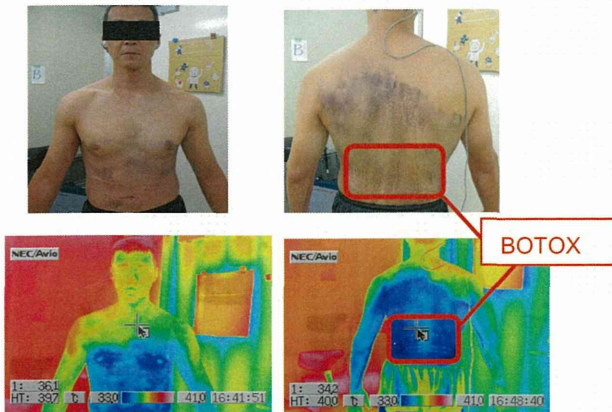


図2. 腰部における代償性多汗に対する Minor 法



図3. 大腿背部, 外側部に Botox 注



図4. 大腿背部に Botox 注射後のサーモグラフィー

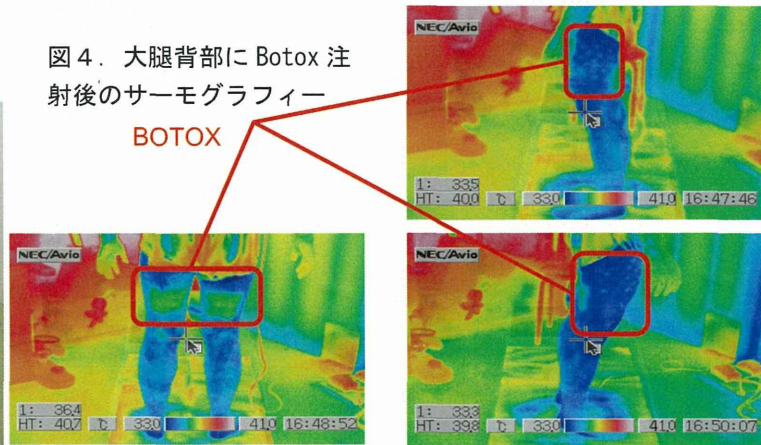


図5. 両側 ETS 後 (T3/4→T4) に左右差が見られた例



図6. 両側 ETS 後に左右差が見られた例のサーモグラフィー

