

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Funasaka Y, Abdel-Daim M, Kawana S, Nishigori C.	Effect of chemical peeling on the skin in relation to UV irradiation.	Exp Dermatol	vol 21 Suppl1	31-35	2012
Hirao A, Oiso N, Hama M, Higashimori N, Tatsumi Y, Kawada A.	Allergic contact dermatitis from diethyl sebacate in a topical antimycotic medicament.	J Cosmet Dermatol Sci Appl	vol 2	216-218	2012
Itoi S, Tanemura A, Nishioka M, Sakimoto K, Iimuro E, Katayama I.	Evaluation of the clinical safety and efficacy of a newly developed 308-nm excimer lamp for vitiligo vulgaris.	J Dermatol.	39(6)	559-61	2012
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	vol 158A	2258-2265	2012
Kawada A, Wada T, Oiso N.	Clinical effectiveness of once-daily levofloxacin for inflammatory acne with high concentrations in the lesions.	J Dermatol	vol 39	94-96	2012
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, Mitsuhashi Y, Suzuki T.	Eleven novel mutations of the ADAR1 gene in dyschromatosis symmetrica hereditaria.	J Dermatol Sci.	66(3)	244-545	2012
Kawaguchi M, Valencia JC, Namiki T, Suzuki T, Hearing VJ.	Diacylglycerol kinase regulates tyrosinase expression and function in human melanocytes	J Invest Dermatol	vol 132	2791-2799	2012
Kawakami T, Soma Y.	Tyrosinase-related protein1 in mouse melanocytes at early embryonic stage.	J Dermatol Sci	vol 67	194-196	2012
Kono M, Akiyama M, Kondo T, Suzuki T, Suganuma M, Wataya-Kaneda M, Lam J, Shibaki A, Tomita Y.	Four novel ADAR1 gene mutations in patients with dyschromatosis symmetrica hereditaria.	J Dermatol	vol 39	819-821	2012
Kono M, Kondo T, Ito S, Suzuki T, Wakamatsu K, Ito S, Tomita Y.	Oculocutaneous albinism 1 minimal pigment type: A case report on the analysis of genotype of an OCA1MP patient.	Br J Dermatol	vol 166	896-898	2012
Kono M, Kondo T, Ito S, Suzuki T, Wakamatsu K, Ito S, Tomita Y.	Genotype analysis in a patient with oculocutaneous albinism 1 minimal pigment type.	Br J Dermatol	vol 166	896-898	2012
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.	25(2)	219-30	2012

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Matsuda H, Oiso N, Fujita Y, Ikegami H, Kawada A.	Scleredema diabeticorum in a patient with the normal range of the hemoglobin A1c level and impaired glucose tolerance.	J Cosmet Dermatol Sci Appl	vol 2	141-143	2012
Matsumoto Y, Mitsuhashi Y, Monma F, Kawaguchi M, Suzuki T, Miyabe C, Igarashi A, Tsuboi R.	Nephrogenic systemic fibrosis: a case report and review on Japanese patients.	J Dermatol	vol 39	449-453	2012
Miyake M, Oiso N, Kawada A.	Dermoscopic appearances in the superficial and deep type of infantile hemangioma.	J Cosmet Dermatol Sci Appl	vol 2	212-213	2012
Miyake M, Oiso N, Kawada A.	Occupational contact dermatitis in hairdressers.	Acta Med Kinki Univ	vol 37	77-80	2012
Morita R, Oiso N, Kawada A.	Concomitant occurrence of segmental neurofibromatosis and lung adenocarcinoma.	J Cosmet Dermatol Sci Appl	vol 2	265-266	2012
Nakano S, Oiso N, Kawada A.	Coexisting pustular and ulcerative pyoderma gangrenosum.	Eur J Dermatol	vol 22	153-154	2012
Nakayama T, Highchi T, Oiso N, Kawada A, Yoshie O.	Expression and function of FRA2/JUND in cutaneous T-cell lymphomas.	Anticancer Res	vol 32	1367-1374	2012
Oiso N	Allergic examination for Biodefense.	J Bioterr Biodef	vol 3	1000e108	2012
Oiso N	Biosafety for global society.	Biosafety	vol 1	1000e114	2012
Oiso N	Biosafety for targeted therapy.	Biosafety	vol 1	1000e127	2012
Oiso N, Kimura M, Tanemura A, Tsuruta D, Itou T, Suzuki T, Katayama I, Kawada A.	Blaschkitis-like eruptions with hypodontia and low IκB kinase gamma expression.	J Dermatol	vol 39	941-943	2012
Oiso N, Kawada A.	Cervical auricles in a family.	Eur J Dermatol	vol 22	395-396	2012
Oiso N, Morotomi T, Tanabe F, Isogai N, Tatsumi T, Kawada A.	Dermoscopic assessment for a brushing treatment for a patient pelted with metal fragments in an industrial explosion.	J Dermatol	vol 39	1104-1105	2012
Oiso N, Murata I, Hayashi M, Amatsu A, Yoshida M, Suzuki T, and Kawada A	Dermoscopic features of dyschromatosis symmetrica hereditaria.	J Dermatol	vol 38	91-93	2012
Oiso N, Tsuruta D, Imanishi H, Kobayashi H, Kawada A.	Erythema dyschromicum perstans in a Japanese child.	Pediatr Dermatol	vol 29	637-640	2012
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	vol 22	793-734	2012

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Oiso N, Kawada A.	Freckling promoted by topical tacalcitol in a Japanese boy with left eyelid vitiligo.	Pediatr Dermatol	vol 29	71-672	2012
Oiso N, Kawada A.	House cat scratching-induced linear vitiligo as Köbner phenomena.	J Dermatol	vol 39	798-799	2012
Oiso N, Tatsumi Y, Arao T, Rai S, Kimura M, Nakamura S, Itou T, Nishio K, Matsumura I, Kawada A.	Loss of genomic DNA copy numbers in the p18, p16, p27 and RB loci in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm.	Eur J Dermatol	vol 22	393-394	2012
Oiso N, Kurokawa I, Kawada A.	Nail isthmus: a distinct region of the nail apparatus.	Dermatol Res Pract	vol 2012	925023 (3 pages)	2012
Oiso N*, Kawada A* (*co-first authors)	Pigmentary mosaicism and specific forms of phylloid hypo- and hypermelanosis.	World J Dermatol	vol 1	6-9	2012
Oiso N, Kawada A.	Renbök phenomenon in a patient with alopecia areata universalis and psoriasis.	J Dermatol	vol 39	288-289	2012
Oiso N, Kawada A.	Unusual exophytic inclusion warts as a cutaneous horn on the dorsum of the hand.	Eur J Dermatol	vol 22	152-153	2012
Oiso N, Kimura M, Itoh T, Kawada 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	vol 39	1097-1099	2012
Oshimo T, Fukai K, Abe Y, Hozumi Y, Yokoi T, Tanaka A, Yamanishi K, Ishii M, Suzuki T.	Pediatric case report: clinical profile of a patient with PCWH with p.Q377X nonsense mutation in the SOX10 gene.	J Dermatol	vol 39	1022-1025	2012
Rice GI, Kawaguchi M, Suzuki T, Crow YJ et al.	Mutations in ADAR1 cause Aicardi-Goutières syndrome associated with a type I interferon signature.	Nat Genet	vol 44	1243-1248	2012
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	vol 132	1877-1885	2012
Sakamoto S, Oiso N, Emoto M, Uchida S, Hirao A, Tatsumi Y, Matsumura I, Kawada A.	Cellulitis with leukocytopenia as an initial sign of acute promyelocytic leukemia.	Case Rep Dermatol	vol 4	47-49	2012
Shimanuki M, Takeda K, Kawaguchi M, Suzuki T, Shibahara S.	Lipocalin-type prostaglandin D synthase as a marker for the proliferative potential of melanocyte-lineage cells in the human skin.	J Dermatol	vol 39	699-704	2012

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sugiura K, Takeichi T, Kono M, Ogawa Y, Shimoyama Y, Muro Y, Akiyama M.	A novel IL36RN/IL1F5 homozygous nonsense mutation, p.Arg10X, in a Japanese patient with adult-onset generalized pustular psoriasis.	Br J Dermatol	vol 167	699-701	2012
Takeda M, Okamoto I, Tsurutani J, Oiso N, Kawada A, Nakagawa K.	Clinical impact of switching to a second EGFR-TKI after a severe AE related to a first EGFR-TKI in EGFR-mutated NSCLC.	Jpn J Clin Oncol	vol 42	528-533	2012
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.	67(3)	207-9	2012
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.	22(4)	568-70	2012
Tanemura A, Takahashi A, Ueki Y, Murota H, Yamaguchi Y, Katayama I.	Therapeutic comparison between sun irradiation vs. narrowband UVB phototherapy along with concomitant topical tacalcitol for vitiligo vulgaris	JCDSA.	vol 2	88-91	2012
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.	22(2)	279-80	2012
Terao M, Tanemura A, Katayama I.	Vitiligo exacerbated after herpes zoster.	J Dermatol.	39(11)	938-9	2012
Uchida S, Oiso N, Suzuki T, 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	vol. 2	252-253	2012
Wada T, Kawada A, Hirao A, Sasaya H, Oiso N.	Efficacy and safety of a low-energy double-pass 1450-nm diode laser for the treatment of acne scars.	Photomed Laser Surg	vol 30	107-111	2012
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.	148(1)	138-9	2012
Yajima I, Kumasaka YM, Naito Y, Yoshikawa T, Takahashi H, Funasaka Y, Suzuki T, Kato M.	Reduced GNG2 expression levels in mouse malignant melanomas and human melanoma cell lines.	Am J Can Res	vol 2	322-329	2012

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yamamoto T, Nakano Goto S, Abe S, Kirii E, Yamashita H.	Difluprednate ophthalmic emulsion 0.05% as adjunctive treatment to panretinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy with clinically significant macular edema.	Retinal Cases & Brief Reports	6(3)	228-231	2012
Yogianti F, Kunisada M, Ono R, Sakumi K, Nakabeppu Y, Nishigori C.	Skin Tumours Induced by Narrowband UVB Have Higher Frequency of <i>p53</i> Mutations than Tumours Induced by Broadband UVB Independent of <i>Ogg1</i> Genotype.	Mutagenesis	vol 27	637-643	2012
石橋淳子、鈴木高子、吉永英司、大磯直毅、川原 繁、川田 暁、橋本 隆	線状 IgA 水疱症の 1 例	皮膚科の臨床	vol 54	91-94	2012
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	vol 199	1-6	2012
大磯直毅	【白斑を知る】 脱色素性母斑と pigmentary mosaicism の病態	日本美容皮膚科学会雑誌	vol 22	18-24	2012
大磯直毅	【疣贅治療 now】 活性型ビタミン D3 軟膏を用いた疣贅治療	MB derma	vol 193	47-51	2012
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	vol 122	3147-3149	2012
大磯直毅	ダーモスコピー：アドバンストコース 血管病変のみかた	日皮会誌	vol 122	3511-3513	2012
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	22	1-10	2012
鈴木加余子、松永佳世子、矢上晶子、足立厚子、伊藤政俊、乾 重樹、宇宿一成、海老原 全、大磯直毅、岡恵子、河合敬一、鹿庭正昭、関東裕美、佐々木和美、杉浦真理子、杉山真理子、大迫順子、高山かおる、角田孝彦、尾藤利憲、中田土起丈、西岡和恵、堀川達弥、横関博雄	ジャパニーズスタンダードアレルギー (1994) の 2005 年度～2007 年度陽性率とジャパニーズスタンダードアレルギー (2008) の 2009 年度陽性率	J Environ Dermatol Cutan Allergol	vol 6	67-84	2012

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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	尋常性白斑診療ガイドライン	日皮会誌	122	1725-40	2012
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	vol 10	485-493	2012
種村 篤, 壽 順久, 片山一朗	尋常性白斑の病態 update	Aesthetic Dermatology.	vol 22	11-17	2012
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	22	11-17	2012
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	vol 191	7-14	2012
竹内聖二, 中野英司, 山下 大介, 井川健, 森田明理, 荻田典生, 錦織千佳子	軽症型 A 群色素性乾皮症の 1 例	小児皮膚科	[in press]		
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	vol 54	999-1002	2012
錦織千佳子	しわは生活習慣から!?	健康ぶらざ (日医ニュース 第 1220 号)	No.367		2012
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	No.4595		2012
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	No.4599		2012

特発性後天性全身性無汗症診療ガイドライン

監修 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）特発性後天性全身性無汗症の病態解析及び治療指針の確立班

編集 「特発性後天性全身性無汗症診療ガイドライン」作成委員会

特発性後天性全身性無汗症診療ガイドラインの 作成にあたって

特発性後天性全身性無汗症は、稀な疾患であるが多くの患者は熱中症を予防するために家から出ることができないなどQOLの著しく低い疾患である。しかしながら依然病態も明らかでなく、確立した治療法もない。今回治療ガイドラインが作成され、重症度に応じた治療指針により、ステロイドパルス療法など適応の有無に関わらず施行されている現在の過剰医療を抑制し、医療費削減も期待できる可能性がある。また適切に治療することにより無汗症を伴う活動期の青年層がうつ熱のため労働、勉強などが十分にできない状態も改善され、勤勉、勤労意欲を高めることが可能となり、日本の経済生産性も向上することが期待できると信じている。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
特発性後天性全身性無汗症の病態解析及び治療指針の確立班 班長
佐藤貴浩
防衛医科大学校 皮膚科学講座
2012年6月

序

「特発性後天性全身性無汗症診療ガイドライン」

作成委員会

委員長 中里良彦

1. ガイドライン作成の背景

特発性後天性全身性無汗症は、概念、診断基準、適切な治療法などは明らかにされておらず本邦における正確な患者数も把握されていない。今回、特発性後天性全身性無汗症の診断基準、診療ガイドラインが策定されることにより、本邦における発症頻度が明らかにされ、重症度に応じた治療指針に沿って治療が行われるようになれば、適切な治療により無汗症に悩む活動期の青壮年層の精神的苦痛を改善し、青壮年期無汗症患者の勤勉、勤労意欲を高めることが可能である。

2. ガイドラインの位置づけ

本委員会は日本自律神経学会、日本発汗学会から委嘱された委員らにより構成され、2011年4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特発性後天性全身性無汗症の基本的、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

(1)

こともできない。

4. エビデンスのレベルと推奨度

本ガイドラインのなか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1)に基づいて決定した。

I. 疫学・病因・病態生理

1. 疫学

特発性後天性全身性無汗症(AIGA: acquired idiopathic generalized anhidrosis)の疫学的調査の報告はなく、その有病率・罹患率は不明である。これまでの症例報告は100例程度であり、稀な疾患と推測される。しかし、暑熱の暴露や激しい運動をしなければ発病に気付かなかったり、無汗症を伴うコリン性蕁麻疹や無汗症を伴うアトピー性皮膚炎などの診断を受けている症例もあると考えられ、AIGAと診断される症例は全体のごく一部である可能性がある。症例報告のほとんどは日本からであり、有病率に人種差、地域差がある可能性がある。性差に関しては

8割以上が男性と際立っている。発症年齢は10歳代から30歳代の若年に多いが、幼児から70歳代までのあらゆる年齢で発症する可能性がある¹⁾。

なお、本研究班が行った疫学調査結果では、本邦大学病院神経内科、皮膚科94施設における過去5年間のAIGA患者総数は145例(男性126例、女性19例)で男性有意に発症率が高かった。また発症年齢は1歳~69歳までの広い範囲にわたり、好発年齢は10歳代~30歳代、平均年齢は30.3歳(男性31.0歳、女性22.7歳)であった²⁾。

2. 病因・病態生理

発汗神経から汗腺への神経伝達物質は、通常の交感神経と異なりアセチルコリンが用いられる。発汗神経活動は、バースト状に発射され、呼吸運動にある程度同期している。発汗神経活動に同期して、汗腺からの汗滴分泌は拍出されており、発汗波と呼ばれる。

AIGAでは、

- ① 発汗神経障害(Sudomotor neuropathy)
- ② 特発性純粋発汗不全(Idiopathic pure sudomotor failure: IPSF)

(付表1) 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。

2012年6月

③ 特発性汗腺不全 (Sweat gland failure) の3つの病態が考えられる¹⁾。

マイクロニューログラフィにより記録される汗腺支配の皮膚交感神経活動は、①発汗神経障害では低下しているが、②IPSFと③特発性汗腺不全の初期では、正常または亢進している³⁾。したがって、②③は発汗を誘発する神経シグナルは正常であるか亢進しているが、汗腺が応答しない状態にあると言える。③特発性汗腺不全の場合、汗腺自体に異常があるために発汗しないが、②IPSFの場合は、発汗運動神経末端から放出されるアセチルコリンに対して、汗腺のコリン受容体が反応しないことにあると考えられる。若年男性に多く、疼痛・異常知覚やコリン性蕁麻疹を合併しやすいが、精神性発汗は保たれる。これはコリン受容体に作用できない過剰なアセチルコリンによるものと考えられている。さらに血清IgE高値を示す症例が多く、早期ならばステロイドパルス療法が著効することからも、自己免疫的機序が推察されている⁴⁾。

発汗神経障害の障害部位には、(1)視床下部⁵⁾、(2)延髄、脊髄、(3)交感神経節前、節後遠心性線維の可能性が示唆されるが、いずれも環境温の変化に対し、皮膚交感神経活動の発射活動に変化がみられない。特に視床下部性の障害に対しては、発汗閾値の低下のこともある。延髄、脊髄の障害においては、全身性無汗を呈することは稀で、髄節性の障害を呈することが多い。交感神経節前、節後遠心性障害の障害においては、同時に血管収縮神経障害を合併していることも多い。末梢皮膚血流量をレーザードブラー皮膚血流量計により計測し、通常ではみられる皮膚交感神経活動のバースト発射に反応してみられる皮膚血流量低下が、発汗運動神経障害においては見られない。一方、IPSFや特発性汗腺不全では、皮膚血流量の低下が正常に認められる。

IPSFと特発性汗腺不全の間には、病歴に差があり、特発性汗腺不全の病歴はかなり長い。このことから、自律神経性ニューロパシーや発汗神経障害、あるいはIPSFによる無汗症の二次的変化に伴い、組織学的変性を起こす場合と、原発性に免疫学的破壊が汗腺に起こることにより無汗を呈する場合があると考えられるが、この両者は現在においては鑑別ができない。したがって、特発性汗腺不全には、heterogenousな多くの病態が含まれる可能性がある。

これに対してIPSFはかなり確立したhomogenousな疾患と考えることができる。AIGAの中でもIPSFの占める割合は多く、IPSFは狭義のAIGAといってもよいだろう。

文 献

- 1) 岩瀬 敏. 特発性後天性全身無汗, 医事新報. 2003; 4136: 1-10.

- 2) 佐藤貴浩ほか. 特発性後天性全身性無汗症の病態解析及び治療指針の確立, 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業, 平成23年度総括・分担研究報告書. 2012; 28-37.
- 3) Murakami K, Sobue G, Iwase S, et al. Skin sympathetic nerve activity in acquired idiopathic generalized anhidrosis. *Neurology* 1993; 43: 1137-1140.
- 4) Nakazato Y, Tamura N, Ohkuma A, et al. Idiopathic pure sudomotor failure: anhidrosis due to deficits in cholinergic transmission. *Neurology* 2004; 63: 1476-1480.
- 5) Watanabe T, Iwase S, Saito K, et al. Altered sympathetic thermoregulation in patients with hypothalamic dysfunction following resection of suprasellar tumors. *Auton Neurosci* 2004; 112: 80-87.

II. 診断と鑑別

1. 無汗症の分類

発汗を促す環境下(運動, 高温, 多湿)においても、発汗がみられない(もしくは発汗が減少/低下する)疾患を無汗症という。無汗症には、先天性/遺伝性に生じる無汗症のほか、後天性に生じる無汗症が存在する¹⁾。さらに、後天性無汗症は神経疾患、内分泌・代謝疾患を基礎に生じる無汗症や薬物性無汗症²⁾などの続発性無汗症と発汗障害の病態、原因・機序が不明の特発性無汗症³⁾に分類できる。特発性無汗症のうち、AIGAは、無汗の分布がほぼ全身の広範囲におよぶもので、「後天的に明確な原因なく発汗量が低下し、発汗異常以外の自律神経異常および神経学的異常を伴わない疾患」と定義される⁴⁾。患者は体温調節に重要な発汗が障害されるため、運動や暑熱環境で容易に体温が上昇する。したがって特発性分節型無汗症⁵⁾やRoss症候群など、無汗の分布が髄節性/分節型を示す無汗症とは区別される(図1)。

2. AIGA, 特にIPSFの症状

無汗/減汗(発汗低下)は全身の広範囲にみられるが、発汗が一部残存することも少なくない。特に頭部、顔面、腋窩、手掌・足底は発汗が残存しやすい部位と考えられている。患者は体温調節に重要な発汗が障害されるため、運動や暑熱環境でうつ熱を起こし、全身のほてり感、体温上昇、脱力感、疲労感、顔面紅潮、悪心・嘔吐、頭痛、めまい、動悸などがみられ、熱中症に至ることもある。運動や暑熱環境で誘発される皮膚のピリピリする痛み・発疹(コリン性蕁麻疹)がしばしばみられる。一部に自然寛解する例もあるが、多くは慢性の経過をとる。

3. AIGAの診断基準(特発性後天性全身性無汗症の病態解析及び治療指針の確立班作成)

A: 明らかな原因なく後天性に全身の無汗/減汗(発汗低下)を生じる。ただし、発汗以外の自律神経症候および神

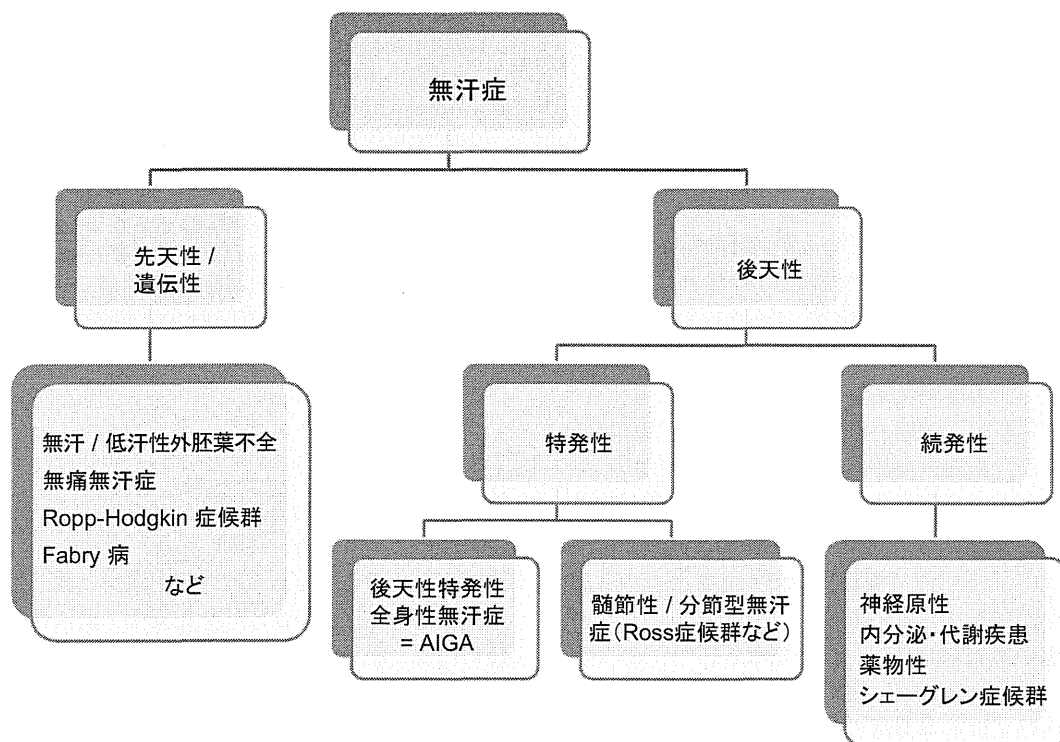


図1 無汗症の分類

経学的症候を認めない。

B1: 発汗試験で全身の広範にわたる温熱性発汗の低下・消失がみられる。

2: 発汗低下によると思われる症状の既往がある。

(運動や暑熱環境での全身のほてり感, 体温上昇, 脱力感, 疲労感, 顔面紅潮, 悪心・嘔吐, 頭痛, めまい, 動悸など)。

参考項目

1. 発汗誘発時に皮膚のピリピリする痛み・発疹 (コリン性蕁麻疹) がしばしばみられる。
2. 発汗低下に左右差なく, 腋窩の発汗ならびに手掌・足底の精神性発汗は保たれていることが多い。
3. アトピー性皮膚炎は AIGA に合併することがあるので除外項目には含めない。

A+B1 または A+B2 をもって AIGA と診断する。

4. AIGA の鑑別・検査

温熱発汗試験:

人工気象室や, 簡易サウナ, 電気毛布などを用いて加温により患者の体温を上昇させ発汗を促し, ミノール法⁶⁾, ラップフィルム法を用いて全身の発汗の分布を観察する。正常人では 15 分程度の加温により全身に発汗を認める。一方, AIGA では, 発汗する部位が顔面, 頸部, 腋窩, 手

掌, 足底など一部分に限られ, その他の部位では発汗がみられないかまたは著しく減少している。

薬物性発汗試験:

AIGA の病巣診断に用いられる。

・局所投与: 5% 塩化アセチルコリン (オピソート[®]: 0.05 ~ 0.1 mL) を皮内注射する。正常人では数秒後より立毛と発汗がみられ, 5 ~ 15 分後までに注射部位を中心に発汗を認める⁷⁾ 腺障害による AIGA では発汗を認めない。

定量的軸索反射性発汗試験 (QSART: quantitative sudomotor axon reflex tests):

アセチルコリンをイオントフォーシスにより皮膚に導入し, 軸索反射による発汗のみを定量する試験⁸⁾ IPSF では, 発汗が誘発されない。

皮膚生検 (光顕・電顕):

AIGA のうち, 特発性純粋発汗不全 (IPSF) では光顕上, 通常汗腺に形態異常を認めないが, 汗腺周囲にリンパ球浸潤を認めるときがある。また特発性汗腺不全では汗腺分泌細胞の膨化や委縮, 角層の過角化などがみられる場合がある⁹⁾

血清総 IgE 値測定:

IPSF では血清総 IgE 値が高値の場合がある。

サーモグラフィー:

温熱発汗試験と併せて, サーモグラフィーを施行する

と、発汗のない部位に一致して体温の上昇が認められる。

また、各種検査のうち温熱発汗試験・薬物性発汗試験・定量的軸索反射性発汗試験については現在保険適用がない。

5. AIGA の重症度分類（特発性後天性全身性無汗症の病態解析及び治療指針の確立班作成）

重症度レベル分類

レベル 1：生活や仕事に支障がない。

レベル 2：熱中症は起こさないが、暑熱環境や運動を避ける必要性や、皮膚の痛みのために生活や仕事に時々支障がでる。

レベル 3：熱中症は起こさないが、暑熱環境や運動を避ける必要性や、皮膚の痛みのために生活や仕事に頻繁に支障がでる。

レベル 4：体温上昇のために、めまい・たちくらみ、筋肉痛・筋肉の硬直・気分不快・意識障害・痙攣などの熱中症の症状がみられるため暑熱環境や運動を避ける必要性がある。

文 献

- 1) 中里良彦, 島津邦男, 田村直俊. 特集：発汗の神経学—無汗症. 神経内科 1996; 44: 131—136
- 2) 中里良彦, 田村直俊, 荒木信夫. 薬物誘発性無汗症. 自律神経 2010; 47: 428—431.
- 3) 中里良彦. 特発性無汗症. Annual Review 神経 2006: 309—317.
- 4) 中里良彦. 特発性全身性無汗症. 神経治療学 2001; 18: 141—149.
- 5) 中里良彦. 特発性分節型無汗症. 自律神経 2004; 40: 327—334.
- 6) Minor V. Ein neues verfahren zu der klinischen untersuchung der shweissabsonderung. Z Neurol 1927; 101: 302—308.
- 7) 斎藤 博. 発汗検査, 医学のあゆみ, 別冊神経疾患 state of arts (1) : 228—231, 1999.
- 8) 中里良彦. 定量的軸索反射性発汗試験 (QSART). 自律神経 2006; 43: 327—333.
- 9) 中里良彦. 特発性全身性無汗症. 神経治療 2001; 18: 141—149.

III. 治療とクリニカルクエスション

①副腎皮質ステロイド薬の全身投与は AIGA に有効か？

推奨度：C1

推奨文：根拠は十分でないが、多数の症例報告の知見から推奨される治療である。

しかし、発症から治療開始までの期間が長い例、汗腺組織の変性がみられる例では反応が不良とする報告があり、発症早期に行うことが勧められる。ただし保険適用外である。

解説文：過去に報告された 100 例程度の報告のうち半数以上でステロイド治療に関する記載があり、そのほとんどで改善・治癒が得られている（レベル V）¹⁻⁴⁾。ステロイドの有効性を検討した無作為化比較試験の報告はないが、多数の症例報告の知見からは推奨される治療と考えられる。

過去の報告で施行されているステロイド治療の内容は、ステロイド・パルス療法単独、ステロイド・パルス療法後に後療法としてプレドニン内服治療を追加するもの、ステロイド内服治療単独などである。ステロイド・パルス療法としてはメチルプレドニゾロン（500～1,000 mg/日）の 3 日間点滴静注を 1～2 クール行っている報告が多い。ステロイド・パルス療法に後療法を行った報告では 30～60 mg/日のプレドニゾロンを経口投与しているものが多い¹⁻⁴⁾。ステロイド経口単独治療の場合はプレドニンを連日 30～60mg 投与後に漸減していく報告が多いが、2.5 mg～5mg 連日とごく少量で開始して改善がみられた症例も報告されている⁵⁾。しかし、ステロイドの適正な投与量についてのエビデンスはなく、今後の検討が必要である。

治療効果の発現時期については、ステロイド・パルス治療の場合は、しばしば治療開始直後～数日後といったかなり早い時期から改善がみられる²⁾³⁾。ステロイド治療の効果を迅速に知りたい場合や、短期間で改善を期待する場合はステロイド・パルス療法が適しているかもしれない。

治療の反応性と関連する因子に関しては、発症年齢が若く、コリン性蕁麻疹の合併が高い例でステロイドの反応性が良く⁴⁾、発症から治療開始までの期間が長い例⁴⁾や汗腺組織に器質性変化が強い例で反応が不良である可能性を指摘する報告もあるが¹⁾⁴⁾、十分なエビデンスはなく、今後の症例の蓄積が必要である。

特発性後天性全身性無汗症の長期予後については明らかにされていないが、ステロイド治療終了後も寛解が維持される症例もあれば、ステロイドの減量により再発する症例もある。治療に抵抗性のものも一部ある。また、自然寛解する症例も報告されている²⁾³⁾。ステロイドの投与期間については今後慎重に検討していく必要がある。

文 献

- 1) 北 耕平, 下江 豊, 笠畑直喜ら. 特発性全身性無汗症の副腎皮質ステロイド療法—発汗機能の定量的検討—. 神経治療 1994; 11: 619—624.
- 2) 中里良彦. 特発性全身性無汗症. 神経治療 2001; 18: 141—149.
- 3) 岩瀬 敏. 特発性後天性全身性無汗症. 医事新報 2003; 4136: 1—10.
- 4) 大嶋雄一郎, 伊東慶子, 玉田康彦ら. 過去 5 年間における愛知医科大学皮膚科を受診した特発性後天性全身性無汗症患者の治療経過について. 発汗学 2010; 18: 3—6.
- 5) Itakura E, Urabe K, Yasumoto S, et al. Cholinergic urticaria

associated with acquired generalized hypohidrosis: report a case and review of the literature. Br J Dermatol. 2000; 143: 1064—1066.

②免疫抑制薬の内服は AIGA に有効か？

推奨度：C1

推奨文：ステロイドパルス療法が無効な例で試みる価値がある。ただし保険適用外である。

解説文：免疫抑制薬の内服は本邦から1例のみの症例報告がある（レベルV）。特発性後天性全身性無汗症の22男性。ミノール法にて両側前腕伸側から屈側、胸部、顔面全体に、手背に一部無汗部位を認めた。無汗部位の分布、血清IgE値正常、コリン性蕁麻疹、基礎疾患を認めなかった点より特発性後天性全身性無汗症と診断されている。ステロイドパルス療法（メチルプレドニゾロン1,000 mg/日、3日）を2回施行され、一時的に発汗を見るようになったが再燃し、さらに同療法を4クール施行されたが無汗部位が拡大し、経口シクロスポリン250 mg/日を開始。1週間後より発汗が見られるようになり、中止後3ヶ月で拡大は見られていない。

本症例では完全な発汗の改善は見られていないが、ステロイドパルス療法が無効で無汗部位が拡大傾向にある症例で経口免疫抑制薬の効果がみられ、エクリン汗腺周囲に浸潤するCD4陽性細胞による腺障害に効果を発揮したと考えられる。免疫抑制薬の内服は現在まで本邦、海外でもこの1例のみの報告であり、今後の検討が必要である。

文 献

- 1) 八木洋輔, 朴 紀央, 藤澤章弘ら. シクロスポリンが奏功した特発性全身性無汗症の一例. 皮膚臨床 2010; 52: 863—868.

③その他の治療法は AIGA に有効か？

推奨度：C1

推奨文：難治な例が多いことを考慮すれば試みてもよいが、いずれも確立していない。保険適用外である。

解説文：AIGA に対し、紫苓湯内服とステロイド外用による軽快例の報告がある（レベルV）¹⁾。紫苓湯は抗炎症作用のほか、視床下部から副腎皮質刺激ホルモン放出因子（CRF）分泌を刺激して内因性のステロイド分泌を亢進させる作用があり、ステロイド内服困難例に試みる価値があると指摘している。Sjögren 症候群の腺症状に対する全身療法としても使用されるコリン動作性薬物に関しては、塩酸ピロカルピン内服での有効例の報告がある（レベルV）²⁾³⁾。塩酸セビメリン水和物については報告がない。汗管の閉塞が関与する減汗性コリン性蕁麻疹では、温浴療法や運動療法⁴⁾⁵⁾や角質溶解剤⁶⁾の外用が有効であったとす

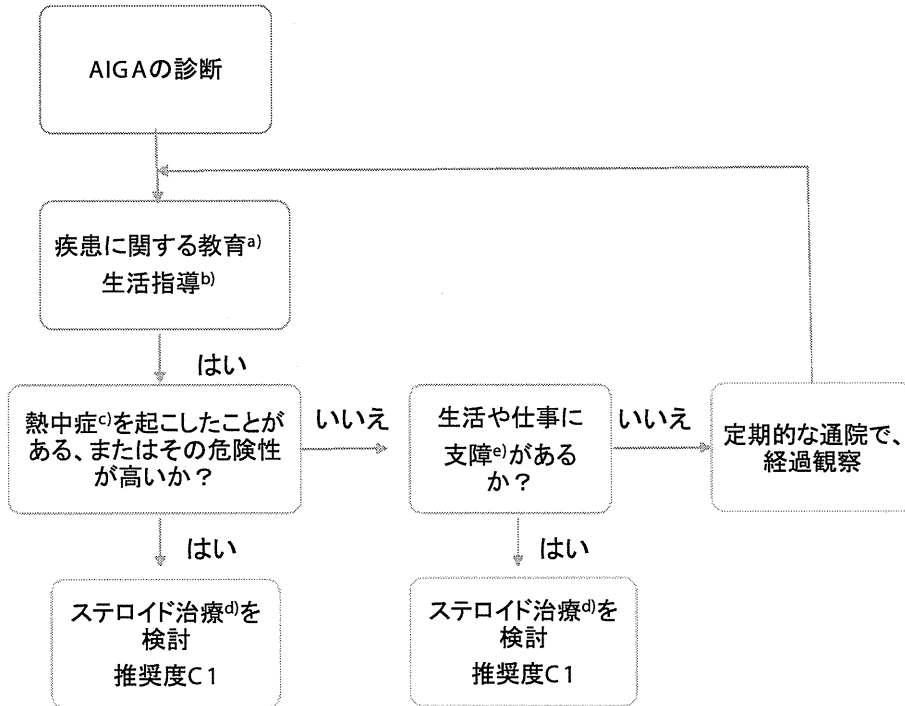
る報告がある（レベルV）。また、組織学的に器質的異常を認めない例でも運動負荷にて軽快した減汗性コリン性蕁麻疹の報告がある（レベルV）⁷⁾。

文 献

- 1) 池滝勝史, 河井一浩, 富樫きょう子ら. 最近話題の皮膚疾患 特発性後天性全身性無汗症. 臨皮 1990; 53: 34—38.
- 2) 古田淳一, 伊藤倫子, 鬼澤沙織ら. ピロカルピン内服が奏効した特発性後天性全身性乏汗症の2例. 日皮会誌 2010; 120: 84 (会議録)
- 3) 久保田典子, 伊藤倫子, 鬼澤沙織ら. ピロカルピン内服による治療をした特発性後天性全身性乏汗症の4例. 日皮会誌 2011; 121: 746 (会議録).
- 4) 白石 研, 村上信司, 橋本公二. 減汗症を伴ったコリン性蕁麻疹の1例. 西日本皮膚科 2007; 69: 359—364.
- 5) Kobayashi H, Aiba S, Yamagishi T, et al. Cholinergic urticaria, a new pathogenic concept: hypohidrosis due to interference with the delivery of sweat to the skin surface. Dermatology 2002; 204: 173—178.
- 6) Rho NK. Cholinergic urticaria and hypohidrosis: a clinical reappraisal. Dermatology. 2006; 213: 357—358.
- 7) 大貫雅子, 橋本洋子, 堀尾 武. 減汗性コリン性蕁麻疹の1例. 皮膚 1996; 38: 505—510.

④治療法アルゴリズム

- a) 患者に対する疾患教育としては特発性後天性全身性無汗症について十分説明し、発汗低下に伴う体温調節障害により熱中症のリスクが高いことを理解してもらう。
- b) 生活指導としては、熱中症を避けるために、暑熱環境の回避、運動の制限、身体の冷却（適正な冷房の使用、クールベストの着用、ペットボトル水の携帯など）についての指導を行う。
- c) 熱中症を起こしたことがある（重症度レベル4）、あるいはその危険性が高い場合は、ステロイド治療を検討する。
- d) ステロイド治療については、ステロイド・パルス療法（1～2クールのメチルプレドニゾロン500～1,000 mg/日の3日間点滴静注）単独、ステロイド・パルス療法に加えプレドニゾロン30～60 mg/日内服の後療法を加えるもの、プレドニゾロン30～60 mg/日の服用後に漸減などが行われることが多いが¹⁻⁴⁾、ステロイドの投与量や投与方法に関するエビデンスはない。ステロイド無効例に対してシクロスポリン、紫苓湯、ピロカルピン、内服PUVA療法などによる治療を考慮してもよい。ただしいずれも保険適用外。
- e) 熱中症は起こさないが、皮膚の痛みや暑熱環境や運動を避ける必要性から生活や仕事に支障がでる場合は（重症度レベル2以上）ステロイド治療を検討する。



文 献

1) 北 耕平, 下江 豊, 笠畑直喜ら. 特発性全身性無汗症の副腎皮質ステロイド療法—発汗機能の定量的検討—, 神経治療 1994; 11: 619—624.
2) 中里良彦. 特発性全身性無汗症. 神経治療 2001; 18: 141—

149.
3) 岩瀬 敏. 特発性後天性全身無汗症. 医事新報 2003; 4136: 1—10.
4) 大嶋雄一郎, 伊東慶子, 玉田康彦ら. 過去5年間における愛知医科大学皮膚科を受診した特発性後天性全身性無汗症患者の治療経過について. 発汗学 2010; 18: 3—6.

監修 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）特発性後天性全身性無汗症の病態解析及び治療指針の確立班（班長 佐藤貴浩 防衛医科大学校皮膚科学講座 教授）
（協力学会：日本神経治療学会 日本自律神経学会 日本発汗学会）

編集「特発性後天性全身性無汗症診療ガイドライン」作成委員会

委員長

中里良彦 埼玉医科大学神経内科 准教授

副委員長

佐藤貴浩 防衛医科大学校皮膚科 教授

委員

朝比奈正人 千葉大学神経内科 准教授

横関博雄 東京医科歯科大学皮膚科 教授

岩瀬 敏 愛知医科大学生理学 教授

片山一朗 大阪大学医学部皮膚科 教授

佐野健司 信州大学臨床検査部 講師

藤本智子 多摩南部地域病院皮膚科 医長

宗次太吉 東京医科歯科大学皮膚科 助教

渡辺大輔 愛知医科大学皮膚科 教授

尋常性白斑診療ガイドライン

鈴木民夫¹ 金田眞理² 種村 篤² 谷岡未樹³ 藤本智子⁴ 深井和吉⁵
 大磯直毅⁶ 川上民裕⁷ 塚本克彦⁸ 山口裕史⁹ 佐野栄紀¹⁰ 三橋善比古¹¹
 錦織千佳子¹² 森田明理¹³ 中川秀己¹⁴ 溝口昌子¹⁵ 片山一朗²

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¹⁾。尋常性白斑は最も高頻度に生じる後天性白斑・白皮症である。治療抵抗性で、再発頻度も高い難治性の疾患である。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²⁾。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³⁾。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⁴⁾。確定診断と全身的な併発疾患の早期発見、早期治療、生活指導が患者の生命予後、QOL維持に不可欠であるが、今日なお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療法に代わり新たな外用療法や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い。

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尋常性白斑診療ガイドラインの策定が望まれている。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¹⁾。これらの観点から尋常性白斑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うると考える。

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）「白斑の診断基準及び治療指針の確立」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おける我が国の尋常性白斑の基本的、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。治療を施した医師は、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することも容認され、むしろ逸脱が望ましいとされることさえある。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

- 1) 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）
- 2) 大阪大学大学院医学系研究科皮膚科
- 3) 京都大学大学院医学系研究科皮膚科
- 4) 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科皮膚科
- 5) 大阪市立大学大学院医学研究科皮膚科
- 6) 近畿大学医学部皮膚科
- 7) 聖マリアンナ医科大学皮膚科
- 8) 山梨県立中央病院皮膚科
- 9) アボットジャパン株式会社（東京医科歯科大学非常勤講師）
- 10) 高知大学医学部皮膚科
- 11) 東京医科大学医学部皮膚科
- 12) 神戸大学大学院医学系研究科皮膚科
- 13) 名古屋市立大学大学院医学研究科加齢・環境皮膚科
- 14) 東京慈恵会医科大学皮膚科
- 15) 東京都（聖マリアンナ医科大学皮膚科）

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
ステロイド外用薬 活性型ビタミンD3外用薬	A-B C1-C2	尋常性白斑の治療にステロイド外用は有効である。 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 PUVA療法	B 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カ月を目処に効果判定を行う。 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/ライト照射療法	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 免疫抑制剤内服	C1 ?	進行性の尋常性白斑に対して行ってもよい。 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。

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)の研究費用を用いた。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。

5. 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、図1、2に示す先天性、後天性それぞれの白斑・白皮症の病型分類を行い、この病型分類によりアンケートを作成し、主に全国の特定機能病院に送付し、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。

今回の結果で、尋常性白斑は白斑を呈する全ての疾患の約60%を占める最も頻度の高い色素異常症であり、臨床的に最も重要な疾患の一つであることが明らか

かとなった。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

- 1) 厚生労働省(難治性疾患克服研究事業)「白斑の診断基準及び治療指針の確立」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*, 2009; 161: 134-139.
- 3) 三嶋 豊. 尋常性白斑, 篠原出版 1982 (巻頭言)。
- 4) Taïeb A, Picardo M: Clinical practice. Vitiligo, *N Engl J Med*, 2009; 360: 160-169.
- 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, 2007; 117: 1855-1925.
- 6) 古江増隆, 山崎雙次, 神保孝一, 他: 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, 2009; 119: 1795-1809.

6. 尋常性白斑の分類と病態

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2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。本症には明確な遺伝形式は存在しないにもかかわらず、20～30%

図1 先天性白斑・白皮症の病型分類

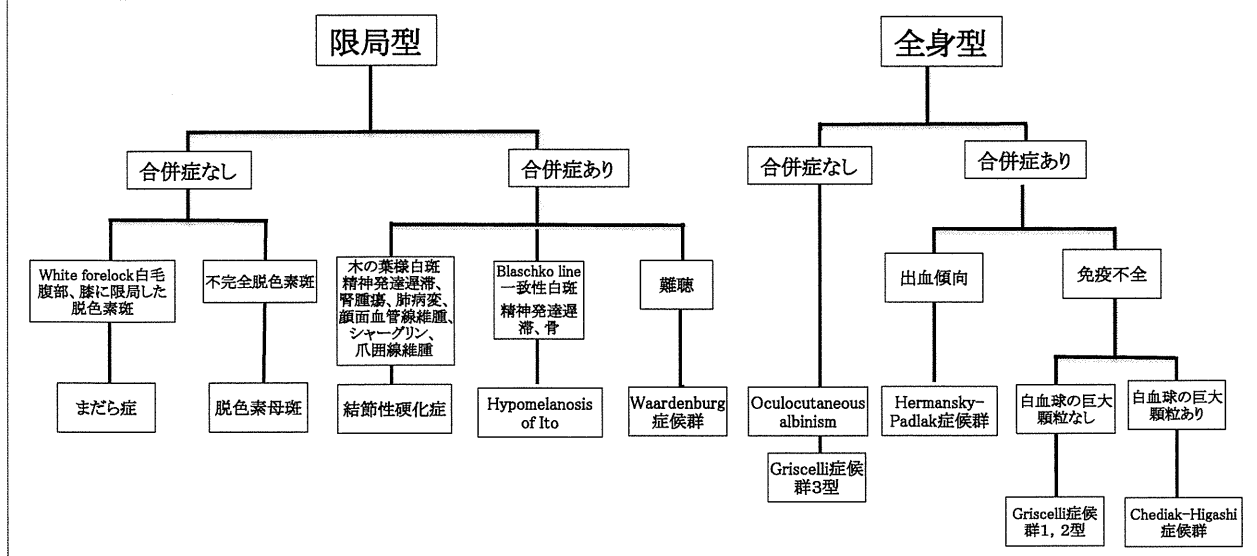
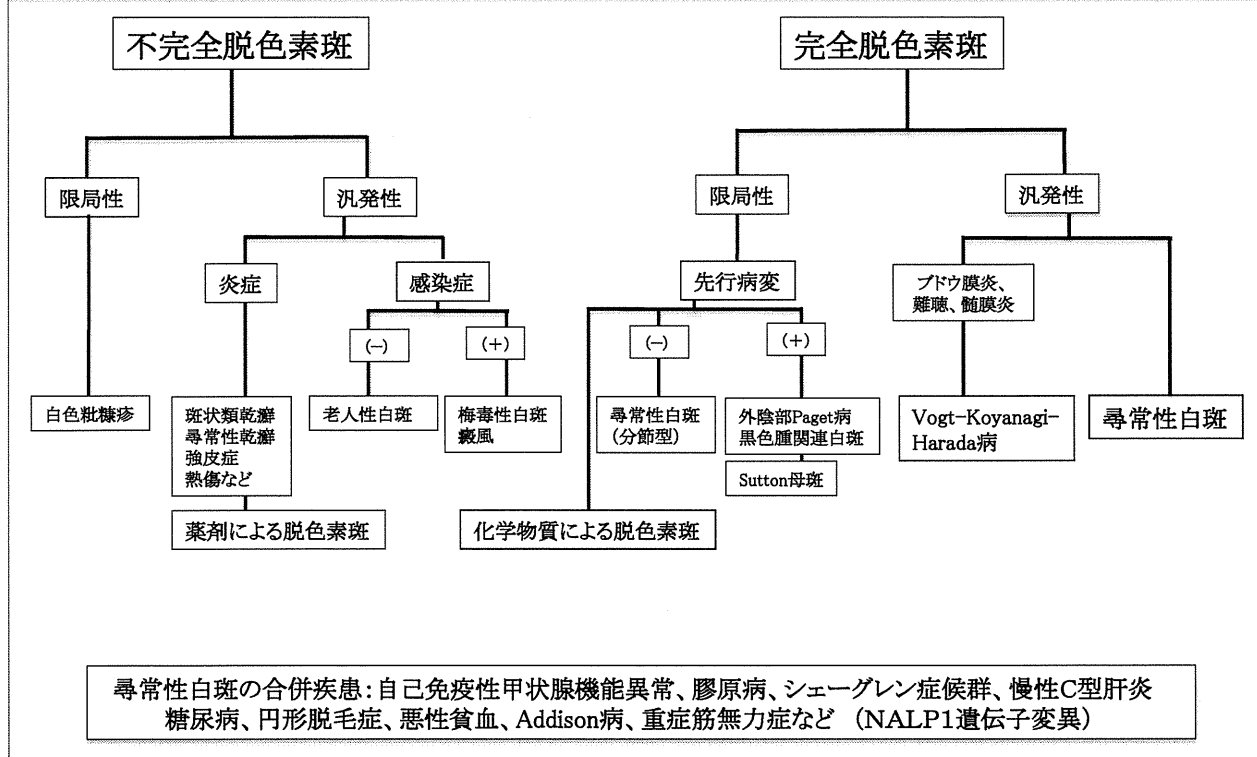


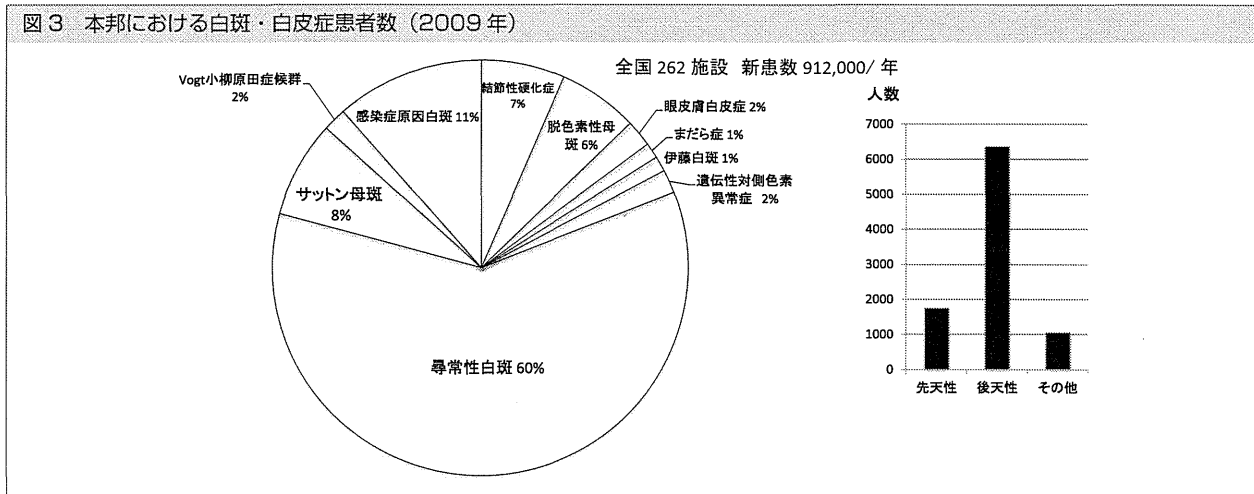
図2 後天性白斑・白皮症の病型分類



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)

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)}。非分節型に含まれる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⁾。

7. 鑑別疾患

1) 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-小柳-原田病がある。これはメラノサイトを含むブドウ膜・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ている¹⁴⁾。

2) サットン現象・サットン母斑

悪性黒色腫や色素性母斑に伴っ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。

3) 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の報告がある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。

4) 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。

表2 尋常性白斑の分類

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"> 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. 混合型 (mixed vitiligo) |
|---|

5) 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

- 1) Lerner AB: On the etiology of vitiligo and grey hair. *Am J Med*, 1971; 51: 141-147.
- 2) Howitz J, Brodthagen H, Schwartz M, Thomsen K: Prevalence of vitiligo. Epidemiological survey on the Isle of Bornholm, Denmark. *Arch Dermatol*, 1977; 113: 47-52.
- 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*, 1993; 11: 187-190.
- 4) Majumder PP, Nordlund JJ, Nath SK: Pattern of familial aggregation of vitiligo. *Arch Dermatol*, 1993; 129: 994-998.
- 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*, 1993; 129: 408-410, 1993.
- 6) Jin Y, Mailloux CM, Gowan K, et al: NALP1 in vitiligo-associated multiple autoimmune disease. *N Engl J Med*, 2007; 356: 1216-1225.
- 7) Cui J, Harning R, Henn M, Bystryjn JC: Identification of pigment cell antigens defined by vitiligo antibodies. *J Invest Dermatol*, 1992; 98: 162-165.
- 8) Norris DA, Horikawa T, Morelli JG: Melanocyte destruction and repopulation in vitiligo. *Pigment Cell Res*, 1994; 7: 193-203.
- 9) Lang KS, Caroli CC, Muhm A, et al: 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*, 2001; 116: 891-897.
- 10) Schallreuter KU, Wood JM, Ziegler I, et al: Defective tetrahydropterin and catecholamine biosynthesis in the depigmentation disorder vitiligo. *Biochim Biophys Acta*, 1994; 1226: 181-192.
- 11) Passi S, Granditti M, Maggio F, Stancato A, De Luca C: Epidermal oxidative stress in vitiligo. *Pigment Cell Res*, 1998; 11: 81-85.
- 12) Al'Abadie MS, Senior HJ, Bleehen SS, Gawkrödger DJ: Neuropeptide and neuronal marker studies in vitiligo.

Br J Dermatol, 1994; 131: 160-165.

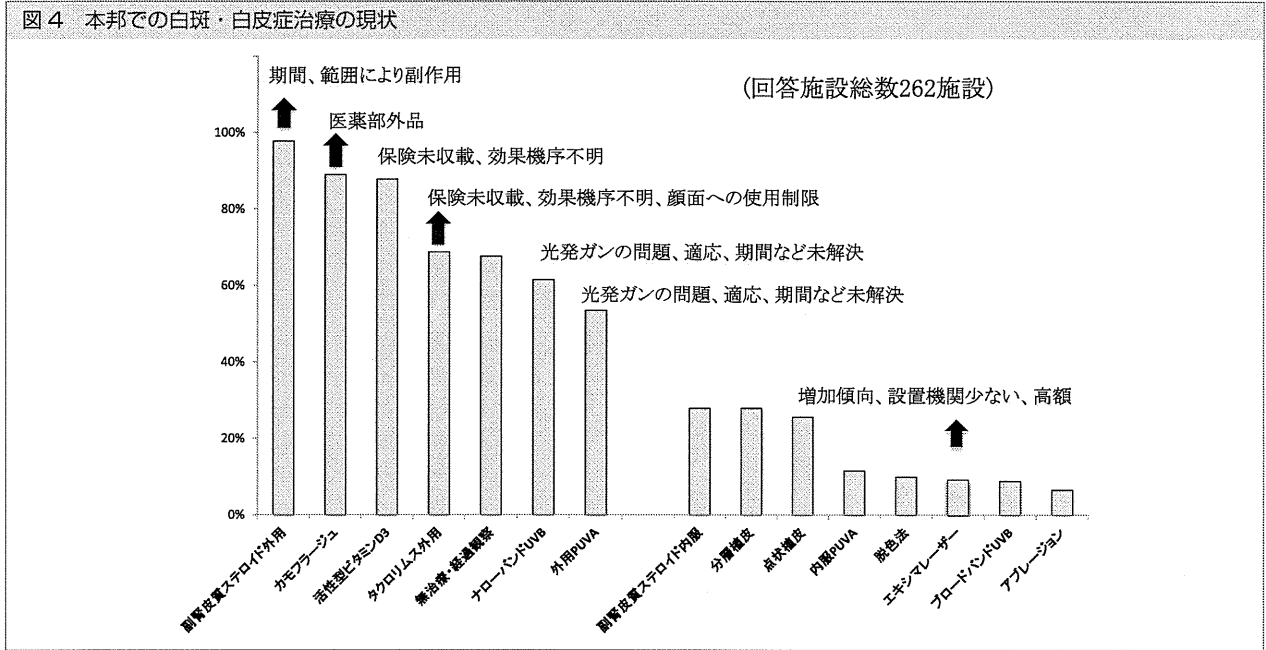
- 13) Lazarova R, Hristakieva T, Lazarov N, Shani J: Vitiligo-related neuropeptides in nerve fibers of the skin. *Arch Physiol Biochem*, 2000; 108: 262-267.
- 14) Sugita S, Takase H, Taguchi C, et al: Ocular infiltrating CD4 + T cells from patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease recognize human melanocyte antigens. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2000; 47: 2547-2554.
- 15) Charles CR, Sire DJ, Johnson BL, Beidler JG: Hypopigmentation in tinea versicolor: a histochemical and electron microscopic study. *Int J Dermatol*, 1973; 12: 48-58.
- 16) Nazzaro-Porro M, Passi S: Identification of tyrosinase inhibitors in cultures of *Pityrosporum*. *J Invest Dermatol*, 1978; 71: 205-208.
- 17) Sanchez MR. Syphilis: Dermatology in general medicine. New York: McGraw-Hill, 1999; 2551-2581.

8. 白斑の治療

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。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。

図4 本邦での白斑・白皮症治療の現状



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した。

(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を推奨する。

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である。また、治療効果の判定に使用しにくい。

2) 白斑の評価法

Vitiligo Area Scoring Index (VASI) を採用した(図5)。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. 2004; 140: 677-683. 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。

- 100% : depigmentation, no pigment is present
 - 90% : specks of pigment are present
 - 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。

3) 白斑の進行度と治療効果判定

(2)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~-25	増悪・無効
VASIスコア	-25~-10	やや増悪・無効
VASIスコア	-10~0	わずかに増悪・無効