

- 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. Oiso N, Suzuki T, Fukai K, Katayama I, Kawada A: Nonsegmental vitiligo and autoimmune mechanism. *Dermatol Res Pract.* 2011;2011:518090.
 13. Namiki T, Tanemura A, Valencia JC, Coelho SG, Passeron T, Kawaguchi M, Vieira WD, Ishikawa M, Nishijima W, Izumo T, Kaneko Y, Katayama I, Yamaguchi Y, Yin L, Polley EC, Liu H, Kawakami Y, Eishi Y, Takahashi E, Yokozeki H, Hearing VJ: 3AMP kinase-related kinase NUA2 affects tumor growth, migration, and clinical outcome of human melanoma. *PNAS* 2011; 108(16):6597-6602
 14. Kawaguchi M, Hayashi M, Murata I, Hozumi Y, Suzuki N, Ishii Y, Wabaya-Kaneda M, Funasaka Y, Kawakami T, Fukai K, Ochiai T, Nishigori C, Mitsuhashi Y, and Suzuki T: Eleven novel mutations of the *ADAR1* gene in dyschromatosis symmetrica hereditaria. *J Dermatol Sci.* 2012;66:245-246
 15. 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
 16. 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
 17. 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
 18. Bilen N, Aktürk AS, Kawaguchi M, Salman S, Erçin C, Hozumi Y, and Suzuki T: Dyschromatosis symmetrica hereditaria: a case report from Turkey, a new association and a novel gene mutation. *J Dermatol* 2012;39:857-858
 19. 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
 20. 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
21. 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
22. 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)
23. 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 Cosm Dermatol Sci Appl* (in press)
24. 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* 69:167-172 (2013)
25. 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* 234: 163-173 (2013)
26. Yogianti 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)
27. 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
28. 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)
29. 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
30. 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
31. Kawakami T, Soma Y. Tyrosinase-related protein1 in mouse melanocytes at early embryonic stage. *J Dermatol Sci*. 2012;67:190–212
32. 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
33. Oiso N, Tsuruta D, Imanishi H, Kobayashi H, Kawada A. Erythema dyschromicum perstans in a Japanese child. *Pediatr Dermatol* 2012; 29: 637-640.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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)
38. 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)
39. 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

40. Kawakami T, Soma Y.
Tyrosinase-related protein1 in mouse melanocytes at early embryonic stage. *Journal of Dermatological Science* 2012; 67: 194-196
41. Hayashi M, Suzuki T: Dyschromatosis symmetrica hereditaria. (review article) *J Dermatol* (in press)
42. Oiso N, Fukai K, Kawada A, Suzuki T: Piebaldism. (review article) *J Dermatol* (in press)
43. 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)
44. 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
45. 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
46. 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)
47. 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
48. 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
49. 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
50. 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 (印刷中)
51. 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
52. 錦織千佳子: しわは生活習慣から!?: *健康ふらざ* (日医ニュース 第 1220 号) 2012: No.367
53. 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
54. 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
55. 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
56. 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 *ADAR1* mutations including single amino acid deletion in the deaminase domain underlying 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. Yogianti 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, Nishigori 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 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 Melanomagenesis 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. 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）
21. 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）
22. 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）
23. 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）
24. 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
25. 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
26. 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
27. 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
28. 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
29. 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
30. 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
31. 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）
32. 川口雅二, 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
33. 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

34. 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
35. *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
- G. 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

原発性局所多汗症診療ガイドライン改訂に伴い掌蹠、腋窩および頭部、顔面多汗症に対する
ボツリヌス毒素Aの推奨度の検討

研究分担者 玉田康彦 愛知医科大学皮膚科特任教授

渡辺大輔 愛知医科大学教授

研究協力者 大嶋雄一郎 愛知医科大学講師

研究要旨 2010年にわれわれは原発性局所多汗症（手掌、足底、腋窩）の診療ガイドラインを作成した。2012年11月には腋窩多汗症のボツリヌス毒素A（BT-A）の局所注射療法が保険収載され、腋窩多汗症に対するBT-Aの推奨度の再考、さらに原発性頭部、顔面多汗症（CFH）の治療指針の追加等診療ガイドラインの改訂が必要と考えられる。腋窩多汗症では重症型に保険診療が適応となり、本邦での二重盲検下で大規模臨床試験の結果でもBT-Aの有用性が確認されたことから、その推奨度をBに変更した。一方掌蹠多汗症はC1で据え置くことにした。

CFH（Frey症候群を含む）に対するBT-Aの局所療法は昨年度からの文献検索の結果、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た。しかし本邦で保険診療として認められていないことからその推奨度をB～C1とした。

A. 研究目的

2010年にわれわれは原発性局所多汗症診療ガイドラインを作成したが、その後原発性局所多汗症に対するBT-Aの局所注射療法の新しい知見も報告されている。また2012年11月に腋窩多汗症の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CFHの診療ガイドラインへの追加等の改訂が必要と考えられる。

B. 研究方法

Medline(1996年以降)、医学中央雑誌(1996年以降)を用いて掌蹠多汗症、腋窩多汗症、

FCHに対するBT-Aの局所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

2013年本邦で腋窩多汗症患者149例に二重盲検下で左右腋窩に50単位ずつのBT-Aを投与し、プラセボ群に比べて明らかな有効性が確認されている(大嶋ら2013)。掌蹠多汗症に対するBT-Aの検討では重症度に応じたBT-Aの増量により、その有効性を記載してい

る報告 (Ito et al. 2012) もあるが、大規模な比較試験の報告がみられない。

CFHに関する検索で2000年にBogerら(J Neurol 2000)の非ランダム化比較試験は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、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(レベルIII)。一方Kinkelinら(Br J Dermatol 2000)の症例対照研究では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、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)。本邦では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ている。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。

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おり、いずれもBT-A局注療法は安全でかつ有効な治療法であるとの記載がある。

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、CFH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で投与が推奨されている。

D. 考察

腋窩多汗症では重症型に保険診療が適応となり、本邦での二重盲検下で大規模臨床試験の結果でもBT-Aの有効性が確認されたこと

から、その推奨度をアップグレードする必要がある。掌蹠多汗症に対するBT-Aの検討ではBT-Aの投与量や反復投与など検討の余地がある。

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。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。またカナダの局所多汗症治療指針でもCFH(Frey症候群も含む)に対するBT-A投与が高く評価されている。

E. 結論

腋窩多汗症では重症型に保険診療が適応となり、本邦での二重盲検下で大規模臨床試験の結果でもBT-Aの有効性が確認されたことから、その推奨度をBとした。掌蹠多汗症はC1で据え置くことにした。

内服、外用療法に抵抗性のCFH(Frey症候群を含む)に対してBT-A局所注射療法は試みても良い治療法であるが、本邦では保険診療として認められていない。したがってその推奨度をB~C1とした。

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.
7. 玉田康彦 原発性局所多汗症診療ガイドラインについて 日本皮膚科学会雑誌8月号 レター
8. 大嶋雄一郎, 伊東慶子, 柳下武士, 玉田康彦, 渡辺大輔 掌蹠多汗症の治療 Aesthetic Dermatology. 2013;23(1):18-23.

9. 大嶋雄一郎, 玉田康彦, 横関博雄, 前田俊夫, 遠藤 輝, 千田朋子, 長岐為一郎 原発性腋窩多汗症患者に対するA型ボツリヌス毒素製剤の治療評価 西日本皮膚科. 2013;75(4):357-364.
10. Ohshima Y, Yanagishita T, Ito K, Tamada Y, Nishimura N, Inukai Y, Iwase S, Sugeno Y, Watanabe D. Treatment of patients with acquired idiopathic generalized anhidrosis. Br J Dermatol. 2013 Feb;168(2):430-432.
11. 伊東慶子, 玉田康彦. 多汗症. 皮膚科の臨床レベルアップエッセンス2013;55(12):1731-1736.

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 2012
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 2012
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A120単位の治療効果. 第20回日本発汗学会 2012
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 2012
5. 玉田康彦. 重度の原発性腋窩多汗症. 第76回日本皮膚科学会東京支部学術大会 2013
6. 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A120単位の治療
効果. 第21回日本発汗学会 2013

7. 大嶋雄一郎. 原発性局所多汗症に対する
A型ボツリヌス毒素局注療法. 第21回日
本発汗学会 2013
8. 大嶋雄一郎. 重症の原発性腋窩多汗症に
対するA型ボツリヌス毒素(ボトックス®)
局注療法. 第77回日本皮膚科学会東部支
部学術大会 2013
9. 大嶋雄一郎. 原発性手掌多汗症の治療に
ついて. 第64回日本皮膚科学会中部支部
学術大会 2013

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

図 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,良質な根拠の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。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
（総合）研究報告書

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
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 局所注射療法のミノール法による評価

研究代表者 横関 博雄 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科皮膚科学分野 教授

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)を皮下注射し、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 の皮下注射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。

研究分担者

岩瀬 敏
愛知医科大学生理学講座 教授
玉田康彦
愛知医科大学皮膚科学 客員教授
研究協力者
西村直記
愛知医科大学生理学講座 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
愛知医科大学皮膚科学 助教
犬飼洋子
愛知医科大学生理学講座 講師

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)を皮下注射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 皮下注射による治療を行い、その後と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ンプを貼付、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 の皮下注射を行い、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 を皮下注射したところ、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 Chirurg Gynaecol 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を施行しながら人工気候室で加温する機会は、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

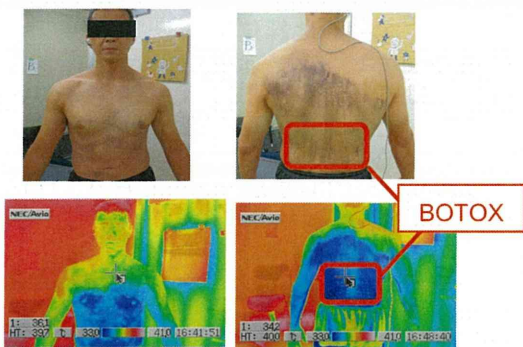


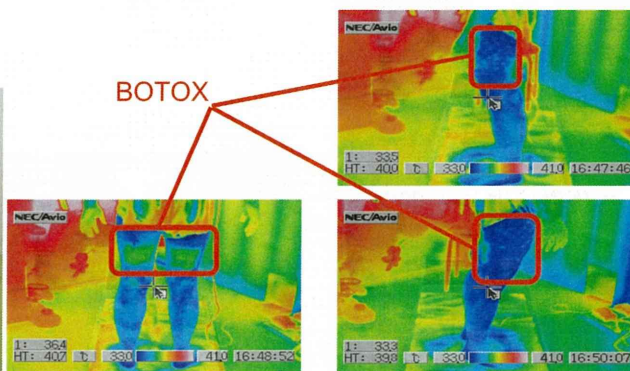
図 2. 腰部における代償性多汗に対する Minor 法



図 3. 大腿背部, 外側部に Botox 注射後の Minor 法施行



図 4. 大腿背部に Botox 注射後のサーモグラフィー



1) 両側 ETS 後に発汗レベルに差が生じた症例 (図 1, 2, 3, 4).

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

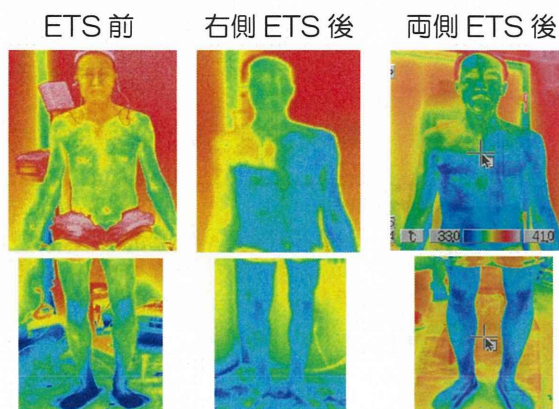


図7. 両側 ETS 後に左右差が見られた例の背部

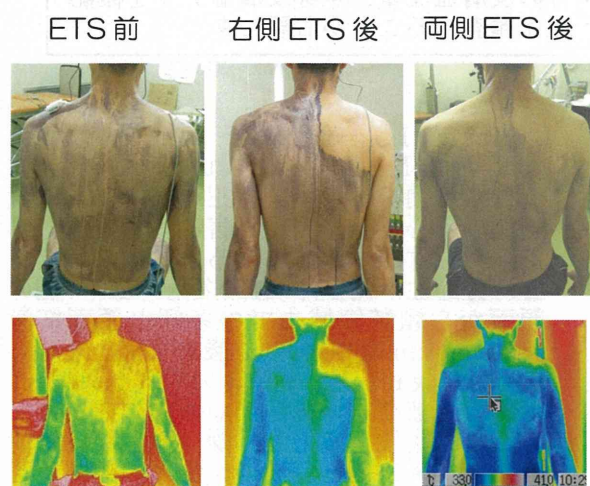
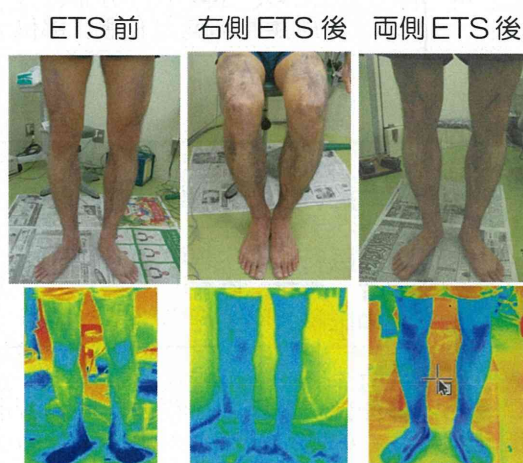


図8. 同下肢



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(図5, 6, 7, 8).

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
（総合）研究報告書

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
局所多汗症の病態解析

研究代表者 横関 博雄 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科皮膚科学分野 教授

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。多汗を訴える 14 名に、Minor 法、レーザードップラー血流測定、赤外線サーモグラフィを、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。発汗分布により以下のように分類された：I. 一側性多汗：頸椎椎間板ヘルニア（正中型）による一側性無汗に対する代償、II. 分節性半側多汗：a. harlequin 症候群、b. 頸椎椎間板ヘルニア（傍正中型）による無汗に対する代償の疑い、c. その他の症候性。温熱性多汗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。

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

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

（表 1）。I. 一側性多汗（41～68 歳の男女 4 名）：MRI で確認された正中で突出する頸椎椎間板ヘルニア（正中型）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. 分節性半側多汗（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が一致していることから、原因に分娩の関与を推察している。b. 境界明瞭な半側性顔面～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椎椎間板ヘルニア（傍正中型）が存在したが、分節性無汗をきたす機序は明らかでない。c. その他の症候性分節性半側多汗（3 名）。63 歳女性：頸部多汗は、そ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。46 歳男性：胸部多汗は、そ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。38 歳女性：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。ともに原疾患の治療を必要とした。それぞれの病態の代表例を図 1 に示す。

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

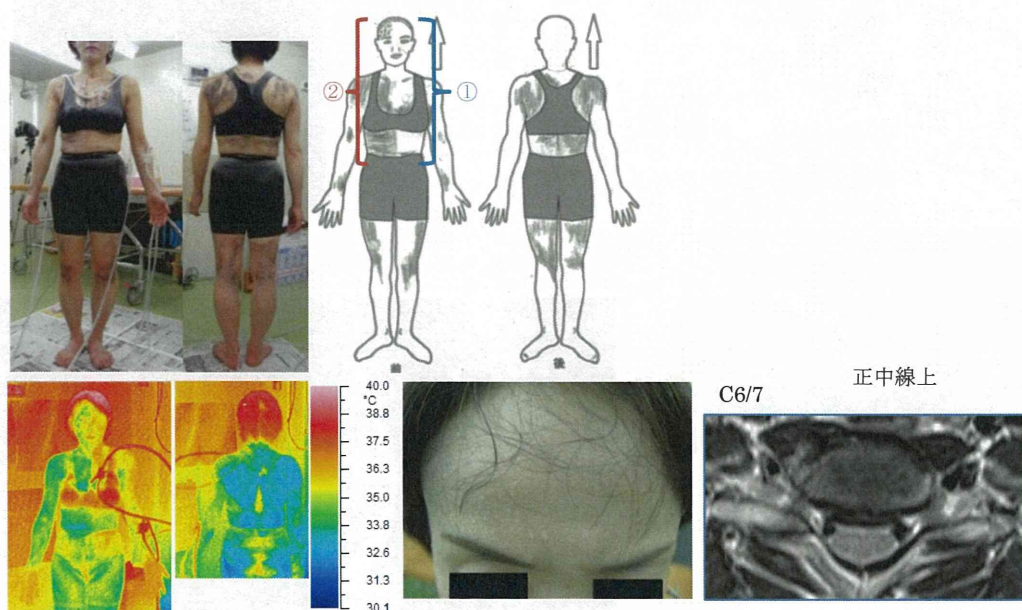
多汗症を的確な治療に導入するため、全身発汗分布、ほぼ全身の皮膚血流量、全身皮膚温分布を確認し、局所無汗部位の有無、部位、病態を精査することが肝要である。

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

症例	年齢	性	主訴：多汗部位	一側性/分節性	Horner 症候群、その他	暑熱時顔面紅潮：harlequin 症候群	頸椎 MRI：椎間板突出、その他	病態の分類
1	44y	女	顔面	一側性	-	-	正中	I ：一側性多汗： 頸椎椎間板ヘルニア（正中型）
2	41y	男	左顔面と左胸部	一側性	-	-	正中	
3	68y	男	左顔面～体幹	一側性	+：無汗側	-	正中	
4	45y	男	多汗（30歳頃から）	一側性	-	-	正中（やや右側）	
5	1y9m	男	右顔面～右上半身	分節性	-	多汗側		II： 分節性半側多汗 -a. Harlequin 症候群
6	2y1m	男	右顔面、左背中半分	分節性	-	多汗側		
7	5y6m	男	右顔面	分節性	-	多汗側		
8	9y	男	左顔面	分節性	+：無汗側	多汗側		
9	63y	男	右顔面・頭部	分節性	-	-	やや右側	II-b： 頸椎椎間板ヘルニア（傍正中型）？
10	74y	女	顔面	分節性	-	-	右側	
11	37y	女	左顔面～左上半身	分節性	-	-	左側	II-c： その他の症候性
12	63y	女	右後頭部、左腋窩・左肩胛部	分節性	-	-	-	
13	44y	男	右半側体幹上部	分節性	-	-	肺癌	
14	38y	女	左顔面～左頸部、右腹背部	分節性	多汗側：Adie 瞳孔	多汗側	Ross 症候群	

表 1 症例のまとめ



I. 一側性多汗：頸椎椎間板ヘルニア（正中型）（症例 1）

Minor 法：一側性多汗

- ①低汗：左顔面～腹部
- ②多汗：右顔面～腹部（境界レベルの無い）

サーモグラフィ：皮膚温は低汗部で高値。

MRI：C_{6/7} 正中線上での頸椎椎間板ヘルニアを認めた。髄内病変は認められなかった。