

- 30) Beerens AJ, Snow GB. Botulinum toxin A in the treatment of patients with Frey syndrome. Br J Surg, 89:116-119, 2002.
- 31) Eckardt A, Kuettner C. Treatment of gustatory sweating (Frey syndrome) with botulinum toxin A. Head Neck 25:624-8, 2003.
- 32) Ferraro G, Altieri A, Grella E et al. Botulinum toxin: 28 patients affected by Frey syndrome treated with intradermal injections. Plast Reconstr Surg, 115:344-5, 2005.
- 33) Solish N, Bertucci V, Dansereau A et al. A comprehensive approach to the recognition, diagnosis and severity-based treatment of focal hyperhidrosis: recommendations of the Canadian hyperhidrosis advisory committee. Dermatol Surg. 33:908-923, 2007.

4. 内服療法は多汗症に有効か？

推奨文：抗コリン薬、clonidine hydrochloride（商品名 カタプレス）、tofisopam（商品名 グランダキシン）は推奨度 C1、エビデンスレベル II～IV。ただし、副作用が比較的小さいので、外用療法、イオントフォレーシス、ボトックスが無効の症例、これらの治療が行えない症例（とくに頭部顔面多汗症）には積極的に試みてよい。

推奨度：掌蹠多汗症 C1、腋窩多汗症 C1～C2、頭部顔面多汗症 B～C1

解説：抗コリン薬：局所多汗症に対する内服療法として、圧倒的に報告が多いのは抗コリン薬であるが、大部分の報告はエビデンスレベル V（症例報告）である。Los Angeles の多汗症センターから発表された多汗症の非外科的治療のエビデンスに関する総説¹⁾では、外用療法、イオントフォレーシス、ボトックスが無効の症例にのみ、抗コリン薬を勧めるとしている。ただし、顔面多汗症は外用療法以外の治療が困難であるので、カナダ多汗症諮問委員会のガイドライン（1970年）²⁾では、中等度から高度の顔面多汗症に対する第1選択は抗コリン薬の glycopyrronium bromide（glycopyrrolate）内服とされている。Glycopyrronium bromide が各種の局所多汗症に有効としたエビデンスレベル IV の研究³⁾⁴⁾が2つ報告されている（推奨度 C1）が、本薬は本邦では発売中止になったままである。本邦で唯一、多汗症に対する保険適応を有する抗コリン薬である propantheline bromide（商品名 プロ・バンサイン、45～60mg、分3～4）は、1950年代に掌蹠多汗症を対象としたエビデンスレベル IV の研究がある⁵⁾⁶⁾（推奨度 C1）。Oxybutynin（商品名 ポラキス、保険適応なし）は、顔面多汗症に有効としたエビデンスレベル IV の報告⁷⁾があるが、他の病型の多汗症に対してはエビデンスレベル IV 以上の研究がない（推奨度 C1）。ドイツでは bornaprine hydrochloride（本邦未発売）が多汗症に対する第一選択の内服薬とされている⁸⁾が、その根拠になっているのは全身性多汗症を対象としたランダム比較試験⁹⁾である（局

所多汗症に対しては推奨度 C1)。ドイツでは methanthelinium bromide (本邦未発売) のランダム比較試験¹⁰⁾も行われ、本薬は腋窩多汗症に対して有効である (推奨度 B) が、掌蹠多汗症に対しては効果がないとされた (有効とした症例報告¹¹⁾もあるので、推奨度 C1)。

塩酸クロニジン：各種の局所多汗症に対して、中枢 α_2 受容体刺激作用による降圧薬 clonidine hydrochloride (商品名 カタプレス、保険適応なし) が有効であったとするエビデンスレベル IV の報告⁴⁾¹²⁾が 2 つ、症例報告が幾つかみられる (推奨度 C1)。現在のところ、治験の報告は少ないが、一部の多汗症には著効する¹³⁾ので、局所多汗症に対しても有望な薬物といえる。

その他の薬物：ベンゾジアゼピン系の tofisopam (商品名 グランダキシン、150mg、分 3) は、各種の自律神経症状に対して保険適応があり、掌蹠多汗症を初めとする多汗症に対して有効であったとするエビデンスレベル IV の報告¹⁴⁾¹⁵⁾がある (推奨度 C1)。その他、掌蹠多汗症に対して抗てんかん薬の topiramate (商品名 トピナ)、抗コリン作用を有する SSRI の paroxetine (商品名 パキシル)、顔面多汗症に対して topiramate、三環系抗うつ薬の amitriptyline (商品名 トリプタノール) が有効であった症例報告が散見される (いずれも保険適応なし、推奨度 C1)。

【文 献】

- 1) Reisfeld R, Berliner KI: Evidence-based review of the nonsurgical management of hyperhidrosis. Thorac Surg Clin, 18: 147-66, 2008. (レベル VI)
- 2) Solish N, Bertucci V, Dansereau A, et al: A comprehensive approach to therecognition, diahnosis, and severity-based treatment of focal hyperhidrosis: recommendations of the Canadian Hyperhidrosis Advisory Committee. Dermarol Surg, 33: 908-23, 2007. (レベル VI)
- 3) Bajaj V, Langtry JAA: Use of oral glycopyrronium bromide in hyperhidrosis. Br J Dermatol, 157: 118-21, 2007. (レベル IV)
- 4) Walling HW: Systemic therapy for primary hyperhidrosis: A retrospective study of 59 patients treated with glycopyrrolate or clonidine. J Am Acad Dermatol, 66: 387-92, 2012. (レベル IV)
- 5) Zupko AG, Prokop LD: The newer anticholinergic agents. I. Effectiveness as anhydrotics. J Am Pharmac Assoc, 43: 35-8, 1954. (レベル IV)
- 6) 大浦功夫: 多汗症に対するバンサインおよびプロバンサインの治験. 新薬臨床, 4: 41—5, 1955. (レベル IV)
- 7) Wolosker N, Milamez de Campos JR, Kauffman P, et al: The use of oxybutynin for treating facial hyperhidrosis. An Bras Dermatol, 80: 451-6, 2011. (レベル IV)
- 8) Togel B, Greve B, Raulin C, et al: Current therapeutic strategies for hyperhidrosis: a review. Eur J Dermatol, 12: 219-23, 2002. (レベル VI)

- 9) Kisten P, Kahle D, Hüneke H: Klinische Prüfung der Schweißsekretionshemmenden Wirkung von Bornapin. Akt Neurol, 6: 111-6, 1979. (全身性多汗症に対してはレベル II)
- 10) Hund M, Sinkgraven R, Rzany B: Randomisierte, plazebokontrollierte klinische Doppelblindstudie zur Wirksamkeit und Verträglichkeit der oralen Therapie mit Methanthelium-bromid (Vagantin®) bei fokaler Hyperhidrose. J Deutsch Dermatologischen Gesellschaft, 2: 343-9, 2004. (腋窩多汗症に対してはレベル II)
- 11) Fuchslocher M, Rzany B: Orale anticholinerge Therapie der fokalen Hyperhidrose mit Methantheliniumbromid (Vagantin®). Erst Daten zur Wirksamkeit. Hautarzt, 53: 151-2, 2002. (レベル V)
- 12) Namer IJ, Kansu T, Zileli T: Hyperhidrose paroxytique localisée idiopathique. Traitement par la clonidine. Rev Neurol (Paris), 142: 706-9, 1986. (レベル IV)
- 13) 中里良彦: 寒冷誘発性発汗過多症. 神経内科, 77: 145-50, 2012. (レベル V)
- 14) 川島 真: 多汗症に対する Tofisopam の臨床的検討—SKICON 200 を用いた発汗の定量的検討—. 臨床医薬, 6: 2239-44, 1990. (レベル IV)
- 15) 斉藤隆三: 発汗異常に対するグランダキシンの臨床的検討について. 薬理治療, 19: 2019-21, 1991. (レベル IV)

5. 精神（心理）療法は多汗症に有効か？

推奨文：多汗症に対する精神（心理）療法は単独では効果は期待できないが、認知療法は、掌蹠、腋窩、頭部・顔面いずれの多汗症においても外用療法や内服療法と併用することでその効果をより高めることができる可能性がある。また、バイオフィードバック療法は手掌多汗症に対して他の侵襲的な治療の前に試してもよい選択肢の1つとなる。

推奨度：バイオフィードバック療法 C1、認知療法 C1

解説：精神（心理）療法の中で多汗症の治療に効果を示す可能性があるとして試みられてきたものには、大きく分けて催眠療法と訓練療法の二つがある。

- ① 催眠療法：注意集中と一連の暗示操作によって特有な心理 - 生理学的状態を導き、その間の生体の生理学的バランス調節・正常化機能を治療的に応用しようとするもので、治療手技には特別の訓練を要する。Medline(1990年以降)の検索では、成人多汗症に対する催眠療法について記述しているものは4件あるがいずれも古い報告を含むレビューと症例報告であり、限定的な患者に有効な場合がある¹⁾²⁾、代替的・補充的治療法として有用かもしれない³⁾、無効⁴⁾という結果になっている。

推奨度 C2、レベル V

② 訓練療法：

1. バイオフィードバック（自律訓練法を含む）：バイオフィードバックは自律神経系がオペラント条件づけによって随意的に制御できるようになるという理論に基づいている。Medline（1980年以降）、医学中央雑誌（1990年以降）を用いた検索では、多汗症への効果はごく限られた患者にしか認められないとするもの¹²⁾、11名中6名で6週後に手掌多汗症に改善が認められたとするもの⁵⁾、脱感作的温度バイオフィードバックと漢方薬の併用が有効であったとするもの⁶⁾、などの症例報告がある。

推奨度 C1、レベル V

2. 森田療法：人間にそなわる自然治癒力の発動化を促すこと、感情執着の悪循環を断ち切ることが基本理念であり、「症状は“あるがまま”に受け入れ、やるべきことを目的本位・行動本位に実行させる」指示的訓練療法である。医学中央雑誌（2000年以降）の検索で、直接多汗症を対象として森田療法を行った報告はなく、社会不安障害の一症状として発汗が取り上げられているのみである。またその発汗に対する効果は不明である⁷⁾⁸⁾。

推奨度 C2、レベル VI

3. 認知療法：認知の歪みに焦点を当てることによってうつ病や不安障害の治療を行う。多汗症難治例では不安を伴うものが多く、不安が自律神経系の節前・節部の反応性を増大させて発汗に対し促進的に作用している⁹⁾などの理論がある。Medline(2000年以降)と医学中央雑誌（2000年以降）の検索では多汗症に対する認知療法の症例報告¹⁰⁾と1例報告¹¹⁾があるが、結果は効果があったとしても改善の程度は不明であり、原発性掌蹠多汗には無効であるとの報告もある¹²⁾。しかし、外用療法や内服療法に認知療法を併用することによって、掌蹠、腋窩、頭部・顔面多汗症のいずれにおいても、その効果を高めることができるという報告がある¹³⁾。

推奨度 C1、レベル V

【文献】

- 1) Shenefelt PD : Biofeedback, cognitive-behavioral methods, and hypnosis in dermatology: is it all in your mind? Dermatol Ther. 16(2):114-22, 2003. (レベル V)
- 2) Hashmonai M, Kopelman D, Assalia A : The treatment of primary palmar hyperhidrosis: a review. Surg Today. 30(3):211-8, 2000. (レベル V)
- 3) Shenefelt PD : Hypnosis in dermatology. Arch Dermatol. 136(3):393-9, 2000. (レベル V)
- 4) Zachariae B, Bjerring P : Hyperhidrosis. Hypnotherapy of 2 patients with hyperhidrosis Ugeskr Laeger. 152(39):2863-4, 1990. (レベル V)
- 5) Duller P, Gentry WD : Use of biofeedback in treating chronic hyperhidrosis : a preliminary report. Br J Dermatol. 103(2):143-6, 1980. (レベル V)

- 6) 福本一朗, 山田暢一, 松本義伸, 川瀬康裕 : 多汗症バイオフィードバック療法の基礎研究, 特に手掌温度バイオフィードバックと漢方方剤の併用療法の有効性について. バイオフィードバック研究, 34(1):75-80, 2007. (レベルV)
- 7) 音羽健司, 貝谷久宣 : 社会不安障害の民間療法など. 臨床精神医学, 36(12):1527-1534, 2007 (レベルVI)
- 8) 福本一朗, 内山尚志, 山田暢一, 川瀬康裕 : 多汗症バイオフィードバック療法の基礎研究. バイオフィードバック研究, 34(1):90, 2007. (レベルVI)
- 9) Ramos R, Moya J, Turon V, Perez J, Villalonga R, Morera R, Perna V, Ferrer G : Primary hyperhidrosis and anxiety : a prospective preoperative survey of 158 patients, Arch Bronconeumol, 41(2):88-92, 2005. (レベルV)
- 10) Martinsen EW, Hoffart A : Cognitive therapy for palmar sweating and facial blushing, Tidsskr Nor Laegeforen, 123(8):1113, 2003. (レベルV)
- 11) 川上尚弘: Psychodermatology, 心と皮膚, Visual Dermatology, 4(5):86-487, 2005. (レベルV)
- 12) 四宮滋子 : 掌蹠多汗症の治療 精神科的アプローチ. 発汗学, 15Suppl:13-18, 2008. (レベルV)
- 13) Ak M, Dincer D, Haciomeroglu B, Akarsu S, Cinar A, Lapsekili N : Temperament and character properties of primary focal hyperhidrosis patients. Health Qual Life Outcomes, 11;11:5. doi: 10.1186/1477-7525-11-5, 2013. (レベルV)

6. 交感神経遮断術は多汗症に有効か？

推奨文：手掌多汗症に対する交感神経遮断術の有効率はほぼ 100%であるが、中等度以上の代償性発汗(compensatory hyperhidrosis 以下 CH と略)の合併は患者の満足度を低下させる。施術の際は、重症多汗症で保存的治療法に抵抗性であると診断された患者であること、また、切断レベルは次の CH の項目を踏まえ、T2 領域を避けることが望ましい。

顔面多汗症に対する胸部交感神経遮断術の有効率は 80%以上である。一方で T2 領域の遮断が必要であり、重篤な合併症としての代償性発汗は避けられない。かつ他の治療法が効果ない場合、代償性発汗に対するインフォームドコンセントを十分行う条件下に施行すべきである。

推奨度：手掌多汗症 B、腋窩多汗症 C1、顔面多汗症 C1~C2

解説： 手掌多汗症に対する胸部交感神経遮断術 (Thoracic Sympathectomy 以下 TS) による発汗抑制効果は胸部上半から頭頂部までと Shelley らが報告し¹⁾、以後 TS は手掌だけでなく腋窩・顔面多汗症に対する治療法として広く施行されてきた。TS は交換神経節を切

除、クリップ、焼灼などにより破壊する手術であるが、その効果を他の治療方法と比較検討した研究はほとんどない。TSにより手掌の発汗はほぼ100%停止するが、代償性発汗を高率に合併する。ただし、代償性発汗の程度が主観的に評価されているため、発生頻度は報告により異なっている。中等度以上の代償性発汗の合併は患者の満足度を低下させる。手掌多汗症の重症例に対して、TSは保存的治療より治療効果が高く、合併症が少ない可能性がある²⁾ (レベルV)。胸腔鏡下交感神経遮断術は、上肢の多汗症症例のQuality of lifeを改善する可能性がある³⁾ (レベルV)。切除、クリップ、焼灼など遮断方法による治療効果には差がないと考えられる⁴⁾ (レベルV)。T4レベル遮断はT2やT3レベルと比較して、治療効果は同等で、中等度以上の代償性発汗の出現率が少なく、患者の満足度が高い^{5~7)} (レベルII, V, V)。

孤立性腋窩多汗症に対するT4およびT3-4レベル遮断の治療効果はどちらも良好であるが、T4でより代償性発汗が少ない⁸⁾ (レベルII)。

顔面発汗もしくは赤面症に対するTSは、掌蹠多汗症に対する治療と同様、交感神経幹切除、切断、クリッピングなどが胸腔鏡下に行われている。すべての報告⁹⁻¹⁷⁾で遮断範囲にT2領域が含まれているのが特徴である。効果は63~100%とまちまちであるが、多くは80%以上の効果を認めており、概ね良好な成績である。一方術後におきる代償性発汗は85~100%で、多くは90%以上で認められる。顔面多汗症に限定した研究報告はなく、手掌、腋窩、足底多汗症と同時に治療し効果(満足度)を判定しているため一概には判断できないが、代償性発汗以外の合併症はほとんど見られずQOL改善する可能性が高い。他の治療で効果ない場合には代償性発汗に対する十分なインフォームドコンセントを行う条件下に治療として選択しうる。

【文 献】

- 1) Shelley WB, Florence R. Compensatory hyperhidrosis after sympathectomy. *N Engl J Med*, 263: 1056-1058, 1960 : エビデンスV
- 2) Baumgartner FJ, Bertin S, Konecny J : Superiority of thoracoscopic sympathectomy over medical management for the palmo-plantar subset of severe hyperhidrosis. *Ann Vasc Surg*, 23(1):1-7, 2009. (レベルV)
- 3) Panhofer P, Zacherl J, Jakesz R, Bischof G, Neumayer C : Improved quality of life after sympathetic block for upper limb hyperhidrosis. *Br J Surg*, 93(5):582-586, 2006. (レベルV)
- 4) Inan K, Goksel OS, Ucak A, et al : Thoracic endoscopic surgery for hyperhidrosis : comparison of different techniques. *Thorac Cardiovasc Surg*, Jun 56(4):210-213, 2008. (レベルV)
- 5) Liu Y, Yang J, Liu J, et al : Surgical treatment of primary palmar hyperhidrosis : a prospective randomized study comparing T3 and T4 sympathicotomy, *Eur J*

- Cardiothorac Surg, 35(3):398-402, 2009. (レベルⅡ)
- 6) Wolosker N, Yazbek G, Ishy A, de Campos JR, Kauffman P, Puech-Leao P : Is sympathectomy at t4 level better than at t3 level for treating palmar hyperhidrosis? J Laparoendosc Adv Surg Tech A, 18(1):102-106, 2008. (レベルⅤ)
 - 7) Mahdy T, Youssef T, Elmonem HA, Omar W, Elateef AA : T4 sympathectomy for palmar hyperhidrosis: looking for the right operation. Surgery, 143(6):784-789, 2008. (レベルⅤ)
 - 8) Munia MA, Wolosker N, Kauffman P, de Campos JR, Puech-Leao P : A randomized trial of T3-T4 versus T4 sympathectomy for isolated axillary hyperhidrosis. J Vasc Surg, Jan 45(1):130-133, 2007. (レベルⅡ)
 - 9) Andrews BT et al. Predicting changes in the distribution of sweating following thoroscopic sympathectomy. Brit J Surg, 84: 1702-4, 1997. (レベルⅥ)
 - 10) Chiou TS et al, Intermediate- term results of endoscopic transaxillary T2 sympathectomy for primary palmar hyperhidrosis. Brit J Surg, 86: 45-7, 1999. (レベルⅤ)
 - 11) Kim DY et al. Comparative analysisi of T2 selective division of ramicommunicates(ramicotomy) with T2 sympathetic clipping in the treatment of craniofacial hyperhidrosis. Eur J Cardiothorac Surg. 26:398-400,2004. (レベルⅣ)
 - 12) Lin TS et al. Needless thoracic sympathectomy block by clipping for craniofacial hyperhidrosis: an analysis of 28 cases. Surg Endosc , 16 :1055-8, 2002. (レベルⅣ)
 - 13) Reisfeld R et al. Endoscopi thoracic sympathectomy for treatment of essential hyperhidrosis syndrome: experisence with 650 cases. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech,10 :5-10, 2000. (レベルⅣ)
 - 14) Yilmaz EN et al. Endoscopic versus transaxillary thoracic sympathectomy for primary axillary and palmar hyperhidrosis and or facial blushing; 5-year-experience. Eur J Cardiothorac Surg, 10 :168-72, 1996. (レベルⅣ)
 - 15) Schmidt J et al. Endoscopic Thoracic Sympathectomy for Severe Hyperhidrosis: Impact of Restrictive Denervation on Compensatory Sweating. Ann Thorac surg, 81:1048-56, 2007. (レベルⅣ)
 - 16) Jeganathan Ret al. bilateral thoroscopic sympathectomy. Intract Cardiovasc Thoracic Surg, 7: 67-70,2008. (レベルⅣ)
 - 17) Sugimura H et al. Thoroscopic sympathetic clipping for hyperhidrosis. J Thorac Cardiovasc Surg, 137 : 1370-6, 2009. (レベルⅣ)

7. 代償性発汗は必ず起こるのか？治療法は？

推奨文：胸部交感神経遮断術後の合併症として、代償性発汗(CH)を無くすことは現時点ではできず、有効な治療法もない。このため術前のインフォームドコンセントは必ず行わなくてはならない。しかし遮断部位を工夫することで不快な CH を減ずることは可能である。少なくとも T2 領域の遮断を避けることで不快な CH を減ずる可能性はある。手掌多汗症は T3 以下の遮断でも十分な効果が期待できるため T2 領域の遮断は避けるべきである。一方 T2 領域の遮断を要する顔面多汗症では代償性発汗に対する十分なインフォームドコンセントを行い理解を得たうえでのみ行うべきである。

推奨度；C1

解説：胸部交感神経遮断術（Thoracic Sympathectomy 以下 TS）後におきる体幹の異常発汗は 1933 年に Ross が代償性発汗（以下 CH と略）として TS との関連性を警鐘し¹⁾、1960 年に Shelley が TS 後の避けがたい重大な合併症であると総括²⁾して以来、術前に十分な説明が必要な合併症であると認識されてきた³⁾。ただ CH の定義はあまり明確ではなく、多くの論文は TS 後に生じる体幹の多汗であると述べているが、具体的な発汗部位や程度・どのような状況で発汗するのかなどについて一定の概念はない。胸背部に暑さに関係なく多汗が生ずるとする報告⁴⁾や、下肢上部に暑さと共にコントロール不良な発汗が生ずるとするもの⁵⁾までまちまちである。前述した Shelley は上肢から頸部・顔面・頭部にいたる発汗抑制に代償するかのごとく胸部以下の体幹が温度上昇に敏感に反応し、コントロール不良な発汗となる現象を CH であると述べたが、以後の多くの論文で述べられる CH はほぼ同様と考えられる。発生頻度は 9~100%⁶⁻¹⁰⁾と一定しないが、傾向としては 2006 年頃から頻度が減少してきている。近年の論文では T3 より下位での遮断により CH 頻度をさげつつ手掌多汗に対する効果は変わらないとする報告が多く見られるようになってきた¹¹⁾。これらの報告での CH 頻度は概ね 20%以下であるが、CH に対する客観的データは全くなく、すべて患者の主観であるため、実際の CH 発生頻度が減少しているのか、発生頻度は同じだが程度が軽減しているのか、発汗部位が変化しているのか、発汗過程が変化しているのかなどについてはまったく不明である。そもそも CH がなぜ発症するのかについても仮説のみで、科学的な論証は全くない。

現時点では CH は TS による重大な合併症であり、術後の多くの患者に発症することを認識した上で、十分なインフォームドコンセントが必要なことは間違いない。また近年の報告で手掌多汗に対する効果を減ずること無く苦痛を伴う CH 頻度が少なくなっているが、これらの報告に共通するのは T2 領域の遮断を行っていないことである。以上より T3 以下のレベルでの遮断で効果の見込める手掌多汗症に対しては T2 領域の遮断は避けるべきである。T2 遮断が必要と考えられる顔面多汗症に対しては十分なるインフォームドコンセントを行

い、理解と承諾を得たうえでなければ安易に ETS を行うことは避けるべきである。

【文 献】

- 1) Ross JP : Sympathectomy as experiment in human physiology. Brit J Surg, 21: 5-19, 1933. (レベルVI)
- 2) Shelley WB, Florence R : Compensatory hyperhidrosis after sympathectomy. N Engl J Med, 263:1056-1058, 1960. (レベルV)
- 3) Neelan D et al : Thoracoscopic sympathectomy for hyperhidrosis : Indications and results. Ann Thorac Surg, 77: 410-414, 2004. (レベルIV)
- 4) Dewey TM et al : One-Year Follow-Up After Thoracoscopic Sympathectomy for Hyperhidrosis: Outcomes and Consequences. Ann Thorac surg, 81:1227-32, 2006. (レベルIV)
- 5) Katra AN et al : Comparing T2 and T2-T3 ablation in thoracoscopic sympathectomy for palmar hyperhidrosis: a randomized control trial. Surg Endosc, 21:1768-71, 2007. (レベルIV)
- 6) Chou SH et al : The importance of classification in sympathetic surgery and a proposed mechanism for compensatory hyperhidrosis. Surg Endosc, 20:1749-53, 2006. (レベルIV)
- 7) Herbst F et al : Endoscopic thoracic sympathectomy for primary hyperhidrosis of the upper limbs. A critical analysis and long-term results of 480 operations. Ann Surg, 220: 86-90, 1994. (レベルIV)
- 8) Lin TS et al : Uniportal endoscopic thoracic sympathectomy for treatment of palmar and axillary hyperhidrosis : analysis of 2000 cases. Neurosurgery, 51(5 Suppl): S84-7, 2002. (レベルIV)
- 9) Panhofer P et al : Improved quality of life after sympathetic block for upper limb hyperhidrosis. Br J Surg, 93:582-6, 2006. (レベルIV)
- 10) Sugimura H et al : Thoracoscopic sympathetic clipping for hyperhidrosis. J Thorac Cardiovasc Surg, 137 : 1370-6, 2009. (レベルIV)
- 11) Johannes S et al : Endoscopic thoracic sympathectomy for severe hyperhidrosis: Impact of restrictive denervation on compensatory sweating. Ann Thorac Surg, 81: 1048-1055, 2006. (レベルIV)

8. 神経ブロックは多汗症に有効か？

推奨文：多汗症に対する神経ブロックに関する報告のエビデンスレベルは低い。このうち、スーパーライザーによる星状神経節照射は副作用を認めない点で、交感神経節ブロック法は従来の交感神経切除術より低侵襲であるであることを考慮し、切除術を施行する前段階の選択肢となりうる。

推奨度：C1

解説：薬物による交感神経ブロックは 1925 年に痛みの治療の為に施行されたのに始まる。その後 1935 年には、四肢の多汗症患者に対して初めて交感神経ブロックが用いられた。最近では CT ガイド下でより安全に交感神経ブロックがおこなわれるようになってきている。しかしながら、局所多汗症に対する神経ブロックの報告は少なく、その効果については統一した見解は得られていない。最近 0.6~1.6 μm の波長の赤外線をだすレーザー機器（スーパーライザー）を用いた星状神経節ブロックが試みられている。

局所多汗症に対する神経ブロックの治療効果を検討するため、Pubmed、医学中央雑誌にて「多汗症」と「神経ブロック」あるいは「多汗症」と「レーザー療法」にて文献の検索を行った。「神経ブロック」に関する論文においては対象が局所多汗症 1 件¹⁾手掌多汗症；7 件²⁻⁸⁾、足蹠多汗症；3 件¹⁾²⁾⁶⁾、腋窩多汗症；2 件²⁾⁹⁾、顔面を含む局所多汗症；4 件^{2,10~12)}であり、用いられた手技は胸部神経節ブロック 8 件¹⁻⁷⁾¹¹⁾、腰部神経ブロック 3 件^{1,2,6)}、星状神経節ブロック 2 件¹⁾¹⁰⁾であった。レーザー療法はスーパーライザーが 1 件⁸⁾、YAG レーザーが 1 件⁹⁾であった。患者数は 1 例から 234 例までの報告があり、治療効果は本人による症状改善の評価が多数を占め、治療効果は本人による症状改善の評価が多数を占め客観的な評価を用いた報告は少なく、ヨード紙²⁾⁴⁾⁸⁾をはじめサーモグラフィー¹⁾⁷⁾⁸⁾、minor 法⁹⁾などの報告がみられた。これらの治療によると有効以上は 70%以上と臨床的な効果の確認されている一方、代償性発汗などの副作用の生じる頻度も 30%から 95%と高く、必ずしも望ましい治療とは言えない現状が明らかとなった。スーパーライザーによる星状神経節への照射は有効率 90%と高く、副作用も認めないことが報告されている。局所多汗症に対する交感神経節ブロック法は従来の交感神経切除術に代わり、より低侵襲性かつ術中術後のリスクが少ないことや、効果も 3 年以上持続する²⁾とされ、麻酔科、ペインクリニックで施行されている治療法である。しかしながら報告は少なく、多くはエビデンスレベル IV~V の症例集積研究報告が主体であり、推奨度のエビデンスレベルは C1 というのが現時点での結論である。

【文献】

- 1) 的場光昭、高田稔、岩波悦勝、他：多汗症 4 例の交感神経ブロックによる治療、ペインクリニック, 13:389-393, 1992. (症例集積研究:局所多汗症, 4 例, レベルV, 推奨度 C1)

- 2) 小林衣子：交感神経節ブロックによる難治性多汗症の治療，臨床皮膚科，49:121-125,1995. (症例集積研究:局所多汗症 11 例(手掌 9 例、足底 2 例、腋窩 4 例、顔面 1 例)，レベル V，推奨度 C1)
- 3) Ohseto K: Efficacy of thoracic sympathetic ganglion block and prediction of complications: clinical evaluation of the anterior paratracheal and posterior paravertebral approaches in 234 patients. *J Anesth*, 6:316-331, 1992. (症例集積研究: 手掌多汗症, 234 例, レベル IV, 推奨度 C1)
- 4) 白水重尚, 安藤哲朗, 安田武司, 他: 原発性手掌発汗過多症に対する経皮的胸部交感神経節ブロック療法, 神経治療, 13:83-87, 1996.
(症例集積研究: 手掌多汗症 5 例 レベル V, 推奨度 C1)
- 5) 立山俊朗, 比嘉康敏, 小林伊都子, 伊達久, 長沼芳和, 唐澤秀武, 大瀬戸清茂, 塩谷正弘: 多汗症治療より見た胸部交感神経節アルコールブロックと胸腔鏡下胸部交感神経遮断術の有効性, ペインクリニック 19:927-929, 1998.
(症例対照研究: 手掌多汗症 199 例 レベル IV, 推奨度 C2
副作用、有効性などより神経遮断術が優れる)
- 6) 大瀬戸清茂: 【QOLをたかめる皮膚科治療 理論と実際】 多汗症 神経ブロック, 皮膚臨床, 44:1313-1316, 2002.
(症例集積研究: 手掌多汗症 199 例、足蹠多汗症 27 例、レベル V, 推奨度 C1)
- 7) Uchino H, Sasaki S, Miura H, Hirabayashi G, Nishiyama T, Ohta T, Ishii N, Ito T: Usefulness of galvanic skin reflex monitor in CT-guided thoracic sympathetic blockade for palmar hyperhidrosis. *J Anesth*, 21:403-408, 2007.
(症例報告 手掌多汗症 CT ガイド下での交感神経ブロックの有効性 1 例)
- 8) 西村香織, 片山一郎: 【光線療法の新しい展開】 光線療法が有効であった疾患 手掌多汗症の新しい治療 星状神経節近傍への直線偏光近赤外線(スーパーライザー)照射, *Visual Dermatology*, 3:400-401, 2004.
(症例集積研究: 手掌多汗症に対する星状神経節へのスーパーライザー照射 10 例 レベル V, 推奨度 C1)
- 9) Goldman A: *Dermatologic Surgery*, 34:756-762, 2008.
(症例集積研究: 腋窩多汗症に対する YAG レーザー照射 17 例 レベル V, 推奨度 C1)
- 10) Sankstone A, Cornbleet T. Facial hyperhidrosis interruption with stellate ganglion block. *JAMA*, 179:579,1962. (レベル VI) (症例報告 顔面多汗症 1 例)
- 11) Neumayer C, Zacherl J, Holak G et al. Experience with limited endoscopic thoracic sympathetic block for hyperhidrosis and facial blushing. *Clin Auton Res*. 13: Suppl 1:152-157,2003. (レベル VI) (症例集積研究: 頭頸部多汗症に対する胸部交感神経ブロック 94 例 レベル VI, 推奨度 C2)

(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)

■ 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が良質のレベル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)

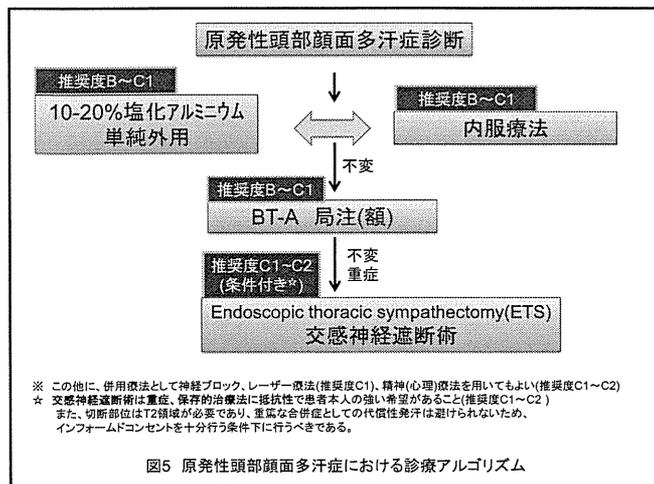
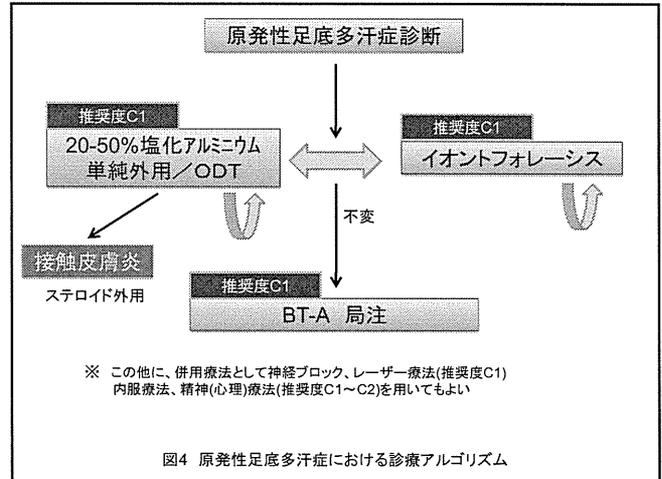
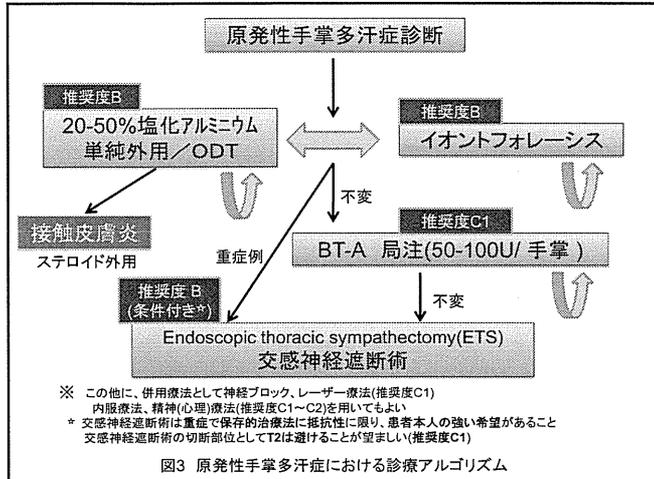
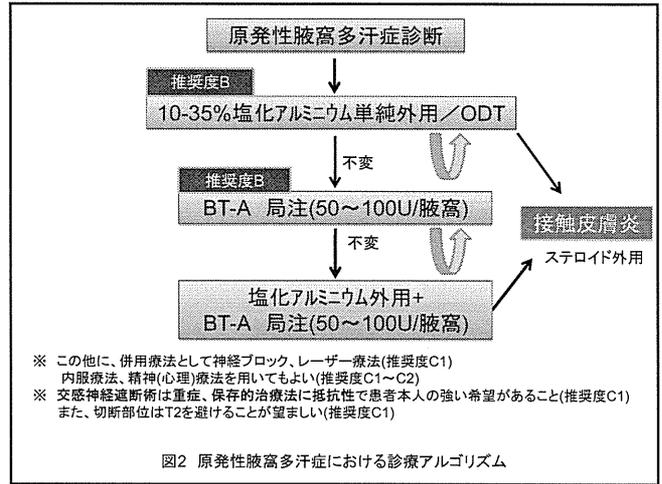
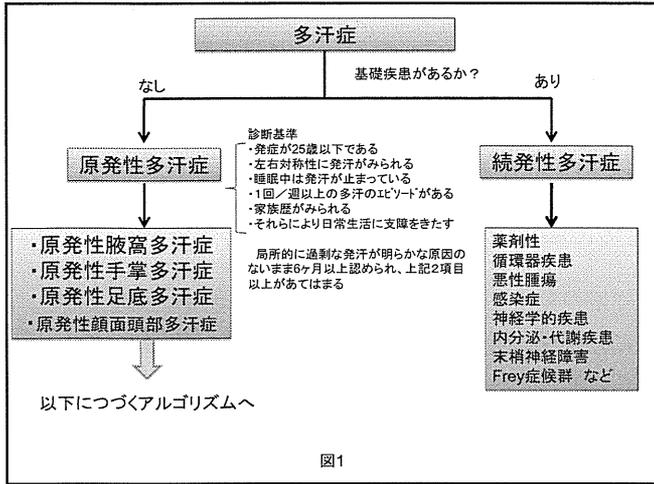
+ 基礎実験によるデータ及びそれから導かれる理論はこのレベルとする。

* 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。

(付表2) イオントフォレーシスの購入先

導入装置名称	装置名称	製造元	販売元	問い合わせ先
直流式イオントフォレーシス	IP-30	Vectronics 社 http://www.vectronics.jp/	北海道地区：ベクトロクス北海道	011-817-6830
			東北地区：朝日電子東北販売株式会社	022-227-7632
			関東地区：(株)メディカルアクト	03-6458-4188
			近畿地域：(有)ベクトロクス大阪	0743-70-0818
			中国地域：(株)ベクトロクス中国	082-287-2411
			北九州：(有)ベクトロクス九州	092-919-3948
			鹿児島：(有)鹿児島ベクトル	099-258-6621
家庭用イオントフォレーシス	ドライオニック	General Medical Co	General Medical Co	http://www.drionic.com



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。

- 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）

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。疫学的な検討に比べ、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ようとする。

2. ガイドラインの位置づけ

本委員会は厚生労働省（難治性疾患克服研究事業）「白斑の診断基準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

表1 白斑治療ガイドライン推奨文

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

ルと推奨度は皮膚悪性腫瘍グループが作成した「エビデンスのレベルと推奨度の決定基準」(付表2)に基づいて決定した⁵⁾。

(附則) 資金提供者, 利益相反

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

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, 主に全国の特設機能病院に送付し, 全国262施設(年間新患総数は912,986)より回答を得た。先天性の白皮症患者は1,748名, 後天性の白斑患者は6,359名であった(図3)。今回のアンケートにより日本人における白斑・白皮症を呈する疾患の頻度が確かなデータに基づいて明らかとなった¹⁾。このことは遺伝性疾患においては次世代への再発率推定に大きな役割を果たすとともに, 後天性疾患についてはその疾患対策の社会的重要性を明らかにすることができた。我が国においてはこれまで, このような多数例の報告はなく, 極めて重要なデータであり, 今後, 医師や患者に貢献するのみでなく, 社会, 行政にも大きなインパクトを与えることが期待される。

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) Taieb 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

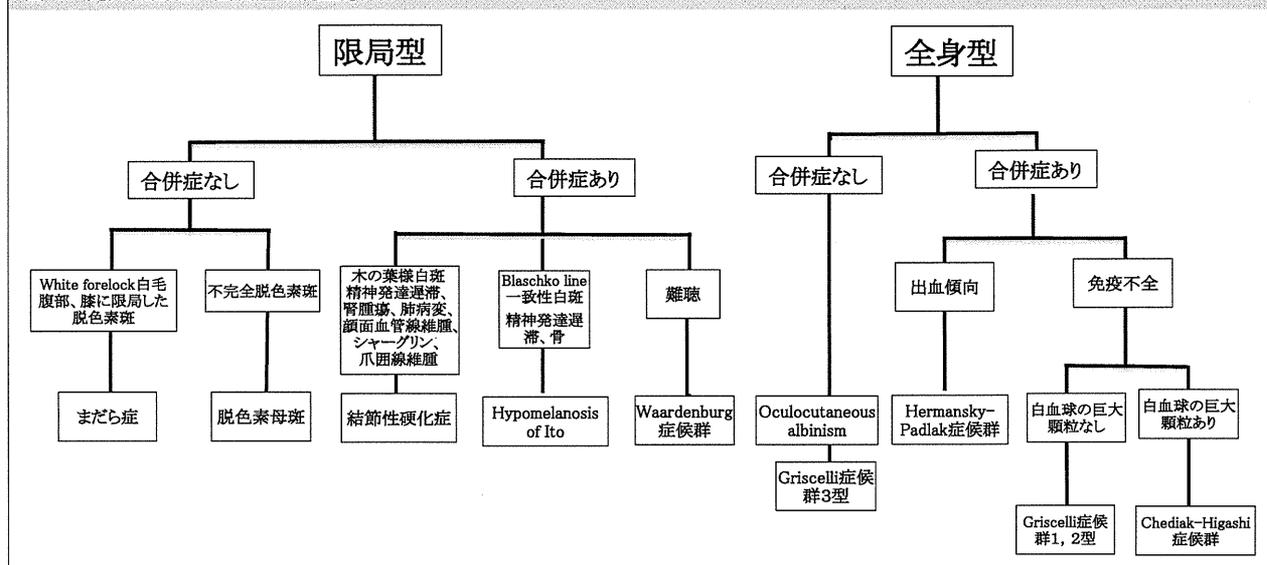
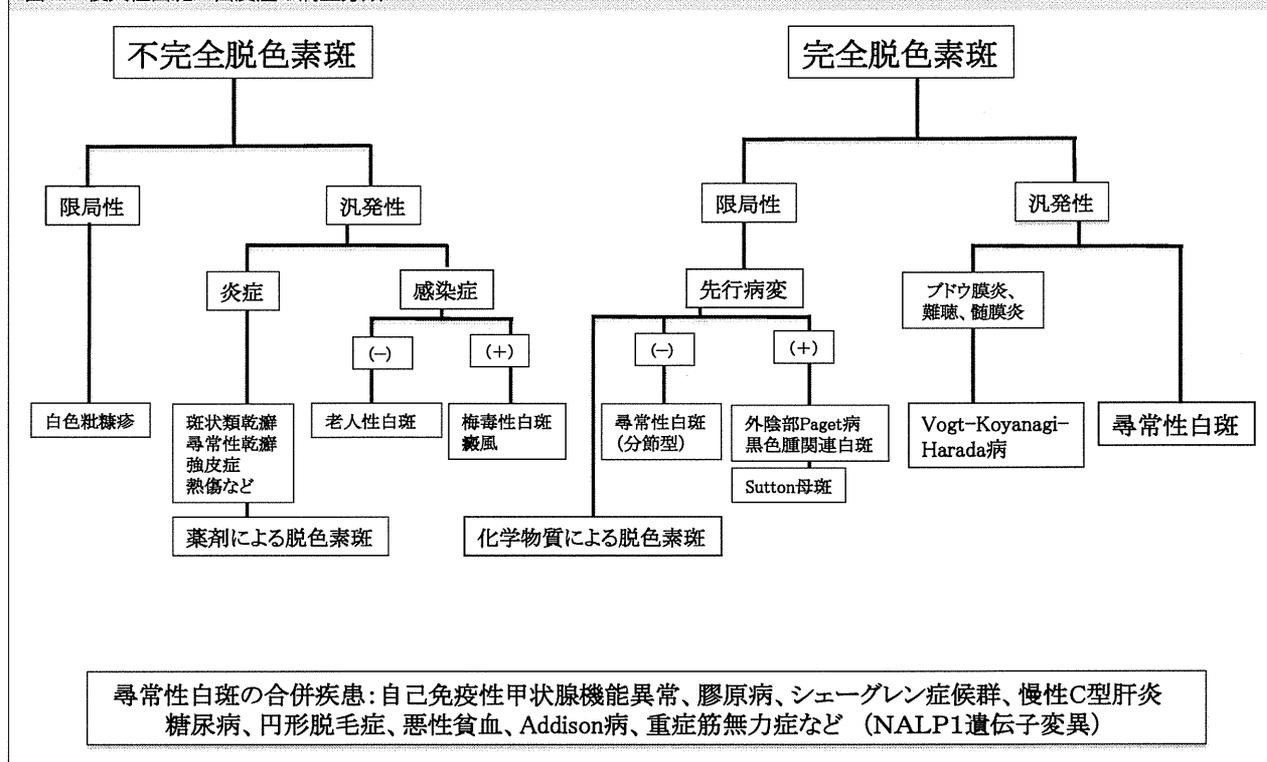


図2 後天性白斑・白皮症の病型分類

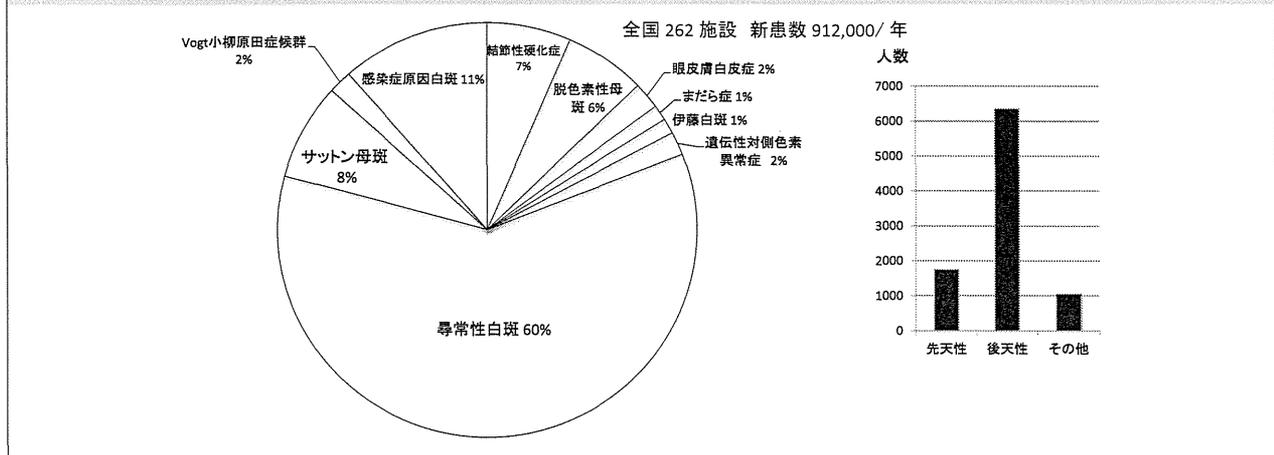


尋常性白斑の合併疾患: 自己免疫性甲状腺機能異常、膠原病、シェーグレン症候群、慢性C型肝炎、糖尿病、円形脱毛症、悪性貧血、Addison病、重症筋無力症など (NALP1遺伝子変異)

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

図3 本邦における白斑・白皮症患者数 (2009年)



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

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-爪甲大の境界不明瞭な不完全脱色素斑がみられることがあり、この色素脱失は色素産生能の低下が原因と言われている¹⁷⁾。その他、Hansen 病や HIV 感染患者に於いても白斑が生じることがある。

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.

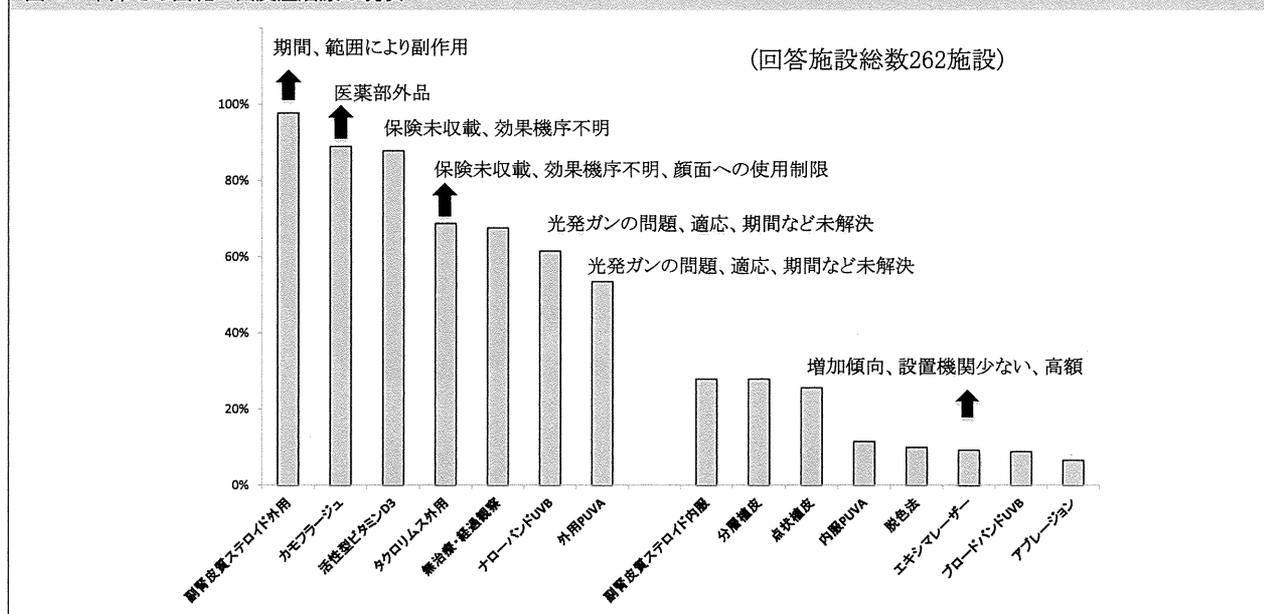
- 13) Lazarova R, Hristakieva T, Lazarov N, Shani J: Vitiligo-related neuropeptides in nerve fibers of the skin. *Arch Physiol Biochem*, 2000; 108: 262-267.
- 14) Sugita S, Takase H, Taguchi C, et al: Ocular infiltrating CD4 + T cells from patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease recognize human melanocyte 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

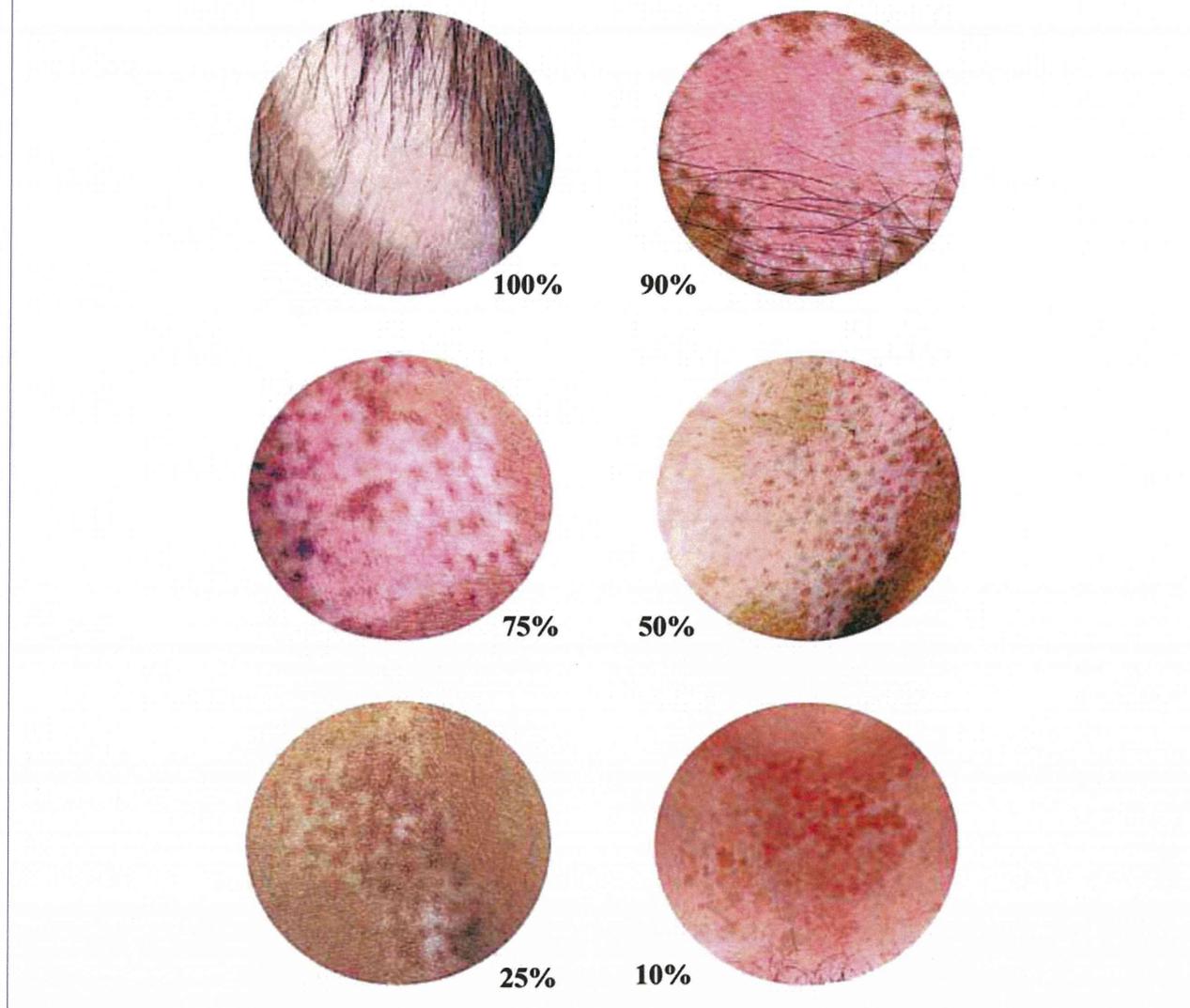
VASIスコア -50~-25 増悪・無効

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

図5 白斑の評価法 (VASI)

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



VASI スコア 0～+10 わずかに改善・わずかに有効

(もしくは)

VASI スコア -10～+10 著変なし・無効

VASI スコア +10～+25 やや改善・やや有効

VASI スコア +25～+50 改善・有効

VASI スコア +50～ 著しく改善・著効

再評価の時期は3カ月, 6カ月程度が望ましい。

今後の検討と問題点

やや煩雑であり日常診療には用いにくい。

ただし国際的な評価は受けやすく, 治療効果の判定にも使用できる。

C. クリニカルクエスチョン

表1に本章の要旨をまとめた。

1) ステロイド外用療

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

推奨文：尋常性白斑の治療にステロイド外用は有効である。

推奨度：A ないし B

ステロイド外用療法は尋常性白斑の治療に最も広く行われており, 体表面積が10～20%以下の白斑においては, 治療の第一選択となりえる。今回得られたアンケート結果でも図4に示すように副腎皮質ステロイド