

**厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書**

眼皮膚白皮症に関する研究：診療ガイドライン改訂に向けて

研究分担者 鈴木民夫 山形大学医学部皮膚科学講座 教授

【研究要旨】

眼皮膚白皮症は稀な疾患であり、日常診療で遭遇するのは稀である。そのため、地域や医師による診断の均転化を図るために診断基準、病型基準、重症度基準を策定した。これらの基準により、眼皮膚白皮症患者に対して日本中どこでも適切な診断、対応がなされることが期待される。また、診断基準の基礎資料となる遺伝子診断によるサブタイプ解析の結果をまとめたところ、原因遺伝子が不明の症例が 28%であった。

A . 研究目的

2014 年に我々は眼皮膚白皮症診療ガイドラインを発表したが、そのガイドラインにおいて診断基準の記載が十分ではなく、また、重症度分類については記載がなかった。そこで、今回、客観的な臨床症状や検査値に基づいた眼皮膚白皮症の診断基準および重症度分類を策定する。さらに、ガイドライン策定のための基礎資料となる眼皮膚白皮症のサブタイプ解析を行なうことを目的とする。

B . 研究方法

診断基準および重症度分類を策定：眼皮膚白皮症では、皮膚の紫外線に対する障害と視力障害が患者の QOL を損ない、臨床的に大きな問題となる。眼皮膚白皮症は、合併症を伴う症候型とメラニン合成障害による症状以外の症状を伴わない非症候型に分類され、症候型の一部の症例では生命予後に係る合併症が高率に発症する。一方、非症候型の多くの症例では生命予後は良好である。以上のことを念頭に、生命予後、視力障害をキーワードにして、診断基準と重症度分類を策定する。

診断基準の基礎資料となる眼皮膚白皮症の遺伝子診断によるサブタイプ解析を行なう。2007 年～2015 年の 9 年間に当科で行なった眼皮膚白皮症の遺伝子診断の結果をまとめた。計 147 人の眼皮膚白皮症疑い患者の遺伝子診断を行なった。眼皮膚白皮症 1～4 型と Hermansky-Pudlak 症候群 1 型の原因遺伝子については全例検索し、その他の遺伝子については個々の症状に合わせて遺伝子変異スクリーニングを行なった。

（倫理面への配慮）

研究内容については山形大学医学部倫理委員会の承認を得ている。また、個人の特定がなされないように十分な配慮を行なった。

C . 研究結果

眼皮膚白皮症の診断基準を策定し、臨床的に使用しやすい様に検査値や客観的な症状の有無による重症度基準を合わせて策定した。眼皮膚白皮症を症候型と非症候型に分類して、それぞれの診断に至るための病型基準を策定した。そして、

合併症の有無、その程度によって評価される重症度分類を策定した。重症度分類においては、生命に関わる症状の有無や日常のQOLに最も大きな影響を与える視力障害を重症度評価の中心にした。

計 147 例の眼皮膚白皮症疑い患者の遺伝子診断によるサブタイプ解析のデータを整理したところ、表 1 に示す結果が得られた。この結果は、以前の我々の報告とほぼ同様であった。

表 1. 日本人白皮症患者の遺伝子診断による分類

サブタイプ	2007-2015 年		
眼皮膚白皮症	1 型	27 人	18.4%
	2 型	9 人	6.1%
	3 型	2 人	1.4%
	4 型	40 人	27.2%
Hermansky-Pudlak 症候群	1 型	22 人	15.0%
	4 型	2 人	1.4%
	9 型	1 人	7.0%
Waardenburg 症候群		2 人	1.4%
原因遺伝子不明		42 人	28.6%
計		147 人	100.0%

D . 考 察

眼皮膚白皮症は稀な疾患（日本人では数万人に 1 人程度）であり、1 人の皮膚科医が日常診療において実際の患者に接する機会は多くない。そのため、一般の皮膚科医にとっては診断や生活指導するに際して戸惑うことが多い。その様な状況下で、今回の診断基準、病型基準、および重症度基準の策定はその様な臨床現場の混乱を和らげ、地域や担当医師による診断の格差が緩和されることが期待される。また、難病指定申請にあたって重症度基準を用いることにより、視力や症状の有無により重症度が決定できるため、診断の質の均転化が期待される。

サブタイプ解析については、他の民族と比べ、日本人では眼皮膚白皮症 4 型と

Hermansky-Pudlak 症候群 1 型の頻度が相対的に高いことが改めて確認された。また、逆に眼皮膚白皮症 1 型の相対頻度が低いこと、眼皮膚白皮症 3 型は頻度が低いながらも存在することが明らかとなった。将来報告されるであろう近隣の東アジア地域の民族と比べると、民族移動の 1 つのマーカーになりうる資料として興味深い。

E . 結 論

臨床的に使用しやすい診断基準、病型基準、および重症度基準を策定した。147 例の眼皮膚白皮症疑い患者のサブタイプ解析の結果を整理した。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表（平成 27 年度）

論文発表

1. Tanaka M, et al. Case of Hermansky-Pudlak syndrome 1 in a Japanese infant. J Dermatol. 42(9): 906-907 (2015)
2. Eleftheriadou V, et al. Vitiligo Global Issues Consensus Group: Developing core outcome set for vitiligo clinical trials: international e-Delphi consensus. Pigment Cell Melanoma Res. 28:363-369 (2015)
3. Tanemura A, et al. An immune pathological and ultrastructural skin analysis for rhododendrol-induced leukoderma patients. J Dermatol Sci. 77(3):185-188 (2015)
4. Kawaguchi M, et al. ADAM protease inhibitors reduce melanogenesis by regulating PMEL17 processing in human melanocytes. J Dermatol Sci. 78(2):133-42 (2015).

5. Okamura K, et al. Mutation analyses of patients with dyschromatosis symmetrica hereditaria: Ten novel mutations of the ADAR1 gene. J Dermatol Sci. 79(1): 88-90 (2015)
6. Okamura K, et al. Immunohistopathological analysis of frizzled-4-positive immature melanocytes from hair follicles of patients with Rhododenol-induced leukoderma. J Dermatol Sci. Nov; 80(2): 156-158 (2015)
7. Okamura K, et al. Waardenburg syndrome type IIE in a Japanese patient caused by a novel missense mutation in the SOX10 gene. J Dermatol. 42(12):1211-1212 (2015)

学会発表

1. Rhododenol-induced leukoderma: Suzuki T, 23rd World Congress of Dermatology 2015, Vancouver Convention Centre, Vancouver, Canada, June8-13, 2015
2. Melanogenesis and new signaling regulator for the treatment of melasma: Suzuki T, Kawaguchi M, 23rd World Congress of Dermatology 2015, Vancouver Convention Centre, Vancouver, Canada, June8-13, 2015

H . 知的所有権の出願・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