

眼皮膚白皮症診療ガイドラインの普及とサブタイプ別頻度に関する研究

研究分担者 鈴木民夫
研究協力者 岡村 賢、齋藤 亨

山形大学医学部皮膚科 教授
山形大学医学部皮膚科 助教

研究要旨

眼皮膚白皮症患者に対する診療ガイドラインならびにその補遺の啓蒙・普及を行うことにより、本症に対する医療レベルの均てん化を行う。また、国内施設からの遺伝子診断の依頼を受け、計26例の症例情報を集積し、レジストリの拡充を行った。

A. 研究目的

眼皮膚白皮症は、常染色体潜性（劣性）遺伝性疾患であり、日本人では数万人に1人といわれている。そのため、診療に精通した医療関係者は少なく、眼皮膚白皮症診療ガイドラインは臨床現場の経験不足を補うことが期待され、まずは、その普及と有効利用を啓蒙する。一方で、サブタイプにより予後が異なるため、遺伝子診断による眼皮膚白皮症サブタイプを早期に診断し、予後とそれに対する計画的な対策やサーベイが推奨されることを広報する。

B. 研究方法

まずは、学会や研究会の講演を通じて、眼皮膚白皮症診療ガイドラインおよび同補遺を主に医療従事者に解説・広報を行う。また、患者会と連絡を取り合って、患者会での正しい知識の普及と個別相談に応じる。また、我々の施設では眼皮膚白皮症を含む遺伝性色素異常症症例の遺伝子診断を行っていることから、その結果をレジストリに追加していく。

（倫理面への配慮）

研究内容は山形大学医学部倫理委員会の承認を得ている。方法やリスクを説明の上、本人あるいは親権者から同意文書に署名をもらう。個人の特定がなされないように十分な配慮を行なう。

C. 研究結果

1. 日本皮膚科学会総会や各地方会等において本ガイドラインの内容について解説した。
2. 患者レジストリについては、令和5年度は遺伝子診断できた症例は26例であった。日本各地から眼皮膚白皮症疑い患者のコンサルテーショ

ンや遺伝子診断依頼があり、それらに対して対応する形で遺伝子診断を実施した。詳細は表1に示す通りである。

D. 考察

1. 診療ガイドライン普及について：希少疾患である眼皮膚白皮症に対して、診療経験がなくてもおおそ対応できるマニュアルが本ガイドラインである。もちろん完全に全て網羅しているわけではなく、不足・不明な点は当科にて個別に医療者と直接対応している。本邦における眼皮膚白皮症医療を均てん化させるためにもさらなる周知と啓蒙活動が必要である。

2. 患者レジストリについて：

表1に示す様に本年度は、遺伝子診断によって26例に新規患者のサブタイプを明らかにすることができた。軽症のOCA2型が比較的多く認められた。これは、軽症の症例であっても眼皮膚白皮症を疑って我々のところにコンサルテーションをしてきた結果であり、眼皮膚白皮症という稀少疾患の世間的な認知度が上がったことによるものと考えられる。我々の地道な広報活動の成果とも考えられる。

一方で、不明例が12例（46%）と多い。ただし、この中には当方の色素異常症遺伝子パネルを使用した網羅的な遺伝子診断の結果と臨床症状より、“色白（健常範囲内）”と思われる症例4例が含まれていると考えられた。眼皮膚白皮症の軽症患者といわゆる“色白”では、乳幼児期の症状は鑑別不能と思われる。しかし、成人以後において“色白”では日常生活に支障がない程度に着色するのに対して、眼皮膚白皮症軽症患者では、視力障害等の眼症状がみられたり、頭髮や皮膚の色素沈着が不十分であったりするなど、予後が異なる。

このことから、少量の血液によって可能な遺伝子診断は、検査による侵襲も少なく乳幼児期になされることが推奨される。

E. 結論

眼皮膚白皮症診療ガイドラインは本邦における診療均てん化のためにさらなる周知と啓蒙活動が必要である。
遺伝子診断は患者レジストリ体制の構築、並びに症例の予後やフォローアップのために乳幼児期になされることが必要と思われる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1. Nagatani K, et al. Copper chelation by d-penicillamine alleviates melanocyte death induced by rhododendrol without inhibiting tyrosinase. *Biochem Biophys Res Commun.* 2023 Apr 22;663:71-77.
- 2. van Geel N, et al. Worldwide expert recommendations for the diagnosis and management of vitiligo: Position statement from the International Vitiligo Task Force Part 1: towards a new management algorithm. *Eur Acad Dermatol Venereol.* 2023 Nov;37(11):2173-2184.
- 3. Seneschal J, et al. Worldwide expert recommendations for the diagnosis and management of vitiligo: Position statement from the international Vitiligo Task Force-Part 2: Specific treatment recommendations. *Eur Acad Dermatol Venereol.* 2023 Nov;37(11):2185-2195.
- 4. Arai Y, et al. A case of acute localized exanthematous pustulosis following COVID-19 infection. *J Dermatol.* 2024 Feb;51(2):e37-e38.
- 5. Kameda E, et al. Amelanotic melanoma in oculocutaneous albinism type 4 detected using violet-light dermoscopy. *J Dermatol.* 2024 Feb 27.
- 6. Okamura K, et al. Resident memory T cell contributes to the phenotype of inflammatory vitiligo. *J Dermatol Sci.* 2024 Feb;113(2):74-76.
- 7. Nojima K, et al. Activated Akt expression is associated with the recurrence of primary melanomas and further refines the prognostic and predictive values for relapse in acral melanomas. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2024 Jan 37(1):36-44.

2.学会発表

- 1. Clinical application through studies using mouse models, including post inflammatory pigmentation (PIH). T Suzuki The 74th Annual Spring Meeting of the **KDA**, Daegu, Korea, April 19-20, 2023

- 2. Suicide substrate properties of rhododendrol are responsible for tyrosinase inactivation and melanocyte death. K Nagatani, et al. 1st International Societies for Investigative **Dermatology Meeting**, Keio Plaza Hotel Tokyo, May 10-13, 2023
- 3. The genetics of oculocutaneous albinism (OCA) and chemical-induced vitiligo (CIV). T Suzuki, et al. **IPCC2023**, Bilbao, Spain, May.30-June02, 2023
- 4. Symposium 39D Special aspects of vitiligo in the Far East: chemical-induced vitiligo. T. Suzuki, et al. **WCD2023**, Singapore, July 3-8, 2023
- 5. Symposium 39B Oculocutaneous Albinisms (OCAs) in Japan. T. Suzuki, et al. **WCD2023**, Singapore, July 3-8, 2023

H. 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

表 1. 2023 年に遺伝子診断でサブタイプが明らかになった症例

subtype	症例数
OCA1	4 例
OCA2	5 例
OCA3	1 例
OCA4	2 例
OCA5	0
OCA6	0
HPS1	1 例
HPS2	0
HPS3	0
HPS4	0
HPS5	1 例
HPS6	0
HPS9	0
OA1	0
不明	12 例
計	26 例