

平成31年 2月

堤玲子 学位論文審査要旨

主 査 梅 北 善 久

副主査 林 一 彦

同 山 元 修

主論文

Leukoderma induced by rhododendrol is different from leukoderma of vitiligo in pathogenesis: a novel comparative morphological study

(ロドデンドロール誘発性脱色素斑は尋常性白斑の脱色素斑と病因において異なる：新しい比較形態学的研究)

(著者：堤玲子、杉田和成、阿部優子、穂積豊、鈴木民夫、山田七子、吉田雄一、山元修)

平成31年 Journal of Cutaneous Pathology 46巻 123頁～129頁

参考論文

1. Disseminated *Mycobacterium chelonae* infection identified by repeated skin sampling and molecular methods in a patient with rheumatoid arthritis

(関節リウマチ患者に生じ、複数回の皮膚検体採取と分子生物学的手法により同定した播種性 *Mycobacterium chelonae* 感染症)

(著者：堤玲子、山田七子、吉田雄一、中永和枝、石井則久、山元修)

平成28年 Acta Dermato-Venereologica 96巻 132頁～133頁

2. Nagashima-type palmoplantar keratosis with melanoma: absence of epidermal Langerhans cells in hyperkeratotic skin

(悪性黒色腫に合併した長島型掌蹠角皮症：角化部皮膚における表皮ランゲルハンス細胞の欠如)

(著者：堤玲子、吉田雄一、山田七子、足立香織、難波栄二、山元修)

平成29年 European Journal of Dermatology 27巻 210頁～212頁

学 位 論 文 要 旨

Leukoderma induced by rhododendrol is different from leukoderma of vitiligo
in pathogenesis: a novel comparative morphological study

(ロドデンドロール誘発性脱色素斑は尋常性白斑の脱色素斑と病因において異なる：新しい比較形態学的研究)

ロドデンドロール (RD) はチロシナーゼ活性抑制作用を有し、メラニン生成抑制効果により美白成分として用いられてきた。RDを含有した化粧品は2008年より販売され、その使用者の一部に脱色素斑 (RD誘発性脱色素斑) を生じ社会問題化した。RD誘発性脱色素斑は、主にRD含有化粧品の使用部位に生じ、使用中により色素再生がみられることが多い。一方、脱色素斑を生じる代表的な疾患としては尋常性白斑が挙げられ、その病因としてメラノサイトに対する自己免疫学的機序の関与が推測されている。本研究は、RD誘発性脱色素斑の診断目的で採取された病変部皮膚の病理組織学的 (免疫組織化学を含む)、あるいは透過型電子顕微鏡的検討を行い、また尋常性白斑のそれらと比較検討することで、RD誘発性脱色素斑の形成機序を明らかにすることを目的とする。

方 法

RD誘発性脱色素斑14例と尋常性白斑15例の病理組織切片を用いて形態学的に検討した。生検検体は病変部と非病変部をかけて紡錘形に採取した。光学顕微鏡レベルではHE染色、フォンタナ・マッソン染色、免疫組織化学染色を行い観察した。免疫組織化学ではメラノサイトの検索のためMelanAとSox10に対する一次抗体を用いた。また、メラノサイトとその他の樹状突起を持つ細胞との区別のためCD1aとS-100蛋白に対する抗体を用いて二重染色を行った。これらの手法でメラノサイトを同定し、基底層1 mm当たりの数を定量化し比較した。さらに、RD誘発性脱色素斑13例と尋常性白斑6例、およびRD誘発性脱色素斑のモデルマウスから採取した皮膚検体について透過型電子顕微鏡を用いて観察した。

結 果

光学顕微鏡レベルではRD誘発性脱色素斑、尋常性白斑に共通してa) 表皮真皮境界部の空胞変性、b) 真皮浅層のメラノファージの存在、c) 毛包周囲のリンパ球浸潤、d) 基底層メラニンの減少あるいは消失、e) 病変部メラノサイトの減少がみられた。透過型電子

顕微鏡を用いた観察では、RD誘発性脱色素斑病変部においてメラノサイトが確認された。その細胞小器官は形態を保っていたが、含有するメラノソームのメラニン化は不均一であり、空胞化もみられた。ケラチノサイトが含有するメラノソームの形態は正常であった。対して、尋常性白斑では病変部においてメラノサイトを認めなかった。病変部と非病変部の移行部にメラノサイトを認め、細胞小器官の変性（ミトコンドリアの膨化、粗面小胞体の拡張）とミトコンドリアに連続した空胞を認めた。RD誘発性脱色素斑のマウスモデルの観察では、病変部のメラノサイト内部にメラノソームに由来した変性がみられ、ヒトの場合と同様の所見が得られた。

考 察

HE染色、フォンタナ・マッソン染色および免疫組織化学染色上RD誘発性脱色素斑と尋常性白斑は共通した形態学的特徴を有しており、光学顕微鏡レベルでの鑑別は困難である。しかし、透過型電子顕微鏡を用いた観察ではRD誘発性脱色素斑に特異的な所見としてa) 病変部のメラノサイトの残存、b) 不均一なメラニン化、c) メラノソームの変性が認められた。さらに尋常性白斑と異なりRD誘発性脱色素斑ではメラノサイトの細胞小器官は形態学的に保たれていた。これらの結果から、RD誘発性脱色素斑における形態学的変化はまずメラニン合成を主座として始まること、また変性メラノソームがケラチノサイトには含有されていないことから、変性メラノソームを排除する選択機構が存在することが示唆された。

先行研究では、RD以外にも種々の化学物質により脱色素斑を生じることが指摘されておりchemical leukodermaと呼称されてきた。多くの症例では使用中止により色素再生がみられるが、稀に使用中止後も病変が拡大する報告があり、このような進行性の症例においては病初期に化学物質が自己免疫反応のトリガーになることが推測されている。RD誘発性脱色素斑でもごく一部の症例では非可逆性の脱色素斑や使用部位以外にも脱色素斑を生じることが報告されており、それらの難治例では自己免疫反応が関与していると考えられる。

結 論

RD誘発性脱色素斑では病変部メラノサイトの減少および含有メラノソームの変性がみられたが、尋常性白斑と異なり細胞小器官の変性を伴っておらず、その可逆的な臨床的経過と合致していた。