

マルホ皮膚科セミナー

2016年7月21日放送

「第79回日本皮膚科学会東京・東部支部合同学術大会 ①

国際交流講演2-2 白斑のガイドラインと病因論」

大阪大学大学院 皮膚科
教授 片山 一朗

はじめに

尋常性白斑は、「白なまず」とよばれ、何らかの原因により、皮膚のメラニン色素を産生する色素細胞が消失し、皮膚の色が白く抜ける病気です。顔や手など部位により患者さんのQOLを著しく低下させ、社会活動も障害することが知られています。近年、新たな外用療法、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り、その使用法や日本人の皮膚色を加味した治療アルゴリズム、副作用の発現を軽減する使用法などを中心とした診断・治療ガイドラインが2012年、厚生労働省の研究班により公表され（図1）、日常診療で広く利用されるようになりました。本日はこのガイドラインに沿った白斑の最新の治療法と病因論を紹介させていただきます。

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置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。

- 尋常性白斑は治療抵抗性で、再発頻度も高い難治性の疾患である。
- 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。
- 日常診療においては経験的な治療法が選択されるが、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。
- 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。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。
- 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。

尋常性白斑診療ガイドライン

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

日本皮膚科学会雑誌2012;122:1725-1742

Guidelines for the diagnosis and treatment of vitiligo in Japan

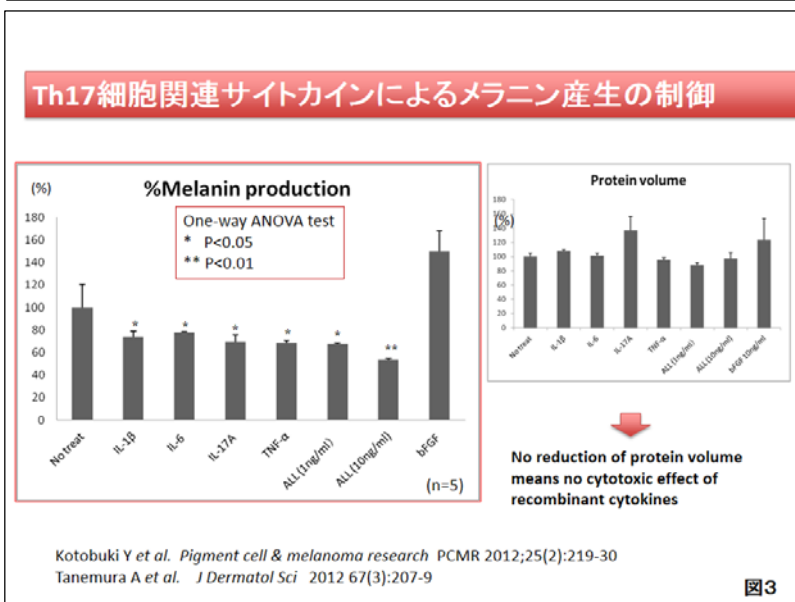
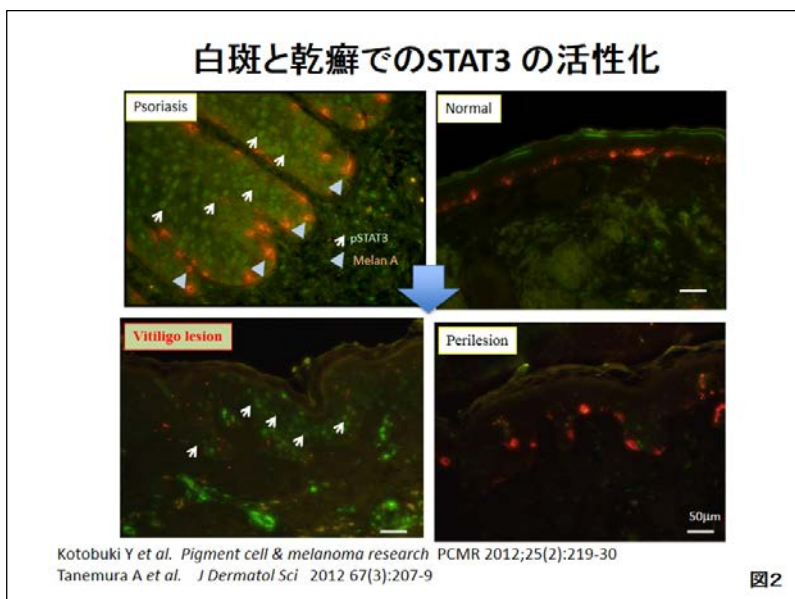
Oiso N et al.
J Dermatol. 2013;40(5):344-354

白斑・白皮症の疫学調査の目的

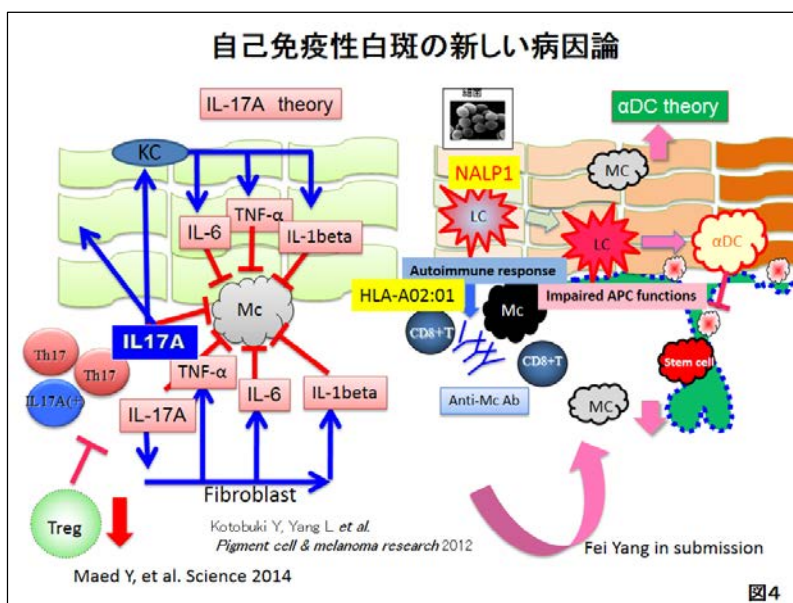
近年、欧米では白斑の診療指針が取り纏められ、ガイドラインが相次いで公表されています。診断や新しい治療薬の客観的な効果判定のための重症度評価の世界基準でのコンセンサスの策定などが急速に進められており、我々日本人研究者も参加し、多方面からの議論が行われています。これらの観点から、我が国でも2009年に厚生労働省の研究班が立ち上げられ、全国的な疫学調査が施行されました。白斑・白皮症患者の頻度、診断・治療の実態が取り纏められ、その結果をもとに全国の皮膚科医が審議し、白斑の診療ガイドラインとして2012年に日本皮膚科学会雑誌に公表されました。

尋常性白斑の病型分類と病因論

全身皮膚に白斑・白皮症を生じる疾患は先天性と後天性の色素脱失症に大きく分類されます。最も頻度が高い、尋常性白斑は2011年度の国際色素細胞学会のコンセンサスメーティングで全身性の汎発型を単に白斑とし、分節型は従来通り分節型白斑、それ以外を未分類群とする病型分類の意見が出され、2012年に国際誌に報告されました。病因論的には病型により異なる機序が呈示されています。汎発型の白斑ではメラニン色素を産生するメラノサイトと呼ばれる細胞に特異的な自己抗体やCD8 T細胞による障害機序が知られています。我々は最近、Th17細胞とよばれる新しいT細胞由来のサイトカインが白斑の発症に大きな役割を果たしているという病因論を報告しました(図2、3)。また米国コロラド大学のSpritz教授のグループは悪性貧血、アジソン病、慢性甲状腺炎、自己免疫性糖尿病などの自己免疫疾患を合併するタイプでNALP1と呼ばれる自然免疫に関わる遺伝子の変異が高率に証明されることを明らかにし、微生物由来因子



により白斑発症の引き金が引かれるのではないかと、注目されています。我々も尋常性白斑の病変部では自己免疫応答の引き金を引くとされるランゲルハンス細胞の活性化が白斑の病変部で見られる事を報告しています。もちろん分節型の白斑で以前から提唱されている酸化ストレスの関与やその除去障害も大きな病因論的な意味があると考えます。さらに最近、モロッコの研究グループから細胞接着に関わる E-cadherin のメラノサイトでの、発現異常によるメラノサイト消失による白斑の成立機構が報告されました (図4)。



本邦での治療の実態とガイドライン

我が国でのアンケート結果では尋常性白斑の治療として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おり、体表面積の10~20%以下の白斑においては、治療の第一選択となると考えられています。ただ顔面、頸部などの皮膚萎縮が生じやすい部位や小児では長期ステロイド外用の副作用に注意しながら治療を進める必要があります。汎発型についてはステロイド外用の効果は20%以下であり、ステロイド外用の効果が出にくいことが知られており、他の治療(ナローバンドUVBなどの光線治療)が第一選択とされています。ボルドー大学皮膚科のTaieb教授等の指針では分節型(白斑面積3%以下)では第一選択とされていますが、汎発型ではナローバンドUVB照射と併用することが推奨されています。また英国のガイドラインでは、副作用のリスクも考え、2ヶ月以内の使用が推奨されています。外用薬物療法としては、さらに活性型ビタミン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ことが明らかになりました。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ています。欧米ではタクロリムスに加え、ピメクロリムスなどのカルシニューリン阻害薬の使用が推奨されており、副作用や顔面など部位によりステロイドが使用できない場合、代替品として使用することが薦められていますが、本邦のアトピー性皮膚炎に対するような使用上の注意事項は記載されていません。厚労省の診療ガイドラインではタクロリムス自身の効果は推奨度Bとされていますが、長期安全性は不明であり、3~4ヶ月を目処に効果判定を行うことが推奨されています。タクロリムスと紫外線療法の併用についても、海外にて1つ以上のランダム化比較試験で検討されており、併用の治療効果が高い可能性はありますが、いずれ

の報告でも長期観察したものではなく、特に紫外線併用による発ガン状況や白斑の再発について、十分に検討した報告が待たれます。PUVA療法、最近ではナローバンドUVB、エキシマランプなどの紫外線照射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ります。ビタミンD3にPUVAを組み合わせた治療については、大きな副作用、脱落例もほとんどなく、併用療法が推奨されています。保険適応となった308nmの波長を持つエキシマランプは照射時間の短縮や、その有効性から光線療法の第一選択と成りつつありますが、長期照射による発ガンの可能性、適応部位、小児への使用基準などは我が国においてはまだ決められたガイドラインはありません。厚労省の指針では311nmの波長を持つナローバンドUVBではMEDの70%から開始（半身照射）し、以後10%ずつ増量し、3回/週を6ヶ月まであるいは60回照射を行う（3日連続照射はさける）ことが示されています。今回の検討では、カバーマークやダドレスなどのカモフラージュは90%近い施設で行われていますが、今後も重症例には使用されていくものと考えられます。一部の施設では皮膚科の外来において、メイクアップ教室として、患者指導が行われています。欧米で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ようです。

今回、それぞれの治療法に関して厚労省研究班において文献的な検討を加味した推奨度により治療アルゴリズムを策定しましたが、今後さらに検討を加え、ガイドラインを改訂していく予定です。特に、活性型ビタミンD3外用薬、タクロリムス軟膏などの保険適応のない薬剤の取り扱いや、光線療法のスキンカラー、年齢的な適応基準、照射回数、照射基準、総照射量など本邦での明確な基準が示されていないものでは、今後とも乾癬患者への使用基準を参考にして、ガイドラインで提示していく必要があると考えます。尋常性白斑に対する治療としての植皮は1960年代から登場し1980年代から多く報告され、先進医療を取り入れ改良されつつあります。注射シリンジを用いた吸引水疱蓋による表皮移植や1mmのパンチグラフトは患者への侵襲が少ないため、現在全国の主要施設で増加の施行例が増加しております（図5）。

外科的治療法

Autologous suction blister method
Recipient > CO₂ Laser

Punch graft (1 mm)
Thiersch skin graft

Cultured melanocyte (not approved)

Cultured keratinocyte

吸引水疱蓋から表皮を得、トリプシン処理後ケラチノサイト、メラノサイトをAbrasionした白斑部に移植する(日本ではトリプシンが使用禁止、)今後遺伝子改変トリプシンの使用？



図5

患者QOL、医療経済へのインパクト

尋常性白斑患者は病変の部位やその範囲によって、容姿や対人関係に影響を受けることは容易に想像できることです。尋常性白斑患者では乾癬患者と同程度のQOL低下が見られ

ることや治療のために 5,000€以上支払う意思のある患者が多いことが報告されており、治療意欲の高い事も窺い知ることができます。白斑の治療ガイドラインの普及によりエビデンスに基づいたより有効で副作用の少ない治療を提供することが可能になり、多くの患者さんが精神的苦痛から解放され、同時に早期診断早期治療により、無駄な治療が削減されることで医療経済への貢献も期待できると考えています。今後の白斑の研究の進展により新しい治療法が確立されれば、今までの治療が無効であった症例にも有効な治療を提供できることになりその医学的社会的利益は多大であると考えられます。

ロドデノールによる白斑

最後になりますが、2013年に社会問題となった美白化粧品であるロドデノールによる白斑は中止勧告がでて3年近くなる現在においても、回復しない方がおられ、発症機序の検討と動物モデルの作製による有効な治療法の検討が行われております(図6)。そのことが逆に自己免疫性白斑の病態解明に繋がる事を期待して今日のお話を終えさせて頂きま

ロドデノール白斑の鑑別点			
	ロドデノール白斑	尋常性白斑	健常人
頻度	2%	0.50%	
症状	ロドデノール含有化粧品、使用部位に生じる様々な程度の脱色素斑。一部あるいは全体に色素再生が見られることが多い。	多くは後天的に見られ、左右対称性に分布する完全脱色素斑。一部で片側性に見られる。	
病因	代謝産物による細胞障害 競合阻害によるメラニン産生低下など	自己免疫説 細胞ストレスなど	
合併症	特になし	慢性甲状腺炎 アジソン病 自己免疫性糖尿病など	
甲状腺関連自己抗体			
抗サイログロブリン抗体	21.9%	37.0%	18%
抗サイロペルオキシダーゼ抗体	15.6%	31.8%	16%
治療	1年以上改善の見られない例で白斑に準じた治療の効果を検討中。 光線療法、タクロリムス(松永委員会2015) 黄体製剤(タクロリムス外用薬(白くらす白濁)) ロドデノールによる脱色素斑(白くらす)	ステロイド外用 光線療法 活性型ビタミンD3外用薬 タクロリムス軟膏	

図6