

マルホ皮膚科セミナー

2021年7月19日放送

「第36回日本臨床皮膚科医会 ⑧

シンポジウム29-2 尋常性白斑の新しい考え方」

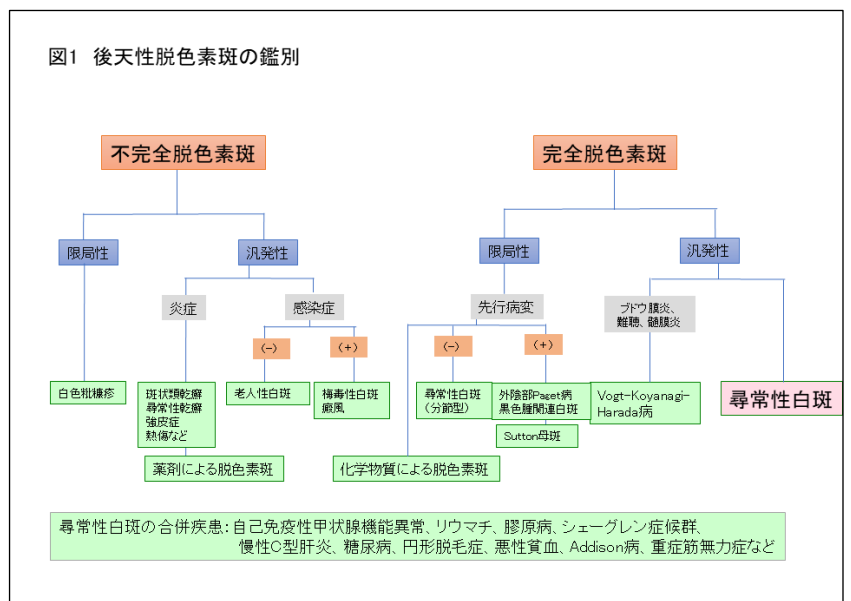
大阪大学大学院 皮膚科
准教授 種村 篤

はじめに

白斑は後天性に生じる脱色素性疾患の一つであり、全人口の約0.5～1%が罹患するといわれています¹⁾。近年の国際分類で白斑は vitiligo と segmental vitiligo に分けていますが、今回便宜上、非分節型白斑と分節型白斑と呼びお話しします。まず、白斑とその他の脱色素性疾患を鑑別するため、我々は2012年尋常性白斑診療ガイドラインを用いています(図1)²⁾。特に日常診療に於いて、小児白斑では、*Malassezia furfur* の表在性感染である癬風や白色秕糠疹に加え、先天性に分類されますが1-3歳頃に気づくことが多い脱色素性母斑が鑑別に重要です。成人白斑で急速に進行する症例は、ブドウ膜炎・難聴・髄膜炎などを合併する Vogt-Koyanagi-Harada 病を鑑別する必要がありま

す。これらを除外し白斑と診断した後、特に非分節型では合併疾患のスクリーニングを行う必要があります。具体的には、I型糖尿病、Addison病、円形脱毛症などに加え、甲状腺機能亢進症もしくは低下症の頻度が0.62-12.5%、抗甲状腺抗体が14.9-53.3%に陽性となります³⁻⁴⁾。日本人白斑のデータでは、非分節型白斑の20.3%に自己免疫疾患の合

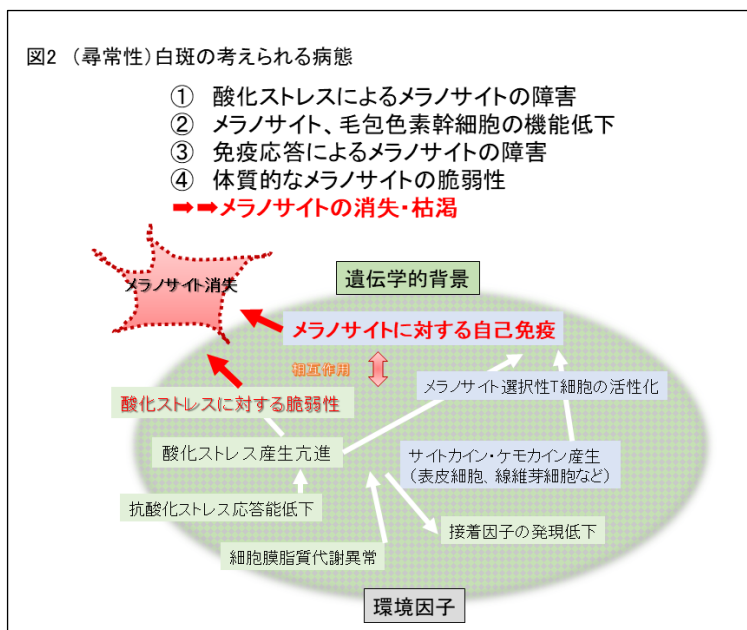
図1 後天性脱色素斑の鑑別



併がみられ、甲状腺疾患 12%、円形脱毛症 5.3%と報告されています⁵⁾。従って、これらの疾患を見つけ出すため、血液検査や甲状腺エコー検査などの精査が必要です。また、白斑患者の 20-30%に家系内発症がみられますので、家族歴の問診も重要です⁶⁾。

白斑の病態

白斑は何らかの原因でメラノサイトが減少もしくは消失し、脱色素斑を生じる疾患です。その病態は未だ完全に解明されているわけではありませんが、1) メラニン合成過程で生じた活性酸素などの酸化ストレスによるメラノサイトの障害 2) メラノサイトもしくはメラノサイト幹細胞の機能低下 3) メラノサイトに対する細胞障害性の自己免疫応答 さらに4) そもそも白斑患者さんのメラノサイトが脆弱であることなどが複合的に影響し、最終的にメラノサイトが消失するといわれています。従って、これらの病態を回復させることが白斑の治療に繋がる訳です (図2)。



白斑の治療法

欧米を中心に白斑治療のガイドラインが提唱されており、国内でも 2012 年刊行の尋常性白斑診療ガイドラインに治療法が掲載されています⁷⁻¹¹⁾。白斑治療には大きく外用療法、紫外線治療、ステロイドなどによる全身の免疫制御、および外科治療の 4 つの柱があります。各ガイドラインで推奨されている治療を比較しますと、外用療法ではステロイドに加え海外ではカルシニューリン阻害剤が一般的に使用されていますが、国内では安全性不明と記載されています。また、ビタミン D3 は海外で推奨されず、国内では紫

表1 各ガイドラインで推奨される治療の比較

	1996年 米国	2008年英国	2013年欧州	2012年日本
外用療法	・ステロイド	・ステロイド ・カルシニューリン阻害薬: 成人・小児ともにステロイド 外用抵抗性の場合 ・VitD3外用は推奨しない	・ステロイド:1日1回連日3 か月または隔日6か月 ・カルシニューリン阻害薬:1 日2回まず6か月	・ステロイド ・カルシニューリン阻害薬 (保険適応なし): 治療効 果が高いが安全性不明 3-4か月を目途に判定 ・VitD3外用(保険適応な し):光線療法との併用
全身療法	記載なし	ステロイド内服は副作用面 で推奨しない	ステロイド内服: 急速進行 例 でデキサメサゾン2.5mg/ 日、週2回、3-6か月考慮	進行例 でステロイド内服
外科治療	ミニグラフト SBT+PUV A タトゥー	12か月 以上変化しない症例 SBTが最適	分節型、6か月~2年変化 のない症例	12か月 変化がない、整容 部位のみに適応

外線との併用が記載されています。なお、カルシニューリン阻害剤とビタミン D3 は保険適応外です。全身療法では進行例にステロイド内服、外科治療では 12 か月変化がないことが目安になっています (表 1)。海外では外科治療として、メラノサイトを含む表皮単細胞や外毛根鞘細胞移植が積極的に行われていますが、国内では再生医療法の制約もあり普及しておらず、現在当科で非培養表皮単細胞移植の臨床研究を実施しています。また光線療法の取り扱いを比較しますと、1996 年米国では内服・外用 PUVA が主流、2008 年英国では照射回数が記載され、ナローバンドはスキンタイプ I-III で上限 200 回と設定

表2 米国・欧州・日本での光線療法の比較

1996年米国	2008年英国	2013年欧州	2012年日本	2017年白斑ワーキンググループ
<p>内服・外用PUVAが最も有効</p> <ul style="list-style-type: none"> 外用PUVA 体表面積の20%以下、5歳以上で限局性白斑に適用 内服PUVA 12歳以上、外用PUVAで難治もしくは広範囲 	<p>外用が無効な成人に対し適用</p> <ul style="list-style-type: none"> PUVA 皮膚色の濃い患者、小児には推奨しない スキンタイプI-IIIで上限150回 NBUVB 非分節型 スキンタイプI-IIIで上限200回 VitD3外用の併用すべきでない 	<ul style="list-style-type: none"> PUVA NBUVB>内服PUVA NBUVB 非分節型に第一選択 週2-3回照射 エキシマライト(レーザー) 限局病変に適用 3-6か月照射し効果を検証、最長2年まで ステロイド・タクロリムス外用併用よい VitD3外用併用は勧められない 	<p>16歳以上</p> <ul style="list-style-type: none"> PUVA: 推奨度B NBUVB: 推奨度B 第一選択、週1-3回照射、最長6か月もしくは60回照射 エキシマライト(レーザー): 推奨度C1 治療効果が期待できる皮疹に対し VitD3外用併用を考慮してもよい 	<p>7-10歳頃から週2-3回照射</p> <p>スキンタイプIV-VIでは回数の上限を設けない</p> <p>I-IIIでも結論には至っていない</p>

されました。2013 年欧州ではナローバンドが非分節型の第一選択とされ、エキシマが限局病変に適用とされています。3-6 か月照射し最大 2 年まで、ステロイドやカルシニューリン阻害剤外用の併用が推奨され、ビタミン D3 外用は勧めていません。国内では、16 歳以上の適用で最長 6 か月もしくは 60 回照射と厳しく設定され、ビタミン D3 の併用を考慮しても良いとしています。2017 年白斑ワーキンググループからの提案では、7-10 歳頃から週 2-3 回照射、多くの日本人が含まれるスキンタイプ 4-6 では回数の上限は設けないとしています。このように徐々に光線療法の種類が変遷し、照射法も年々より詳しく記載されるようになっていきます (表 2)。

白斑診療で考慮すべき 8 項目

実際白斑患者を診療する時に私が考慮する 8 項目をお示します (図 3)。1) 病型には分節型と非分節型があり、治療法や臨床経過が異なります。分節型では外科治療の適応になりやすいです。2) 年齢について、小児白斑では自然寛解する可能性高い・治療反応性が高い・紫外

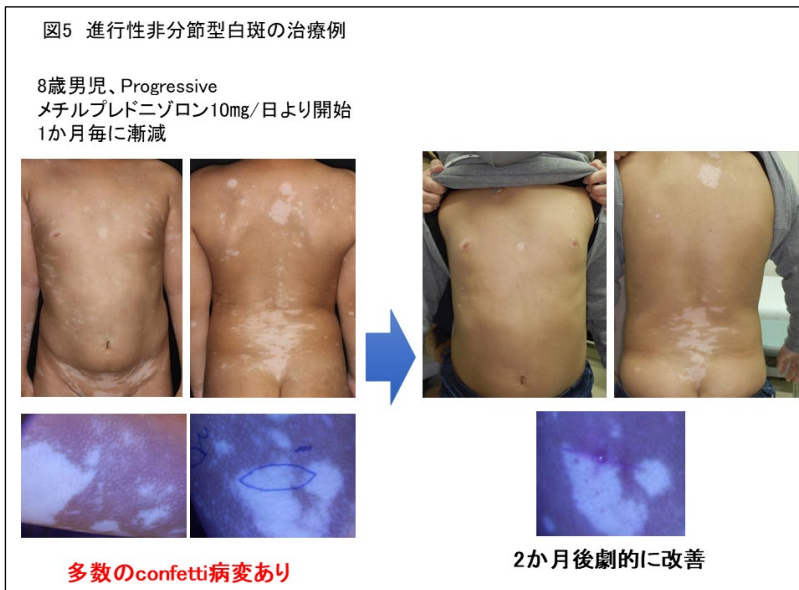
図3 最適な個別白斑治療のために考慮すべき8項目

- ① **病型**: 分節型とそれ以外で大きく異なる
- ② **年齢**: 小児白斑では「自然寛解する可能性高い・治療反応性が高い・紫外線治療に制限がある」など
- ③ **これまでの治療歴、罹病期間、関連疾患の有無**: 一般的に罹病期間が短いほどメラノサイト(前駆細胞)が残存しており、色素再生しやすい
- ④ **病変の拡がり**: VASI, VETFa, VESTAなどで計測
- ⑤ **治療希望のある部位**: 部位により治療反応性が異なる。顔面頸部は反応しやすく、肢端部・粘膜面は反応しにくい
- ⑥ **活動性**: 進行(VIDA)、活動性サイン(confetti・ケブネル・3色病変)
- ⑦ **残存メラノサイトの有無**: 白毛の有無、残存メラニンなどをウッド灯を用いてより正確に評価
- ⑧ **色素再生パターン**: 治療法ごとのパターンの違いを考慮、紫外線では毛孔一致など

線治療に制限があるなどの特徴があります。3) これまでの治療歴、罹病期間、関連疾患の有無を詳細に問診・検索し、個人差はありますが、罹病期間が短いほどメラノサイトもしくは前駆細胞が残存しており、色素再生しやすいとされます。4) 病変の拡がり・面積を定量化するため、VASI、VETFa、VESTA 法などが提案されています。使いやすい方法を用いて計測してください。5) 患者さんの治療希望のある部位を問診し、部位により治療反応性を理解することも重要です。顔面頸部は反応しやすく、肢端部・粘膜面は反応しにくいとされます。6) 疾患活動性を把握するため、VIDA スコアリングや活動性サインである confetti、ケブネル、3色病変の有無を観察して下さい。7) 残存メラノサイトがあるかどうかは色素再生を予測する上で重要であり、白毛がみられたり Wood 灯で残存色素がみられない真白い病変では色素再生しにくい可能性があります。8) 色素再生のパターンは整容的な治療を達成する上で考慮すべき項目です。このように、白斑は多種多様な要素が治療に影響する疾患ですので、各症例・各病変を的確に評価し、最適な治療を選択する必要があります。

白斑症例の呈示

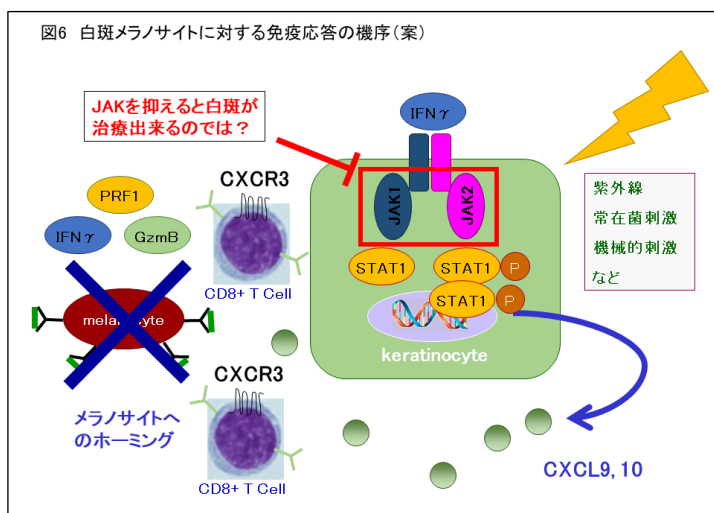
ここで、実際当科で治療した白斑症例 2 例をお話しします。1 例目は右顔面～頸部に生じた分節型の症例です (図 4)。7 歳男児で右鼻背・眉間より上口唇・頬部正中にかけ目立つ病変をみとめ、右耳前部から下顎にも小病変が散在しています。整容部位に拡がっているため、学校生活で大きな支障を来していました。保存加療に抵抗したため、全身麻酔下表皮水疱蓋移植術を施行しました。両側大腿部より持続陰圧吸引で表皮水疱蓋を採取し、予め炭酸レーザーで剥削した白斑病変部に移植しました。術後 2 年後極めて良好な色素再生が得られ、さらに右眉毛正中側の白毛も黒くなりご両親とも大変満足頂きました。分節型で特に整容部位の病変に対して、積極的な外科治療の介入を考慮して良いと考えます。



2例目は急速に進行する非分節型白斑の症例です(図5)。8歳男児で当科受診3か月前より全身に多発する脱色素斑が生じ、体幹・四肢中心に左右対称性に分布しており、Wood灯を用いた観察で多数の confetti 病変が確認されました。なお、confetti 病変は白斑の活動性を示す代表的なサインです。メチルプレドニゾン 10 mg/日内服を開始、2か月後には大部分の白斑が消失し confetti 病変もみられなくなり、極めて速やかな治療反応が得られました。このような症例ではメラノサイトに対する免疫応答の強い活性化が疑われ、早期の免疫制御が肝要と考えます。

最新の白斑治療

最後に、新しく注目されている白斑治療についてお話しします。近年、非分節型白斑に於ける免疫応答の解析が急速に進んでおり、その中でも白斑病変部に生じる局所免疫環境が白斑の発症・維持に重要な役割を果たしていることが明らかになりました。IFN- γ シグナルが白斑ケラチノサイトに入り、細胞内の JAK-STAT1 経路を活性化し CXCL9/10 を産生、その受容体である CXCR3 を発現する細胞障害性 T 細胞が表皮に遊走し

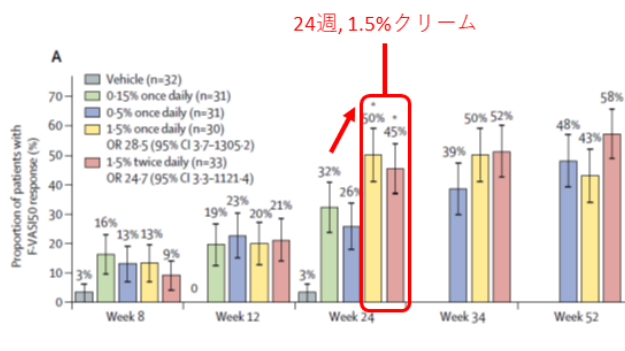


B やパーフォリンなどの分子を放出しメラノサイトを攻撃する、さらには IFN- γ がケラチノサイトを再活性化するというメカニズムが明らかとなり、「IFN- γ -JAK-STAT1」軸の白斑免疫に対し JAK を標的とした治療応用がな

図7 JAK阻害剤による白斑治療



10名の白斑症例
トファシチニブ (JAK1/3i) 平均9.9か月内服
10例中5例で色素再生
(3例が露光部位、2例がnbUVB治療あり)



157名の白斑症例
ルクソリチニブクリーム (JAK1/2i)
24週1.5%クリームを使用すると、
顔面の白斑が有意に改善

れる時代が到来しました（図 6）¹²⁾。実際、海外中心に JAK 阻害剤による白斑の治験が行われており、例えば JAK 阻害内服薬のトファシニブを 10 例の白斑患者に使用したところ、5 例で色素再生が出現し特に紫外線との併用で効果が高かったとしています¹³⁾。また別の治験では、JAK 阻害外用薬のルクソリチニブクリームを 157 例の白斑患者に使用したところ、最も高濃度の 1.5% クリームを 24 週使用した時点で、顔面病変の色素再生 50% 達成率が有意に上昇したと報告しています¹⁴⁾。その他、複数種の JAK 阻害剤を用いた治験が現在進行形で行われていることに加え、白斑免疫に関わる細胞膜分子・サイトカインなどを標的とした治療薬の開発が急速に進んでいます（図 7）。

おわりに

白斑には大きく分節型と非分節型があります。この病型の違いに加え、各症例・各病変でも臨床経過や治療反応性が大きく異なりますので、我々臨床医は全ての要素を考慮しながら最適な白斑治療を目指すべきであると考えます。白斑の病態解明が進み、JAK 阻害剤など新規白斑治療の候補が登場しつつあります。本稿が、今後の白斑診療の一助になりましたら幸いです。

文献

- 1) Lerner AB: Am J Med、 51: 141-147、 1975
- 2) 鈴木民夫ほか: 日皮会誌、 122: 1725-1740、 2012
- 3) Ortonne JP et al: Vitiligo、 New York: Plenum Medical Book Co.: 129-310、 1983
- 4) Cunliffe WJ et al: Br J Dermatol、 80: 135-139、 1968
- 5) Narita T et al: Allergol Int、 60: 505-508、 2011
- 6) Majumder PP et al: Arch Dermatol、 129: 994-998、 1993
- 7) Drake LA、 et al. J Am Acad Dermatol 1996.
- 8) Gawkrödger DJ、 et al. Br J Dermatol 2008.
- 9) Taieb A、 et al. Br J Dermatol 2013.
- 10) Oiso N、 et al. J Dermatol 2013.
- 11) Mohammad TF、 et al. J Am Acad Dermatol 2017.
- 12) Strassner JP、 et al. Curr Opin Immunol、 2016
- 13) Liu LY、 et al. J Am Acad Dermatol 2017
- 14) Rosmarin D、 et al. Lancet 2020