

- Geber E, edn: *Handbuch der Hautkrankheiten*, p. 183, 1883
18. Coupe RL: Unilateral systematized achromic naevus. *Dermatologica*, 134: 19-35, 1976
 19. Bologna JL, Pawelek JM: Biology of hypopigmentation. *J Am Acad Dermatol*, 19: 217-255, 1988
 20. Taibjee SM, Bennett DC, Moss C: Abnormal pigmentation in hypomelanosis of Ito and pigmentary mosaicism: the role of pigmentary genes. *Br J Dermatol*, 151: 269-282, 2004
 21. Oiso N, Kawara S, Inui H, Kawada A: Pigmentary mosaicism with hyperpigmented streaks on the palmoplantar lesion associated with balanced X; autosome translocations t (X; 9) (p11.21; q34.1). *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 23: 359-361, 2009
 22. Lee HS, Chun YS, Hann SK: Nevus depigmentosus: clinical features nevus depigmentosus histopathologic characteristics in 67 patients. *J Am Acad Dermatol*, 40: 21-26, 1999
 23. Xu AE, Huang B, Li YW, Wang P, Shen H: Clinical, histopathological and ultrastructural characteristics of naevus depigmentosus. *Clin Exp Dermatol*, 33: 400-404, 2008

9. 先天性色素異常症の合併症の診断と治療の検討

A. 先天性眼皮膚白皮症の眼病変について

先天性白斑で眼病変を有する疾患には、眼皮膚白皮症 (oculocutaneous albinism, OCA), OCA と全身症状をともなう症候性の Hermansky-Pudlak syndrome (HPS), Chediak-Higashi syndrome (CHS), Griscelli syndrome (GS) がある^{1,2)}。それぞれ、原因遺伝子により、OCA は Ia 型, Ib 型, II ~ IV 型, HPS は I ~ VIII 型, GS は I ~ III 型に分類される。OCAII 遺伝子多型は ocular albinism 発症の原因遺伝子にもなりうる³⁾。眼病変の重症度は、虹彩, 脈絡膜でのメラニン合成量に相関する。

最重症型は OCAIa 型である。OCAIa 型はチロシナーゼ完全欠損型である。メラニンを合成できないため、虹彩, 脈絡膜にメラニン色素が存在しない。そのため、眼球に光を照射すると眼底の血管まで透過されて、赤くみえる。虹彩は薄い青灰色で、羞明, 眼振が著明である。眼底は淡紅色である。適切な紫外線対策を実施しなければ、網膜の障害により弱視となりうる。そのほかの疾患は不完全ながらもメラニンが合成される。メラニンの合成量に比例して OCAIa 型よりは症状が軽度となる。しかしながら、羞明, 眼振を認め、適切な生活指導がなされなければ、眼症状が進行しうる。視力障害予防のために、乳幼児期から眼科医

による定期的な診察と生活指導が重要である。

今後の課題

眼病変に対する根本療法はない。OCA 患者は屋外活動に支障をきたすので、さらなる原因究明と治療法の開発が期待される。

附) 健常人の虹彩の色調について

OCA 遺伝子群の機能低下型多型の組み合わせが、虹彩の色調を規定することが分かってきた^{4,5)}。虹彩の色調を規定する遺伝子として、TYR (OCA1 の原因遺伝子), TYRP1 (OCA3 の原因遺伝子), DTC, HERC2 (OCA2 の原因遺伝子), SLC45A2 (OCA4 の原因遺伝子), ASIP, SILV, MYO5A (GS1 の原因遺伝子), IRF4, SLC44A が示されている¹⁾。このうち、TYR, HERC2, SLC45A2 でアミノ酸多型との相関が示された¹⁾。日本人では OCA2 と HERC2 の遺伝子多型との相関が明らかとなった²⁾。

今後の課題

これらの遺伝子は皮膚スキントップとの相関性も明らかとなるであろう。欧米人では皮膚スキントップと光発がんの関連性が解明されている。日本人特有の OCA 群の機能低下型多型が存在することから、日本人においても OCA 群の多型と光発がんに関連性があるかどうか、検討が必要である。

B. 先天性白斑に伴った骨病変について

一般的に、先天性白斑に骨病変はともなわない。しかし、例外的に PAX3 遺伝子異常によるワールデンブルグ症候群 3 型と craniofacial-deafness-hand syndrome では骨の異常を伴う。ワールデンブルグ症候群 3 型では、四肢の形成異常, 指の屈曲拘縮, 合指症, 小頭症, 眼裂縮小, 足趾の末節骨の低形成を伴うことが知られている^{6,7)}。

また、craniofacial-deafness-hand syndrome では、平らな顔面, 鼻の低形成を認め、レントゲン上では小さな上顎骨, 鼻骨の低形成あるいは無形性, 手の尺骨偏位が認められる⁸⁾。

逆に、先天性の限局性白斑に難聴と骨の病変を見たときには、ワールデンブルグ症候群 3 型を考えるべきである。

今後の課題

同じ PAX3 遺伝子の変異でありながら骨病変を伴ったワールデンブルグ症候群 3 型と伴わない 1 型を生じる。しかしながら、変異の場所とそのタイプ (genotype) と骨病変の有無 (phenotype) には関連はみられない⁹⁾。何らかの骨の発達にかかわるバックグラウンドとなる遺伝子の関与が考えられている。どのような遺伝子の多型または変異がワールデンブルグ症候群 3 型 (または craniofacial-deafness-hand syndrome) の骨病変に関わっているのか、は今後の課題である。

C. 先天性白斑に伴った精神・運動発達遅滞について

先天性白斑に精神・運動発達遅滞，神経病変を伴うのは，結節性硬化症（TSC），伊藤白斑（IH），グリセリ症候群（1型），ワールデンブルグ症候群（WS）である。このうちグリセリ症候群は極めて希な疾患であり，WSは先天性感音性難聴をその特徴とする。神経症状として，精神運動発達遅滞，てんかん発作および自閉症を主症状とするのはTSC，IH^{10,11)}である。てんかん発作の重症度と精神発達遅滞の程度には相関関係が認められ，これら精神運動発達遅滞，てんかん発作および自閉症はお互いに関係し合う場合も多い。TSCとIHの鑑別はその皮疹の性状，少し年齢が長ずれば，脳腫瘍，腎病変，肺病変など他の合併奇形の有無より容易に判断できる^{10,11)}。

D. 先天性白斑に伴ったてんかんに対する治療

結節性硬化症や伊藤白斑のてんかんに対する治療法は通常のてんかんに対する治療に準ずる。日本で現在承認されている経口の抗てんかん薬は17種類ある。小児てんかん包括的治療ガイドラインによれば，部分発作には carbamazepine か valproic acid。全般発作には valproic acid が第一選択とされる。小児欠神てんかんには ethosuximide が勧められ，いずれも単独使用が原則。一方，成人てんかんにおける薬物治療ガイドラインによれば，部分てんかん発作には carbamazepine が第一選択 phenytoin, zonisamide が第2選択薬剤とされている。全般てんかんの諸発作に対しては valproic acid が第1選択で，発作型によって，ethosuximide, clonazepam, phenobarbitalのいずれかを第2選択とするのが推奨されている。結節性硬化症に認められる West 症候群などの難治性小児てんかんでは ACTH や ACTH/副腎ステロイド vitamin B6 (pyridoxin) 大量経口療法，免疫グロブリン大量療法などが有効とされている。上記薬剤に対して抵抗性であるてんかんに対して Vigabatrin (GABA トランスアミナーゼ抑制剤) が極めて有効なことがあるが本邦では未承認である。これらの薬剤に抵抗性のてんかんに対しては外科手術法が施行される。外科手術法は，脳波，脳磁図，PET，SPECT，MRI などの技術の進歩により，局所性器質性脳病変の検出率が向上し，有効な医療方法の1つとなってきている。

E. 先天性白斑に伴った自閉症について

自閉症のなかには，自閉障害，アスペルガー障害，特定不能の広汎発達障害が含まれ，最近はこれらをまとめて自閉症スペクトラムととらえることが多い。自閉性障害では，1) 社会的相互関係の障害，2) コミュニケーションの障害，3) 反復性，儀式的異常行動，固執性の3症状がみとめられ，この3徴候の少なくとも1つが3歳以前に出現しその後3徴候が典型的に

なっていく。自閉症の合併症として，30%程にてんかんが認められる。

自閉症の治療としては，広義の教育的治療と医学的治療がある。

薬物療法としては risperidone, ziprasidone, atypical antipsychotic medication, その他 TEACCH プログラム，太田の認知発達療法等種々の発達行動プログラムなどが施行されている。最近はサービスドッグやロボットを用いた治療法なども試みられている。

F. 遺伝カウンセリング

白皮症の診療では遺伝カウンセリングを行うことが望ましい。遺伝カウンセリングでは，1) 病態の説明，2) 現在と将来の考えられる問題点，3) 拳児を希望している場合は次子罹患率の説明，4) 診断に必要な検査の説明，5) 可能な治療法とその限界を説明し，6) 病気をもちながらも充実した人生をすごせるように支援する。

また，遺伝子検査を行う場合は，検査の前に遺伝子検査の意味を十分に説明する。遺伝子検査は従来の臨床検査と異なり，結果は生涯変化しない。また，検査を受けた本人だけでなく，家族や血族の遺伝情報も明らかになる。以上の説明の他，検査中であっても希望すれば検査を途中で中止できること，検査を受けることで得られる利益と不利益，検査を受けなかったときに予想される不利益と利益，個人情報保護されること，などを説明する。さらに，結果を公表してよいかどうかを質問し，その答えを文書に記録する。検体の保管と廃棄，費用，問い合わせの連絡先についても明確にする。

文献（パート9）

1. Spritz RA, Chiang PW, Oiso N, Alkhateeb A: Human and mouse disorders of pigmentation. *Curr Opin Genet Dev*, 13: 284-289, 2003
2. Suzuki T, Tomita Y: Recent advances in genetic analyses of oculocutaneous albinism types 2 and 4. *J Dermatol Sci*, 51: 1-9, 2008
3. Fukai K, Holmes SA, Lucchese NJ, Siu VM, Weleber RG, Schnur RE, Spritz RA: Autosomal recessive ocular albinism associated with a functionally significant tyrosinase gene polymorphism. *Nat Genet*, 9: 92-95, 1995
4. Sturm RA, Larsson M: Genetics of human iris colour and patterns. *Pigment Cell Melanoma Res*, 22: 544-562, 2009
5. Iida R, Ueki M, Takeshita H, Fujihara J, Nakajima T, Kominato Y, Nagao M, Yasuda T: Genotyping of five single nucleotide polymorphisms in the OCA2 and

- HERC2 genes associated with blue-brown eye color in the Japanese population. *Cell Biochem Funct*, 27: 323-327, 2009
6. Goodman RM, Lewithal I, Solomon A, Klein D: Upper limb involvement in the Klein-Waardenburg syndrome. *Am J Med Genet*, 11: 425-433, 1982
7. Goodman RM, Yahav Y, Frand M, Barzilay Z, Nissan E, Hertz M: A new white forelock (poliosis) syndrome with multiple congenital malformations in two sibs. *Clin Genet*, 17: 437-442, 1980
8. Sommer A, Bartholomew DW: Craniofacial-deafness-hand syndrome revisited. *Am J Med Genet*, 123A: 91-94, 2003
9. Tassabehji M, et al. The mutation spectrum of Waardenburg syndrome. *Hum Mol Genet*, 4: 2131-2137, 1995
10. Pascual-Castroviejo I, Roche C, Martinez-Bernejo A, et al: Hypomelanosis of Ito: a study of 76 infantile cases. *Brain Dev*, 20: 36-43, 1998
11. Assogba K, Ferlazzo E, Striano P, et al: Heterogeneous seizure manifestations in Hypomelanosis of Ito: report of four new cases and review of the literature. *Neurol Sci DOI*, 10: 1007, 2009

10. 後天性色素異常症先の臨床症状と診断

A. 完全脱色素斑

1) 尋常性白斑

後天性脱色素斑の代表が尋常性白斑であり、人種差はあるものの全人口の約0.5~1%が罹患しているといわれる後天性難治性脱色素疾患である^{1,2)}。臨床的に表3に示すように神経支配領域と関係なく生じる非分節型と皮膚分節に沿った病変がみられる分節型があり、それぞれに病因が唱えられている。本症には明確な遺伝形式は存在しないにもかかわらず、20~30%の尋常性白斑患者で家系内発症がみられることより、以前より遺伝的な関与が示唆されている³⁻⁵⁾。汎発型には甲状腺に対する抗サイログロブリン抗体や抗ペロ

キシダーゼ抗体が出現すること、悪性貧血・I型糖尿病の合併、抗核抗体陽性症例が多くみられ、この疾患が広義の自己免疫疾患であることの根拠となっている。最近 Spritz らのグループは、これらの合併が染色体17p13における一塩基多型に起因し、その候補遺伝子の一つが自然免疫に重要とされるNALP1遺伝子であると報告している⁶⁾。また、液性免疫の関与として抗メラノサイト抗体が大多数の患者で同定され、この抗体がチロシナーゼ、TRP1, 2を認識し、補体依存性もしくは抗体依存性細胞障害(CDCCまたはADCC)を介してメラノサイトを破壊することが分かった^{7,8)}。細胞性免疫の関与としては、末梢血中にHLA-class I抗原であるHLA-A*0201(日本人の約20%)に拘束されたCD8⁺T細胞が同定されること⁹⁾、実際の白斑皮膚にCD4⁺およびCD8⁺エフェクターT細胞の浸潤がみられることなどからも自己免疫の要素をもった疾患と考えられている。自己免疫説以外に、色素細胞はNOや酸化ストレスであるH₂O₂に対して非常に敏感であり、病変部ではこれらが増加する一方¹⁰⁾、カタラーゼ・ユビキノール・ビタミンEといった抗酸化物質の低下が確認されており¹¹⁾、これら局所の細胞環境も発症に寄与している可能性がある。分節型については、病変部に一致して発汗異常をみとめることやストレスで悪化することより自律神経バランスの破綻が一因と言われている¹⁰⁾。また、皮膚の神経終末から分泌されるニューロペプチドのメラノサイトに対する影響が検討されており、中でもニューロペプチドYの発現が病変部での神経終末で上昇しており、病態形成への関与が示唆されるが詳細な解析はなされていない^{12,13)}。

2) Vogt-小柳・原田氏病

汎発性脱色素斑にブドウ膜炎・髄膜炎・難聴を三徴として合併するVogt-Koyanagi-原田病がある。これはメラノサイトを含む髄膜・内耳・皮膚・毛根などへの免疫反応がその原因と言われている。最近、患者末梢血よりgp100を認識してRANTESやIFNを産生するTh1細胞が同定されており、その発症に重要視され

表3. 先天性色素異常症の診断可能な施設(2010年7月現在)

疾患名	依頼可能施設(担当者)	備考
眼皮膚白皮症	山形大学皮膚科(鈴木)	
Hermansky-Pudlak 症候群	山形大学皮膚科(鈴木)	ただし、一部のサブタイプのみ
Griscelli 症候群	山形大学皮膚科(鈴木)	ただし、一部のサブタイプのみ
Waardenburg 症候群	山形大学皮膚科(鈴木)	ただし、一部のサブタイプのみ
まだら症	近畿大学皮膚科(大磯)	
結節性硬化症	大阪大学皮膚科(金田)	
Hypomelanosis of Ito	染色体モザイクは一般染色体検査で診断可能	
Chediak-Higashi 症候群	日本国内では依頼先なし	

表 4. 尋常性白斑の分類

1. 非分節型 (non segmental vitiligo; NSV)
神経支配領域と関係なく生じる。古賀 A 型に相当。粘膜型 (mucosal), 四肢顔面型 (acrofacial), 汎発型 (generalized), 全身型 (universal) が含まれる。限局型 (focal) の一部は こちらに含まれることもある。
2. 分節型 (segmental vitiligo; SV)
神経支配領域に一致して片側性に生じる。古賀 B 型に相当。分節が複数になることもある。限局型 (focal) と一部の粘膜型が含まれる。
3. 分類不能型 (unclassified vitiligo)

ている¹⁴⁾。

3) サットン現象・サットン母斑

悪性黒色腫や色素性母斑に随伴して脱色素斑が生じることがしばしばみられ、これらもメラニン関連蛋白に対する自己免疫反応と言える。それぞれサットン現象、サットン母斑とよばれる。悪性黒色腫ではこの現象が見られる場合予後不良とする説もある。

B. 不完全脱色素斑

1) 感染症

日常診療に於いて時折遭遇する後天性脱色素性疾患として、感染症に伴う白斑が挙げられる。細菌・ウイルス・真菌それぞれに白斑を伴うことがある。真菌では *Malassezia furfur* の表在性感染である癬風が代表疾患で、脂漏部位に好発する。これはメラノサイトの数は正常であるが、角化細胞へのメラノソームの輸送が傷害され白斑を生じるとの報告や¹⁵⁾、*Pityrosporum* 菌が皮脂中の不飽和脂肪酸より C9/C11 ジカルボン酸を合成しチロジナーゼの活性を阻害すると報告がある¹⁶⁾。次に *Treponema pallidum* による感染である梅毒の第 2 期疹の一つとして、米粒大-爪甲大の境界不明瞭な不完全脱色素斑がみられることがあり、この色素脱失は色素産生能の低下が原因と言われている¹⁷⁾。その他、Hansen 病や HIV 感染患者に於いても白斑が生じることがある。

2) 白色秕糠疹

単純性秕糠疹ともよばれる。小児乾燥性湿疹、アトピー性皮膚炎などに多く見られる。時に体部白癬などとの鑑別が必要になる。

3) 老人性白斑

老化によるメラノサイトの減少が考えられている。

文献 (パート 10)

- Lerner AB: On the etiology of vitiligo and grey hair. *Am J Med*, 51: 141-147, 1971
- Howitz J, Brodthagen H, Schwartz M, Thomsen K: Prevalence of vitiligo. Epidemiological survey on the

- Isle of Bornholm, Denmark. *Arch Dermatol*, 113: 47-52, 1977
- Venneker GT, de Waal LP, Westerhof W, D'Amario J, Schreuder GM, Asghar SS: HLA associations in vitiligo patients in the Dutch population. *Dis Markers*, 11: 187-190, 1993
- Majumder PP, Nordlund JJ, Nath SK: Pattern of familial aggregation of vitiligo. *Arch Dermatol*, 129: 994-998, 1993
- Ando I, Chi HI, Nakagawa H, Otsuka F: Difference in clinical features and HLA antigens between familial and non-familial vitiligo of non-segmental type. *Br J Dermatol*, 129: 408-410, 1993
- Jin Y, Mailloux CM, Gowan K, Riccardi SL, LaBerge G, Bennett DC, Fain PR, Spritz RA: NALP1 in vitiligo-associated multiple autoimmune disease. *N Engl J Med*, 356: 1216-1225, 2007
- Cui J, Harning R, Henn M, Bystryjn JC: Identification of pigment cell antigens defined by vitiligo antibodies. *J Invest Dermatol*, 98: 162-165, 1992
- Norris DA, Horikawa T, Morelli JG: Melanocyte destruction and repopulation in vitiligo. *Pigment Cell Res*, 7: 193-203, 1994
- Lang KS, Caroli CC, Muhm A, Wernet D, Moris A, Schitteck B, Knauss-Scherwitz E, Stevanovic S, Rammensee HG, Garbe C: HLA-A2 restricted, melanocyte-specific CD8 (+) T lymphocytes detected in vitiligo patients are related to disease activity and are predominantly directed against MelanA/MART1. *J Invest Dermatol*, 116: 891-897, 2001
- Schallreuter KU, Wood JM, Ziegler I, Lemke KR, Pitterkow MR, Lindsey NJ, Gutlich M: Defective tetrahydropterin and catecholamine biosynthesis in the depigmentation disorder vitiligo. *Biochim Biophys Acta*, 1226: 181-192, 1994
- Passi S, Granditti M, Maggio F, Stancato A, De Luca C: Epidermal oxidative stress in vitiligo. *Pigment Cell Res*, 11: 81-85, 1998
- Al'Abadie MS, Senior HJ, Bleehen SS, Gawkrodger DJ: Neuropeptide and neuronal marker studies in vitiligo. *Br J Dermatol*, 131: 160-165, 1994
- Lazarova R, Hristakieva T, Lazarov N, Shani J: Vitiligo-related neuropeptides in nerve fibers of the skin. *Arch Physiol Biochem*, 108: 262-267, 2000
- Sugita S, Takase H, Taguchi C, Imai Y, Kamoi K, Kawaguchi T, Sugamoto Y, Futagami Y, Itoh K, Mochizuki M: Ocular infiltrating CD4⁺ T cells from patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease recog-

nize human melanocyte antigens. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 47: 2547-2554, 2000

15. Charles CR, Sire DJ, Johnson BL, Beidler JG. Hypopigmentation in tinea versicolor: a histochemical and electron microscopic study. *Int J Dermatol*, 12: 48-58, 1973
16. Nazzaro-Porro M, Passi S: Identification of tyrosinase inhibitors in cultures of *Pityrosporum*. *J Invest Dermatol*, 71: 205-208, 1978
17. Sanchez MR: Syphilis. *Dermatology in general medicine*. New York: McGraw-Hill, 2551-2581, 1999

11. 白斑・白皮症の治療法

A. 疫学調査による本邦での治療の実態

今回得られたアンケート結果では図5に示すように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いる。そのほか、近年注目されている活性型ビタミン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。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る。またPUVA、ブロードバンドUVB、最近ではナローバンドUVB、エキシマライト/レーザーな

どの紫外線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る。これらの治療法を組み合わせた報告はこの10年間で多数報告されている。カモフラージュは90%近い施設で行われているが、今後も重症例には使用されていくものと考えられる。欧米では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。

B. 評価, 重症度判定, 治療効果判定

治療効果を客観的に評価するには、共通に用いられる個々の白斑の評価, 重症度判定, 治療効果判定法が必要であることは言うまでもない。しかしながら、現段階では広く用いられているものがない。そこで、本ガイドラインでは試みの案として下記の定量法を取り、その問題点も表記した。

1) 白斑の評価法

Vitiligo Area Scoring Index (VASI) を採用した。これにより広さと脱色素斑の程度が表現できる。

(Hamzavi I, Jain H, McLean D, Shapiro J, Zeng H, Lui H: *Arch Dermatol*, 140: 677-683, 2004 より引用)

$VASI = \sum_{All\ Body\ Sites} [Hand\ Units] \times [Residual\ Depigmentation]$
注*) Hand Unit は1%に相当する。

Residual Depigmentation (脱色素の程度) は、次の6段階とする(図6)。

100% : depigmentation, no pigment is present

90% : specks of pigment are present

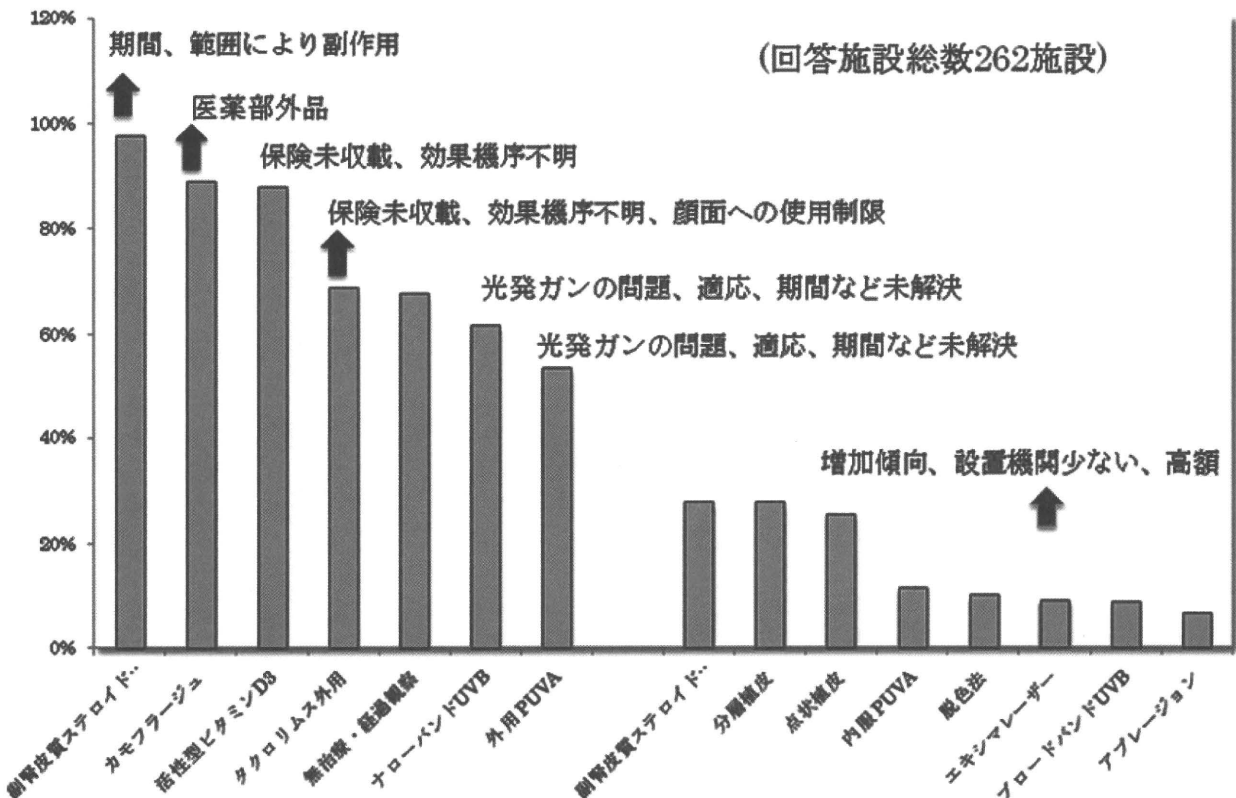


図5. 我が国での治療の現状

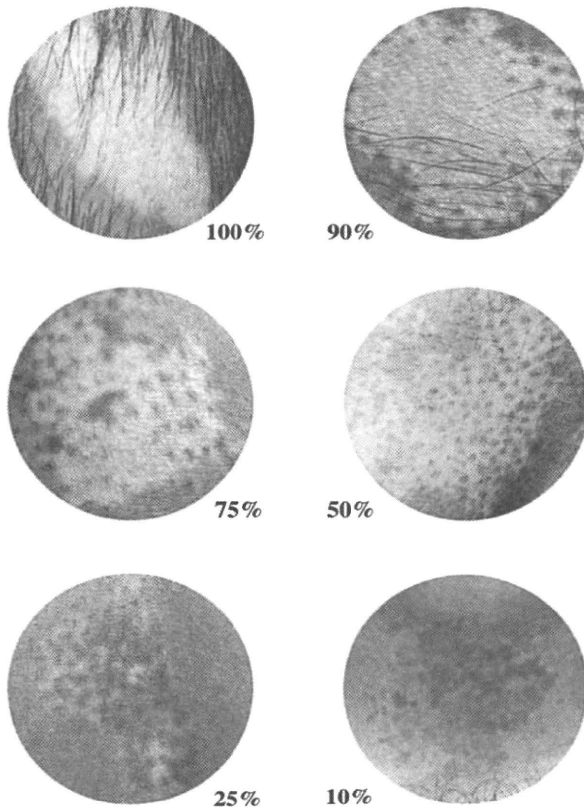


図 6. 白斑の評価法 (VASI)

75% : the depigmented area exceeds the pigmented area

50% : the depigmented and pigmented areas are equal

25% : the pigmented area exceeds the depigmented area

10% : only specks of depigmentation

頭部, 体幹, 上肢, 下肢の部位ごとに評価する。

参考 (Hamzavi I, Jain H, McLean D, Shapiro J, Zeng H, Lui H : *Arch Dermatol*, 140 : 677-683, 2004 より引用)

今後の検討と問題点

2) 白斑の重症度

日本皮膚科学会アトピー性皮膚炎の重症度評価を参考に下記を作成 (日本皮膚科学会, アトピー性皮膚炎診療ガイドラインより引用)

軽 症 : 白斑が体表面積の10%未満にみられる。

中等症 : 白斑が体表面積の10%以上, 30%未満にみられる。

重 症 : 白斑が体表面積の30%以上にみられる。

ただし, QOL が著しく障害されている場合 (とくに顔面など) は, 白斑面積に関わらず重症と診断する。QOL の評価は DLQI を推奨。

今後の検討と問題点

簡便であるが, 国際的に承認されるかどうかは不明。また, 治療効果の判定に使用しにくい。

3) 白斑の進行度と治療効果判定

1 の VASI スコアの変動で下記のように区分けする。

VASI スコア ~ -50 著しく増悪・無効

VASI スコア $-50 \sim -25$ 増悪・無効

VASI スコア $-25 \sim -10$ やや増悪・無効

VASI スコア $-10 \sim 0$ わずかに増悪・無効

VASI スコア $0 \sim +10$ わずかに改善・わずかに有効

(もしくは)

VASI スコア $-10 \sim +10$ 著変なし・無効

VASI スコア $+10 \sim +25$ やや改善・やや有効

VASI スコア $+25 \sim +50$ 改善・有効

VASI スコア $+50 \sim$ 著しく改善・著効

再評価の時期は 3, 6 ヶ月程度が望ましい。

今後の検討と問題点

やや煩雑であり日常診療には用いにくい。

ただし国際的な評価は受けやすく, 治療効果の判定にも使用できる。

C. クリニカルクエスチョン

1) ステロイド外用療

Clinical Question 1: 尋常性白斑にステロイド外用薬は有効か

推奨文: 尋常性白斑の治療にステロイド外用は有効である。

推奨度: A

ステロイド外用療法は尋常性白斑の治療に最も広く行われており、体表面積が10~20%以下の白斑においては、治療の第一選択となりえる。今回得られたアンケート結果でも図4に示すように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いる。エビデンスとしては、限局型の白斑に使用した場合、75%以上の色素再生を有効として、クラス2, 3のステロイド外用で、それぞれ56, 55%の色素再生の効果があるとされている¹⁾。12歳以下では、クラス4, 1日1回, 4ヶ月を目安に外用させる, また12歳以上では、クラス2か3の外用を4~6ヶ月外用させることが推奨されている。皮膚萎縮などの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。外用開始2ヶ月間までに効果が見られないときには他の治療法に変更したほうが良い。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る²⁾。

以上より限局性の尋常性白斑に関する推奨度はA, 汎発型の尋常性白斑に関してはBとした。

文献 (CQ1)

1. Njoo MD, Spuls PI, Bos JD, Westerhof W, Bossuyt PM: Nonsurgical repigmentation therapies in vitiligo. Meta-analysis of the literature. *Arch Dermatol*, 134: 1532-1540, 1998 (エビデンスレベル I)
2. Clayton RA: A double-blind trial of 0.5% clobetasol propionate in the treatment of vitiligo. *Br J Dermatol*, 96: 71-77, 1977 (エビデンスレベル II)

2) 活性型ビタミン D3 外用薬

Clinical Question 2: 尋常性白斑に活性型ビタミン D3 は有効か

推奨文: 尋常性白斑に対してビタミン D3 外用薬を単独では効果が弱く、PUVA や NB-UVB 療法と併用することは行うことを考慮しても良い。

推奨度: C1~C2

活性型ビタミン D3 外用薬の白斑への保険適応ないが、本邦では90%近くの施設で使用されている。海外

の報告の増加により、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、そのインパクトによる増加と考えられる¹⁻³⁾。

エビデンスとしては、カルシポトリオールについて最も多くの論文があるが、その効果に矛盾した結論が得られており、その有効性に関してははっきりと判断できない。その理由としては紫外線の併用効果の出やすい露光部と非露光部の差が考えられている。タカルシトール、マキサカルシトールは有効性が報告されているが、エビデンスレベルは低い。本邦においてはカルシポトリオールの適応上の注意点として「顔面には使用しないこと」とある。以上のデータと、尋常性白斑に対する有効な治療法に限りがあること、ビタミン D3 外用薬は重篤な副作用を有しないことを考え合わせると、尋常性白斑に対してビタミン D3 外用薬を単独で使用するもののエビデンスは乏しく推奨度はC2, PUVA やナローバンド UVB 療法と併用することは行うことを考慮しても良いが、根拠に乏しい:つまり推奨度 C1 となる。文献3はランダム化比較試験であり活性型ビタミン D3 併用群でより良好な結果が得られたとしているが、症例数が少なく、後に否定する論文が報告されていることより C1 とした。

文献 (CQ2)

1. Arca E, Taştan HB, Erbil AH, Sezer E, Koç E, Kurumlu Z: Narrow-band ultraviolet B as monotherapy and in combination with topical calcipotriol in the treatment of vitiligo. *J Dermatol*, 33: 338-343, 2006 (エビデンスレベル III)
2. Kumaran MS, Kaur I, Kumar B: Effect of topical calcipotriol, betamethasone dipropionate and their combination in the treatment of localized vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 20: 269-273, 2006 (エビデンスレベル III)
3. Ermis O, Alpsoy E, Cetin L, Yilmaz E: Is the efficacy of psoralen plus ultraviolet A therapy for vitiligo enhanced by concurrent topical calcipotriol? A placebo-controlled double-blind study. *Br J Dermatol*, 145: 472-475, 2001 (エビデンスレベル II)

3) タクロリムス軟膏

Clinical Question 3: 尋常性白斑にタクロリムス軟膏は有効か

推奨文: 治療効果が高い可能性はあるが、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。

推奨度: B

タクロリムス軟膏は本邦では70%程度使用されている

る。ビタミン D3 外用療法同様2000年代に入り、尋常性白斑に対するタクロリムス局所投与の有効性を報告した海外の論文が多数みられる。外用頻度に関しては、同一患者で1日1、2回もしくは外用しない病変を設けた比較試験において、1日2回が優れているとしている¹⁾。さらに、このタクロリムス外用の単独効果は密封法を行うことにより増強する、とプラセボ群を比較した前向き研究で結論付けている²⁾。タクロリムス自身の効果は推奨度 B といえる。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る。しかし、いずれの報告でも長期観察したものはなく、特に紫外線併用による発がん状況や白斑の再発についても十分に検討した報告が待たれる。

文献 (CQ3)

1. Radakovic S, Breier-Maly J, Konschitzky R, et al: Response of vitiligo to once- vs. twice-daily topical tacrolimus: a controlled prospective, randomized, observer-blinded trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 23(8): 951-953, 2009 (エビデンスレベル II)
2. Hartmann A, Brocker EB, Hamm H: Occlusive treatment enhances efficacy of tacrolimus 0.1% ointment in adult patients with vitiligo: results of a placebo controlled 12-month prospective study. *Acta Derm Venereol*, 88(5): 474-479, 2008 (エビデンスレベル III)

4) PUVA 療法

Clinical Question 4: 尋常性白斑に PUVA 療法は有効か?

推奨文: 尋常性白斑に PUVA 療法は有効である。
推奨度: B

1960年前後から、尋常性白斑に PUVA 療法を用いることが試みられていた。1996年、アメリカ合衆国皮膚科学会 (AAD) から尋常性白斑治療に関するガイドラインが発表され、PUVA 療法が尋常性白斑の治療法として推奨された¹⁾。以降、尋常性白斑治療の一つとして、PUVA 療法が広く承認された。ただ、その効果に関しては、治療後の再発率を含めて、報告によって、多少の見解の相違をみている。2002年、Kwok YK らは、97人の尋常性白斑患者の後ろ向き臨床検証を行い、8人で完全な色素化、59人で中等度の色素化をみたことから、PUVA 療法の有効性を評価した²⁾。しかし、治療後1年の経過で57人が再発(脱色素化)した結果を踏まえ、再発については、治療前に充分、患者に説明する必要性を指摘した。日本では、尋常性白斑

に PUVA 療法を用いることが一般化し、尋常性白斑は PUVA 療法の適応疾患に含まれている。以上より、尋常性白斑に PUVA 療法は有効で、推奨度 B とした。

最近、尋常性白斑への紫外線療法に関する臨床研究では、その効果や再発率、副作用の点からナローバンド UVB 療法が PUVA 療法より有意に優れているとした報告が多い。ナローバンド UVB 療法が PUVA 療法に変わりつつある、といえる。また、こういった紫外線治療では、過剰な照射による光毒性皮膚炎や皮膚癌を中心とした発癌の危険性が常にいわれている。そのため、照射量や回数の制限については、別途紫外線療法に関わるガイドラインの策定が必要である。

文献 (CQ4)

1. Drake LA, Dinehart SM, Farmer ER, et al: Guidelines of care for vitiligo. *J Am Acad Dermatol*, 35: 620-626, 1996 (エビデンスレベル VI)
2. Kwok YK, Anstey AV, Hawk JL: Psoralen photochemotherapy (PUVA) is only moderately effective in widespread vitiligo: a 10-year retrospective study. *Clin Exp Dermatol*, 27: 104-110, 2002 (エビデンスレベル III)

5) ナローバンド UVB 照射療法

Clinical Question 5: 尋常性白斑にナローバンド UVB 療法は有効か?

推奨文: 成人の尋常性白斑の患者に対する治療として NB-UVB は PUVA よりも治療効果に優れ、保険適応もあり、紫外線療法の中で第1選択としてよい。
推奨度: B

ナローバンド UVB は、 $311 \pm 2 \text{ nm}$ の波長をもつ UVB 紫外線光源であり、1980年代からおもにヨーロッパからおもに尋常性乾癬の治療として使用されるようになった。尋常性白斑へ応用は1990年代から報告されるようになり¹⁻³⁾、今まで報告されているうち4報が RCT デザインされたものである。Hamzavi らは22症例の尋常性白斑を対象に、週3回、6ヶ月の期間、照射を施行した。体幹と四肢を左右に分けて一方がナローバンド UVB 照射をし、もう一方は無治療とする controlled study を行った。結果、ナローバンド UVB 照射側で著明に色素再生がみられた ($p < 0.001$)。しかし体の部位によってその有効率は異なり、腕、体幹、下肢に比較して手足での効果は低かった⁴⁾ (エビデンスレベル III)。非分節型尋常性白斑56例を用いたランダム化2重盲検比較研究で、色素再生率は内服 PUVA 治療群に比べ、ナローバンド UVB が有意に優れていた ($p < 0.001$) (エビデンスレベル I)

(Yones, et al: *Arch Dermatol*, 143: 578-584, 2007)。また, 彼らはナローバンド UVB 治療群においては, 内服 PUVA に較べて色素再生後の白斑周囲部との色バランスが良いとした。エビデンスレベルは低い281例を用いた報告ではあるが, ナローバンド UVB 治療群は, 外用 PUVA と比較してより効果的かつソラレンによる局所刺激もないため, 忍容性の高い治療法であると報告された¹⁾。

2008年の英国での尋常性白斑治療ガイドラインでは, 照射回数の上限に対するエビデンスは無いが, PUVA 療法から推定して, スキンタイプ I~III の患者にはナローバンド UVB 照射は上限200回まで, スキンタイプ IV~VI の患者には医師と患者の同意の上, それ以上の回数が可能であるとしている⁵⁾。

年齢については, 4~16歳の小児に2回/週, 最大1年間のナローバンド UVB 療法を行った文献²⁾があり, その期間においては特に副作用を認めず, 治療効果が QOL の改善につながったとしている。無効例については上限を6ヶ月, 奏効例に対しては, 1年以降は白斑罹患部位の範囲に照射を限定すべきであると提言している。また, 日常生活で紫外線暴露を受けやすい小児においては, 強い日光曝露を避けたり日焼け止めを塗布することを勧めている。本邦においては, 年齢制限によるエビデンスはない。したがって, 特に小児においては効果と共に後述する発がん性の問題も含めた副作用についてインフォームド・コンセントを得たうえで, 施行することが望ましい。

発がん性の問題についてであるが, 人間での発がんは紫外線照射後数十年を経て発生してくるので, 現時点ではヒトでの Evidence level の高いデータはない。動物実験でいくつかのデータが出されているが⁶⁾, 照射方法, 用いたマウスの系統により結果にばらつきがある。最近の報告では, 最少紅斑量 (minimal erythema dose, MED) を基準として照射した場合, ナローバンド UVB の方が, ブロードバンド UVB よりも早期に皮膚癌が生じるとする報告が多い。しかし, 一方で, ヒトでの臨床試験において皮疹が改善するのに必要な照射回数は, ナローバンド UVB の方が, ブロードバンド UVB よりも少なく済むことが指摘されている⁷⁾。使用回数の上限を1年の期間にするものや, 200回照射が上限を推奨する報告がある⁵⁾が, いまだ根拠となるエビデンスは乏しい。紫外線は薬剤と異なり日常曝露されているものであるため, 個々の日光曝露歴, 光老化に伴う皮膚所見の有無に十分注意しながら, 皮膚科専門医が有用性と副作用のバランスを考え, 施行することが望まれる。今後, 照射量や回数の制限については, 別途紫外線療法に関わるガイドラインの策定が必要である。

脱色素斑部 (1~2 cm²)で測定
100, 200, and 300 mJ/cm² of NB-UV-B でMED測定

MEDの70%から開始(半身照射)

以後10%ずつ増量する
臨床的な色素再生が確認出来るまで。



3回/週 6ヶ月まで
あるいは
60回照射

注) 3日連続照射はさける。

図7. ナローバンド UVB の照射方法 (例)

照射量を遵守するという前提で, 成人の尋常性白斑に対するナローバンド UVB 療法は良質なエビデンスレベル III の報告が数多くあることより, 推奨度 B とする。

文献 (CQ5)

1. Westerhof W, Nieuweboer-Krobotova L: Treatment of vitiligo with UV-B radiation vs topical psoralen plus UV-A. *Arch Dermatol*, 133: 1525-1528, 1997 (エビデンスレベル III)
2. Njoo MD, Bos JD, Westerhof W: Treatment of generalized vitiligo in children with narrow-band (TL-01) UVB radiation therapy. *J Am Acad Dermatol*, 42: 245-253, 2000 (エビデンスレベル III)
3. Lubomira S, Jane JK, Henry WL: Narrow-band ultraviolet B is a useful and well-tolerated treatment for vitiligo. *J Am Acad Dermatol*, 44: 999-1003, 2001 (エビデンスレベル IV)
4. Hamzavi I, Shapiro J: Parametric modeling of narrow band UV-B phototherapy for vitiligo using a novel quantitative tool. *Arch Dermatol*, 140: 677-683, 2004 (エビデンスレベル III)
5. Gawkrödger DJ, Ormerod AD, Shaw L, et al: Guideline for the diagnosis and management of vitiligo. *Br J Dermatol*, 159: 1051-1076, 2008
6. Kunisada M, Kumimoto H, Ishizaki K, Sakumi K, Nakabeppu Y, Nishigori C: Narrow-band UVB induces more carcinogenic skin tumors than broadband UVB through the formation of cyclobutane pyrimidine dimer. *J Invest Dermatol*, 127: 2865-2871, 2007
7. Young AR: Carcinogenicity of UVB phototherapy

assessed. *Lancet*, 345: 1431-1432, 1995

6) エキシマレーザー/ライト照射療法

Clinical Question 6 : 成人の尋常性白斑に 308 nm エキシマレーザー/ライト治療は有効か？

推奨文 : 308 nm エキシマレーザー/ライト治療器の特性を理解した上で、治療効果が期待できる皮疹に対して 308 nm エキシマレーザー/ライト治療を行ってもよい。
推奨度 : C1

臨床効果のまとめ : 欧米の左右比較試験および観察研究によると 308 nm エキシマレーザー/ライト治療により75%以上の色素新生は照射部位の15~50%に認められる¹⁾。照射部位により効果は異なり、顔面、頸部、体幹は四肢よりも治療に反応しやすい。臨床試験における照射頻度は週に1~3回、照射期間は4~60週間であった。ただし、効果は治療頻度でなく、累積回数であるとする報告もある²⁾。

副作用 : 短期的な副作用は、通常照射部の紅斑を認めるのみであり、まれに水疱形成を生じると報告されている。長期的な副作用については今後の追跡調査が必要であり、現時点では不明である。

ナローバンド UVB との比較 : ナローバンド UVB との比較試験³⁾においては、ナローバンド UVB 群で75%以上の色素新生が6%であったのに対して、308 nm エキシマレーザー/ライト治療器群では37.5%に認めた。また、ナローバンド UVB 治療に反応しなかった頸部顔面の白斑においてその16.6%が 308 nm エキシマレーザー/ライト治療により75%以上の色素新生を認めたとする報告⁴⁾がある。

機器の特徴 : 308 nm エキシマレーザー/ライト治療器は、308 nm の短波長の紫外線を病変部位のみに照射できるため正常部位への影響を回避できるが、一方で、広範囲の照射は困難である。

制限 : 試験ごとに使用された照射機器や照射プロトコルが異なるため、各試験を統合して評価することが困難である。各試験の参加者は100名以下（ほとんどは30名以下）であり小規模である。また、厳密なRCT はなされてない。さらに、本邦におけるエキシマレーザーの尋常性白斑に対する評価を大規模に行った論文はなく、日本人における効果や副作用については未確定である⁵⁾。

以上より、308 nm エキシマレーザー/ライト治療器の特性を理解した上で、治療効果が期待できる皮疹に対してレーザー治療を行ってもよい (C1)。

文献 (CQ6)

1. Nicolaidou E, Antoniou C, Stratigos A, Katsambas A :

Narrowband ultraviolet B phototherapy and 308 nm excimer laser in the treatment of vitiligo. *J Am Acad Dermatol*, 60: 470-477, 2008 (エビデンスレベルⅢ)

2. Xiang L: Optimal frequency of treatment with the 308 nm excimer laser for vitiligo on the face and neck. *Photomed Laser Surg*, 25(5): 418-427, 2007 (エビデンスレベルⅢ)

3. Cassacci M, Thomas P, Pacifico A, Bonneville A, Paro Vidolin A, Leone G: Comparison between 308 nm monochromatic excimer light and narrowband UVB phototherapy (311-313 nm) in the treatment of vitiligo—a multicentre controlled study—. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 21(7): 956-963, 2007 (エビデンスレベルⅢ)

4. Sassi F, Cazzaniga S, Tessari G, Chatenoud L, Rseghetti A, Marchesi L, Girolomoni G, Naldi L: Randomized controlled trial comparing the effectiveness of 308 nm excimer laser alone or in combination with topical hydrocortisone 17-butyrate cream in the treatment of vitiligo of the face and neck. *Br J Dermatol*, 159: 1186-1191, 2008 (エビデンスレベルⅡ)

5. 桑原京介: エキシマレーザーによる尋常性白斑の治療経験(第4報) エキシマレーザーセンター開設後の受診患者背景と治療効果の解析。皮膚科の臨床, 50: 503-508, 2008 (エビデンスレベルⅣ)

7) 尋常性白斑にステロイド内服は有効か？

Clinical Question 7 : 尋常性白斑にステロイド内服治療は有効か？

推奨文 : 進行性の尋常性白斑に対して行ってもよい。
推奨度 : C1

ステロイド内服は、進行性の症例にのみ使用されるが、エビデンスの高い報告は少ない。プレドニゾロン内服 (0.3 mg/kg を2ヶ月内服、その後1ヶ月毎に半減し5ヶ月で終了のプロトコル) では、70%に色素再生をみた報告がある¹⁾。また、ステロイドパルス点滴治療 (methylprednisolone 8 mg/kg を3日間) では、71%に白斑の拡大停止および色素再生を認めたが、色素再生の程度は10~60%と報告している²⁾。

文献 (CQ7)

1. Kim SM, et al: The efficacy of low-dose oral corticosteroids in the treatment of vitiligo patients. *Int J Dermatol*, 38: 546-550, 1999 (エビデンスレベ

ルⅣ)

2. Seiter S, et al: Use of high-dose methylprednisolone pulse therapy in patients with progressive and stable vitiligo. *Int J Dermatol*, 39: 624-627, 2000 (エビデンスレベルⅣ)

8) 免疫抑制剤内服

Clinical Question 8: 免疫抑制剤内服は尋常性白斑に有効か?

Taieb A の総説 (N Engl J Med, 360: 160-169, 2009) に記載が見られるが現時点では十分な文献がなく, 評価は困難と考えられ, 今後の報告が期待される。

9) 植皮・外科手術

Clinical Question 9: 植皮は尋常性白斑に有効か?

推奨文: 尋常性白斑に対する外科的治療は1年以内に病勢の進行のない症例に対して, 整容上問題となる部位のみに行われるべきである。

推奨度: A~C1

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る。主な5つの外科的治療として, (A) 分層植皮術, (B) 表皮移植術, (C) ミニグラフト, (D) 培養技術を用いないメラノサイト懸濁液注入法, (E) 培養技術を用いたメラノサイト含有表皮移植術/懸濁液注入法がある。症例報告が3例未満などの論文は除外し最終的に39文献に示された1,035症例の尋常性白斑患者に対して, 1998年にNjooらは植皮の有用性について調査した¹⁾。(A)では87%(201/232症例)で, (B)では87%(301/347症例)で, (C)では68%(175/258症例)で色素回復を認めた。当時(D)および(E)に関する記載は少なく除外した。

2008年にGawkrodgerらは11文献をさらに追加検討し, エビデンスレベルⅡ以上/推奨度Aにて次の4項目を推奨している²⁾。[1] 外科的治療は過去1年以内に病勢が進行せずケプネル現象を示さない症例に対して, 整容上問題となる部位に限り行われるべきである。[2] 外科的治療では(A)が最も推奨される。[3] (C)は敷石状(cobblestone)や水玉状(polka-dot)外観を呈することがあり, 推奨されない。[4] レーザーにて白斑部を除去した後に施行する(E)はNBUVBあるいはPUVAとの併用でより効果が認められるが, 限られた施設でのみ可能である。

[1] に関して異論はないであろう。1~2年は病勢が落ち着いていることと記載されているものも多い。ケプネル現象に関しては(B)の採皮部位で特に問題となる。但し, 上記[2]~[4]には異論も多いと思われる。[2]に関しては(A)の中でも超極薄の真皮を含むものが対象であり, 皮膚潰瘍などに用いる従来の

厚さの分層植皮では採皮部位に瘢痕を残すことも多い。実際に尋常性白斑に使用されている印象は少ない³⁾。[3]に関しては(C)の中でも1mmミニグラフトは敷石状外観を呈することが少ない。試験的に数ヶ所移植し治療効果を推測した後に, 顔は1mmのグラフトを, それ以外の部位では1.2mmのグラフトを使用すべきことが推奨されている³⁾。さらに採皮部の脂肪織を除去した植皮で敷石状外観を解決できることが多い⁴⁾。

Recell[®]の商品化など(D)および(E)に関する記載は近年徐々に増えつつあるが, 推奨度は低く今後の更なる研究開発が望まれる。従って[4]に関しては, 尋常性白斑に対する外科的治療が他の治療との併用で効果が上がっている点のみが強調されるべきである。(B)に関しても表皮採取に関する工夫などが報告されている⁵⁾。総合的により整容的に優れた治療法の開発が望まれる。

結 語

尋常性白斑に対する外科的治療は1年以内に病勢の進行のない症例に対して, 整容上問題となる部位のみに行われるべきである。外科的治療としての超極薄分層植皮術, 表皮移植術, 1mmミニグラフトは改良されつつあり, さらに様々な治療法が開発されつつある。これらの治療の更なる有用性の判定が待ち望まれる。

文献 (CQ9)

1. Njoo MD, Westerhof W, Bos JD, Bossuyt PM: A systematic review of autologous transplantation methods in vitiligo. *Arch Dermatol*, 134: 1543-1549, 1998 (エビデンスレベルⅠ)
2. Gawkrodger DJ, Ormerod AD, Shaw L, Mauri-Sole I, Whitton ME, Watts MJ, Anstey AV, Ingham J, Young K: Guideline for the diagnosis and management of vitiligo. Therapy guidelines and audit subcommittee, British association of dermatologists; clinical standards department, royal college of physicians of London; cochrane skin group; vitiligo society. *Br J Dermatol*, 159: 1051-1076, 2008 (エビデンスレベルⅠ)
3. Falabella R, Barona MI: Update on skin repigmentation therapies in vitiligo. *Pigment Cell Melanoma Res*, 22: 42-65, 2009 (エビデンスレベルⅡ以上)
4. 加藤裕史, 新谷洋一, 渡辺正一, 金子夏美, 西田絵美, 山口裕史, 森田明理: 尋常性白斑に対する1mmミニグラフト療法の検討. *日本皮膚科学会雑誌*, 11811: 2211-2217, 2008 (エビデンスレベ

ルV)

- Hanafusa T, Yamaguchi Y, Nakamura M, Kojima R, Shima R, Furui Y, Watanabe S, Takeuchi A, Kaneko N, Shintani Y, Maeda A, Tani M, Morita A, Katayama I: Establishment of suction blister roof grafting by injection of local anesthesia beneath the epidermis: less painful and more rapid formation of blisters. *J Dermatol Sci*, 5: 243-247, 2008 (エビデンスレベルV)

10) カモフラージュメイク療法

Clinical Question 10: すべての尋常性白斑に化粧指導(カモフラージュメイク)は有効か?

推奨文: 尋常性白斑患者に QOL 改善を目的として、白斑専用のカモフラージュ化粧品を用いて化粧指導(カモフラージュメイク)を行ってもよい。但し、尋常性白斑を治療する効果がないことおよび保険適応でないことに配慮が必要である。
推奨度: C1

尋常性白斑患者、とくに露出部分に病変が存在する患者は、QOL が低下していることが知られている。尋常白斑に対する化粧指導(カモフラージュメイク)の効果について、海外および本邦の患者を対象とした2つの論文が評価している。

海外の論文では、化粧指導(カモフラージュメイク)により DLQI 総スコアが有意差をもって改善していた。また、本邦の日本人を対象とした検討では、白斑専用のカモフラージュ化粧品を用いた化粧指導(カモフラージュメイク)を受講した群と受講していない群を比較し、受講群で有意に DLQI 総スコアが改善していた。

ただし、化粧指導(カモフラージュメイク)は白斑をカモフラージュするのみであり、白斑の改善には関与しない。また、保険適応もない。

以上より、尋常性白斑患者に QOL 改善を目的とした化粧指導(カモフラージュメイク)を行うことを行ってもよい。その際、白斑専用のカモフラージュ化粧品を選択する配慮が必要である。

文献 (CQ10)

- Ongena K, Dierckxsens L, Brochez L, Van Geel N, Naeyaert JM: Quality of life and stigmatization profile in a cohort of vitiligo patients and effect of the use of camouflage. *Dermatology*, 210: 279-285, 2005 (エビデンスレベルIV)
- Tanioka M, Yamamoto Y, Mayumi Kato, Miyachi Y: Camouflage lessons for vitiligo patients improved their quality of life. *J Cosmet Dermatol*, 9(1): 72-75,

2010 (エビデンスレベルIV)

- 坪井良治, 伊藤正俊, 伊藤裕喜, 他: 白斑患者に対するメーキャップ化粧品の有用性の検討—色素脱失を主訴とする患者の QOL 向上をめざして—. *皮膚の科学*, 5: 72-80, 2006 (エビデンスレベルIV)

11) 脱色療法

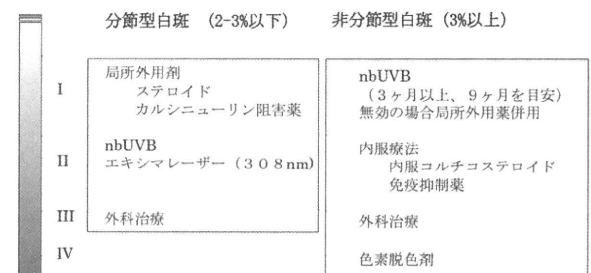
Clinical Question 11: 成人の広範囲および治療に反応しない長期間経過した尋常性白斑に脱色療法は有効か?

推奨文: 成人の広範囲で治療に反応しない長期間経過した尋常性白斑患者に QOL 改善を目的として、脱色療法を行ってもよい。
推奨度: C1

解説

成人の広範囲尋常性白斑患者は、色素新生を促す治療や化粧指導を受けるべきである。しかし、治療に反応せず、広範囲の白斑が長期間持続し、化粧指導によっても QOL が改善しない場合ハイドロキノンモノベンジルエーテルによる脱色素療法が行われることがある。脱色素療法はハイドロキノンモノベンジルエーテルの使用により、残存した正常色素を脱色し、既存の白斑と正常皮膚とのコントラストをなくすことを目的として行われる。臨床試験の報告がないため、文献的エビデンスレベルは低い。副作用は、皮膚の刺激感や接触皮膚炎がある。

本邦では保険適応がなく、使用する際には自家調剤もしくは輸入する必要があることに留意が必要である。以上より、成人の広範囲で治療に反応しない長期間経過した尋常性白斑患者に QOL 改善を目的とした脱色素療法を行うことを行ってもよい。実施する際には、皮膚刺激感などの副作用や色素脱失が永続的に生じること、色素再生の可能性があることおよび保険適応でないことに十分配慮し、インフォームドコンセントを得ることが必須である。



Taieb A, Picardo M: *N Engl J Med*. 360:160,2009
より引用一部改編

図8. 欧米での尋常性白斑の治療指針

表 5. (注) 成人の尋常性白斑に対する治療* (邦訳)

タイプ	治療
分節型が限局した非分節型 (全身の2~3%以下)	第一選択: 発症因子の除去, 局所治療 (ステロイド外用, タクロリムス外用) 第二選択: NB-UVB, 特にエキシマレーザー/ランプ 第三選択: 目に見える部分で整容的に色素再生が不十分なときに外科的治療を考慮する。
非分節型 (全身の3%以上)	第一選択: 少なくとも3ヶ月はNB-UVBを行う。効果がある場合, 最大の効果を見るまで平均9ヶ月を要する。外用剤やエキシマレーザーの併用も可能。 第二選択: ステロイド, 免疫抑制剤の内服をNB-UVB照射をしても拡大する場合に考慮する。しかしエビデンスに乏しい。 第三選択: 1年以上反応がない部分に外科的治療を考慮する。特に顔面などの整容的意義の高い場所に適応あり。手背部のような場所ではケプネル現象の出現があるので注意。 第四選択: 顔や手で50%以上を越えるときには脱色療法を考慮する。

* 皮膚色が薄い場合には, 何も治療しない選択がある。光線治療は7歳以下の子供には施行に限界がある。外科的治療は思春期 (男子14歳, 女子12歳ごろ) 前にはめったに考慮されない。

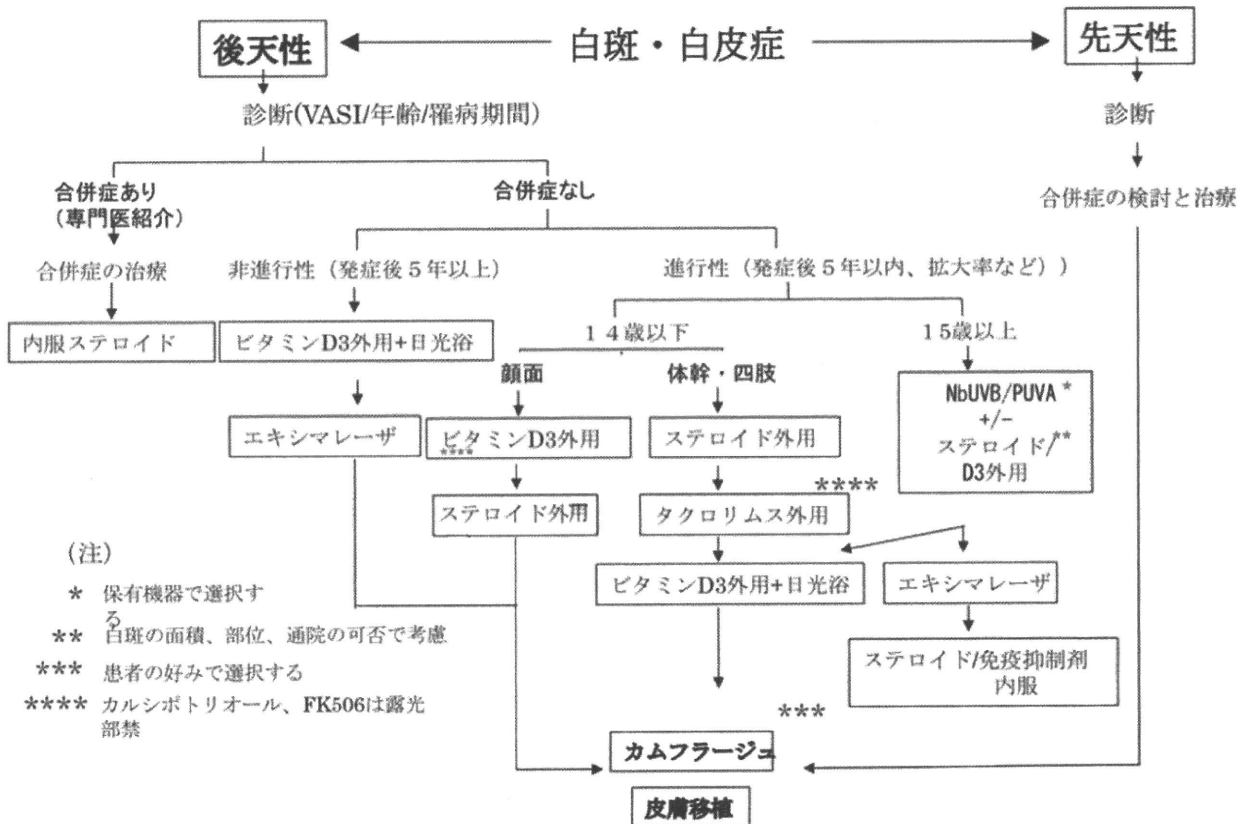


図 9. 白斑・白皮症の治療アルゴリズム

注1 Taieb の NEJMed の総説では「光線療法は7歳以下では施行に限界がある」と記載。今回の GL では14歳以下と15歳以上で分けている。

文献 (CQ11)

- 志村英樹, 伊藤雅章: ハイドロキノンモノベンジルエーテル外用による脱色素療法が奏効した汎発性尋常性白斑の1例. 臨皮, 59: 934-936, 2005 (エビデンスレベルIV)

D. 白斑・白皮症の治療アルゴリズム

(P 32より移動, 14歳)

今回の治療法のアルゴリズムに関しては欧米の治療

指針 (図 8, 表 3, 4) と入手可能な文献 (Pub Med, 医学中央雑誌, コクランレポート) によりエビデンスレベル, 白斑・白皮症の重症度, 治療の適応, 副作用の回避, 治療期間を検討し, 試案として纏めた。先天性の白皮症の関しては現時点で外科的な治療法やカムフラージュなど限定されており, 臨床診断と合併症の治療指針に留めた。また光線療法に関しては乾癬の診療ガイドラインを参考に, 日本人のスキンカラーに適した照射法, 適応基準, 副作用の回避法を記載した。

付表 1. 研究分担者・研究協力者名簿

研究代表者	片山 一朗	教授	大阪大学大学院皮膚科
研究分担者	鈴木 民夫	教授	山形大学医学部皮膚科
	佐野 栄紀	教授	高知大学医学部皮膚科
	錦織千佳子	教授	神戸大学大学院皮膚科
	深井 和吉	准教授	大阪市立大学大学院皮膚科
	大磯 直毅	講師	近畿大学医学部皮膚科
	金田 眞理	講師	大阪大学大学院皮膚科
	種村 篤	学内講師	大阪大学大学院皮膚科
研究協力者	川上 民裕	准教授	聖マリアンナ医科大学医学部皮膚科
	三橋善比古	教授	東京医科大学医学部皮膚科
	塚本 克彦	主任医長	山梨県立中央病院
	田中 智子	助教	東京医科歯科大学大学院皮膚科
	谷岡 未樹	講師	京都大学大学院皮膚科

付表 2. エビデンスのレベルと推奨度の決定基準（皮膚悪性腫瘍グループ）

A. エビデンスのレベル分類

- I. システマティック・レビュー/メタアナリシス
- II. 1つ以上のランダム化比較試験による
- III. 非ランダム化比較試験による
- IV. 分析疫学的研究（コホート研究や症例対照研究による）
- V. 記述研究（症例報告や症例集積研究による）
- VI. 専門委員会や専門家個人の意見⁺

B. 推奨度の分類[#]

- A. 行うよう強く勧められる（少なくとも1つの有効性を示すレベルIもしくは良質のレベルIIのエビデンスがあること）
- B. 行うよう勧められる（少なくとも1つ以上の有効性を示す質の劣るレベルIIか良質のレベルIIIあるいは非常に良質のIVのエビデンスがあること）
- C1. 行うことを考慮してもよいが、十分な根拠*がない（質の劣るIII・IV、良質な複数のV、あるいは委員会が認めるVI）
- C2. 根拠*がないので勧められない（有効のエビデンスがない、あるいは無効であるエビデンスがある）
- D. 行わないよう勧められる（無効あるいは有害であることを示す良質のエビデンスがある）

⁺ 基礎実験によるデータおよびそれから導かれる理論はこのレベルとする。

* 根拠とは臨床試験や疫学研究による知見を指す。

[#] 本文中の推奨度が必ずしも上表に一致しないものがある。国際的にも皮膚悪性腫瘍診療に関するエビデンスが不足している状況、また海外のエビデンスがそのまま我が国に適用できない実情を考慮し、さらに実用性を勘案し、（エビデンス・レベルを示した上で）委員会のコンセンサスに基づき推奨度のグレードを決定した箇所があるからである。

