

ラジオNIKKEI ■放送 毎週木曜日 21:00~21:15

マルホ皮膚科セミナー

2018年11月1日放送

「第117回日本皮膚科学会総会 ③

教育講演2-1 最新の白斑治療」

高知大学 皮膚科
教授 佐野 栄紀

白斑の病型、原因

白斑とは、後天性進行性で、難治性の表皮の色素脱出疾患である。白斑は通常、発症に痛みやかゆみを伴うことがなく、次第に増加、拡大、融合する傾向がある。すべての年齢で見られる。病型分類として①皮膚分節に沿って発症する分節型、②皮膚分節とは関係なく発症する非分節型は汎発型や全身型がこれに含まれる。③それらの混合型、がある。皮膚分節型はときに神経支配領域にも一致し、片側性に生じるが、汎発型では分節をこえて両側性に生じる。ケブネル現象は汎発型で見られる。原因は不明であるが①自己免疫説②色素細胞自己破壊説③神経説④生化学説、があるが、現在は自己免疫説が主流である。とくにT細胞とりわけ細胞傷害性のキラーCD8陽性T細胞が主役であると考えられている。その証拠として、メラノーマ患者において免疫チェックポイント阻害薬投与後白斑が出現するのは、免疫寛容が破綻したCD8キラー細胞がメラノーマ抗原と共通する色素細胞の自己抗原を認識した結果、メラノーマ細胞と同時に正常の色素細胞を破壊するために起きるものと考えられている。

治療法

現在、ガイドラインで推奨されている治療は、まず外用療法としてステロイド、タクロリムス、および活性型ビタミンD3が挙げられる(表1)。ステロイド外用は最も一般的に行われている第1選択薬であり、体表面積が10~20%以下の症例に使われる。急速進行性の場合にはステロイドの内服も行われることがある。保険適応外であるが、タクロ

リムス軟膏もしばしば奏効する。しかし、紫外線療法との併用は原則禁止であり、長期使用によるリスクについても留意が必要である。活性型ビタミンD3外用も保険適用外であるが、紫外線療法との併用で効果が認められるためしばしば用いられる(図1)。紫外線療法はPUVA、narrow-band UVBおよびエキシマライトなどのターゲット型照射をふくみ、分節型や汎発型まで幅広く利用されて効果的である。しかし、長期使用による紫外線発癌には留意すべきである。

手術療法は、1年以上病勢に変化のない固定した症例に対して、整容上問題となる部位に限定して行う。CO2レーザーなどで病変表皮の削除後、分層植皮、吸引水疱より採取した表皮植皮、色素細胞を含む表皮シート植皮を行う。1mmパンチグラフトによる植皮手術法は、整容上優れた方法である。我々は、donor部位にあらかじめエキシマランプ照射をしておくと、1mmパンチ移植後の病変部再色素化に優位の再色素化効果が得られたことを示した(図2)。また、我々は白斑表皮角化細胞でEndothelin-1(ET-1)が低く(図3)、しかも正常で認められる紫外線照射後のEndothelin-1(ET-1)の分泌亢進が起こらないことを発見した(図4)。ET-1が色素細胞の刺激因子であるため、表皮角化細胞の紫外線反応性異常が白斑の病態機序のひとつであることを示すとともに、1mmパンチドナー部位にあらかじめ紫外線照射することが効果的である根拠を与えている。

表1 白斑治療ガイドライン推奨文

治療薬・治療法	推奨度	推奨文
ステロイド外用薬	A-B	尋常性白斑の治療にステロイド外用は有効である。
活性型ビタミンD3外用薬	C1-C2	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。
タクロリムス軟膏	B	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カ月を目処に効果判定を行う。
PUVA療法	B	尋常性白斑にPUVA療法は有効である。
ナローバンドUVB照射療法	B	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。
エキシマレーザー/ライト照射療法	C1	308nm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膚に対して308nmエキシマレーザー/ライト治療を行ってもよい。
ステロイド内服	C1	進行性の尋常性白斑に対して行ってもよい。
免疫抑制剤内服	?	EBMなし
植皮・外科手術	A-C1	尋常性白斑に対する外科的治療は一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。
カモフラージュメイク療法	C1	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。

日本皮膚科学会 尋常性白斑診療ガイドライン(2012年版)より

図1

Q: 白斑の患者に対して、NB-UVB照射に活性型ビタミンD₃外用を併用することは有用か?

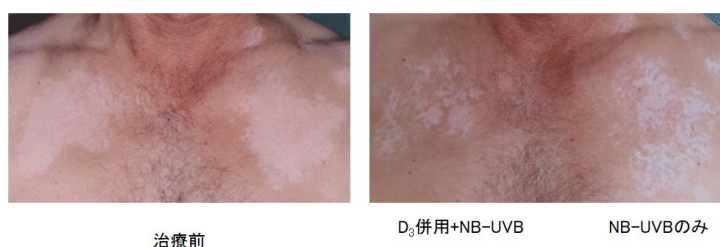
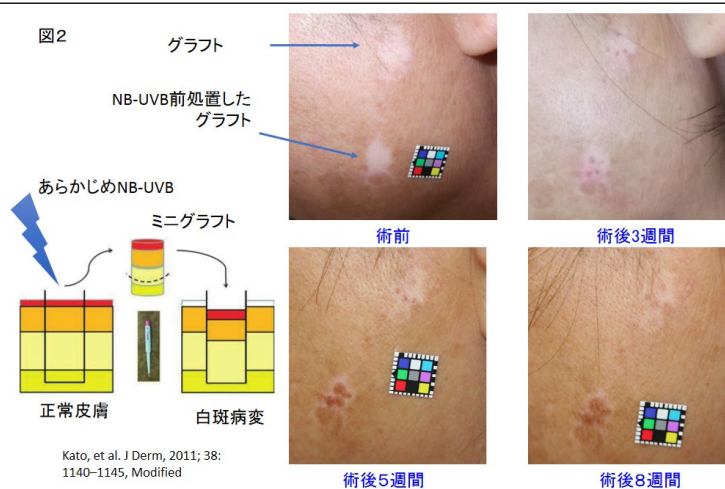


図2

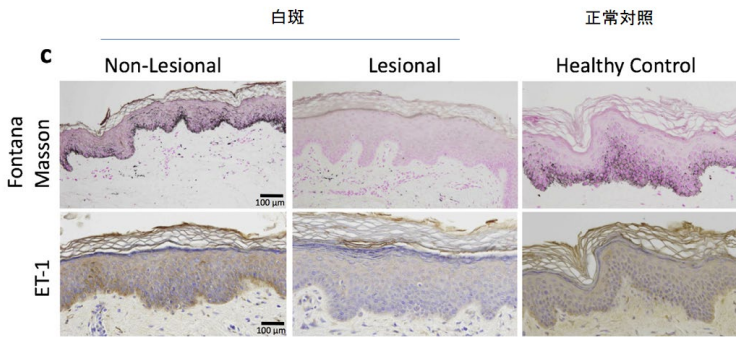


Kato, et al. J Derm, 2011; 38: 1140-1145, Modified

Takata, et al. J Dermatol Sci, 2013;71: 210-224

図3

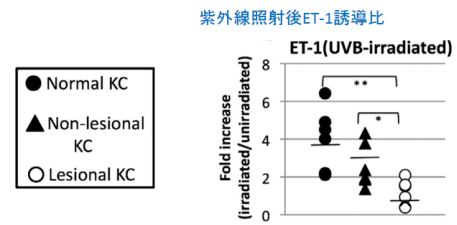
白斑病変部の表皮ではエンドセリン-1発現が低い



Takata, et. al. J Dermatol Sci, 2013;71; 210-224

図4

白斑病変の表皮ET-1は紫外線で誘導されにくい



Takata, et. al. J Dermatol Sci, 2013;71; 210-224

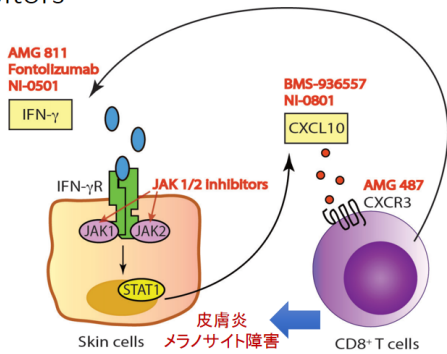
色素細胞は活性酸素に対して脆弱な細胞であり、メラノソームでメラニンが産生される過程で大量の活性酸素が生じ、その除去分解が不十分である場合色素細胞が障害されて白斑を生じる。このため、抗酸素作用をもつビタミンCやEを摂取すればカタラーゼ活性を上昇させ、活性酸素を低下させることによって、白斑の紫外線治療の効果を高めることが報告されている。

また、色素細胞を活性化する脳下垂体ホルモンである melanocyte stimulating hormone (α -MSH)の作用を利用した新たな治療法も試みられている。患者に α -MSHアナログである afamelanotide を皮下投与しておくことNB-UVBの効果が増強することが報告されている。

新たな治療法への期待

白斑はT細胞が関与する自己免疫疾患である。色素細胞由来の自己抗原を認識するT細胞が増殖してくることが直接の原因であるが、どうして自己抗原に対する免疫寛容の破綻が起こるのかは不明である。前述したように、メラノーマ患者に対する免疫チェックポイント阻害薬抗PD-1抗体で、メラノーマ抗原を認識できるCD8キラー細胞を活性化、増殖させると、汎発性白斑が生じることがある。これは、メラノーマ抗原と共通する色素細胞自己抗原に対する自己免疫応答の交差が起こった結果である。白斑の副作用が起きる場合は予後が良いという傾向も報告されており、理屈に叶っている。白斑では最近、CXCR3というケモカインレセプターを発現しているCD8細胞がエフェクターとして重要であることが明らかになった。CXCR3のリガンドであるCXCL10というケモカインは白斑患者血清で上昇し、症状と相関も認められている。このケモカインは白斑のバイオマーカーとして有用であるのみならず、これをCXCL10あるいはCXCR3発現を阻害することが新たな治療法にもなりうる。さらに、CXCL10はIFN- γ により誘導されるためIFN- γ に対する抗体療法、あるいはその下流のシグナルであるJAK1/2を阻害する外用薬が白斑に有効であったという報告もある(図5, 6)。

図5 IFN- γ /JAK/STAT1/CXCL10/CXCR3 pathway and inhibitors



Rashighi, et al. Ann Transl Med 2015;3:343

図6

JAK inhibitorによる治療

Liu, et al. J Am Acad Dermatol 2017;77:675-82

Tofacitinib (JAK1/3 inh)内服
+露光で5/10人に再色素化



Rothstein, et al. J Am Acad Dermatol 2017;76:1054-60



ruxolitinib (JAK1/2 inh)外用
4/9例の顔面だけに効果

このように、T細胞からのシグナル、あるいはそれらのケモカインおよび受容体に対する阻害薬も新たな白斑の治療薬として開発中である。

まとめ

以上をまとめて (図7)、従来の治療法である外用療法 (ステロイド外用、タクロリムス外用、活性型ビタミンD3外用)、紫外線療法、手術に加えて、新規の治療法として、我々の開発したエキシマレーザーあるいはエキシマライト前処置 1mmパンチグラフト手術、ビタミンCなどの抗酸化療法、 α -MSHホルモン刺激療法に加えて、最も注目されている治療法は、自己免疫に関わるケモカイン、そのレセプター、IFN- γ およびそのシグナルを伝達する JAK1/2 をターゲットとする、分子標的療法である。乾癬の治療がここ10年で、サイトカイン標的の生物学的製剤により革命的に進歩を遂げたように、難治性の皮膚疾患である白斑にも新規治療による新時代が来ることを願って止まない。

図7

「白斑の治療」まとめ

- 病型や年齢ごとに治療法を決定
- ステロイドなどの外用療法、光線療法が基本
- 分節型、症状が固定している難治部位などには手術を考慮しても良い
- JAK阻害薬、サイトカイン・ケモカイン阻害薬など炎症・免疫抑制が新たな治療法として注目されている