

# マルホ皮膚科セミナー

2021年2月8日放送

「第119回日本皮膚科学会総会 ②」

教育講演 44-3 白斑の治療法のアップデート」

しばた皮フ科クリニック  
院長 芝田 孝一

## はじめに

こんばんは、大阪府中央区で医療法人しばた皮フ科クリニックを開業させていただいている芝田孝一と申します。この度は「尋常性白斑治療のアップデート」と題して2020年6月9日に日本皮膚科学会総会の教育講演でWEB発表させていただいた内容にそってお話しさせていただきます。

まずは私の自己紹介をさせていただきます。愛媛県今治市に生まれ、大阪府立豊中高校を卒業。1986年神戸大学医学部を卒業し、悪性黒色腫と色素異常症の世界的権威であった故三嶋豊教授の薫陶を受けた後に、現在の医療法人しばた皮フ科クリニックを開設しました。専門は尋常性白斑をはじめとする色素異常症で、コロナ禍以前は海外での学会発表を精力的に行い、国内では白斑・白皮症研究会や白斑症例検討会を主催しております。

## 尋常性白斑とは

尋常性白斑とは後天的に皮膚の色素脱出をとる色素異常症で、有色人種の罹患率は数百人に一人の割合で、決して珍しい病気ではありません。白斑の原因は自己免疫説、過酸化脂質の蓄積、遺伝的素因、色素細胞を取り巻く角化細胞や繊維芽細胞や過酸化脂質やコラーゲンや接着因子といった、皮膚全層の異常などが挙げられています。しかしながら病気の原因はいまだに系統的には解析されておきませんので、治療が難渋するケースが多いのです。

## 紫外線照射治療

最も有効な治療法の一つに紫外線照射治療があります。白斑が全身にある場合と部分的にある場合で、紫外線照射機器の選択が行われます。全身にある場合には波長 311nm のナローバンド UVB 照射器が有効で、顔や手背などの部分的な白斑の場合には波長 308nm のエキシマライトまたはエキシマレーザーが選択されます。さらに保険適応はありませんが、東アジアやインドでは波長の違う LED 光源の紫外線またはソフトレーザー照射器もあり、家庭用紫外線照射機器として販売されており、日本でも購入可能です。実際の臨床治療現場ではこれら複数機器の組み合わせ照射を行うことも可能です。

紫外線照射治療対象年齢と安全性については、日本皮膚科学会の白斑治療ガイドラインに推奨されておりますが、将来的には改定される予定です。問題は小児に対する紫外線照射治療の是非ですが、私見では小児の治療反応が大人より良いので、過剰な紅斑反応を抑えつつ適正線量を照射することが有効と考えております。また将来的な皮膚がん発がんを危惧する声も多いのですが、紫外線照射治療の短期コホート研究では、尋常性白斑の紫外線照射群と非照射群の間には、皮膚がん発がんに関しては有意な差はなかったという論文が多く発表されております。

紫外線照射治療の注意点としては、照射後の紅斑反応が数日続く線量が適切量と考えますが、夏のプールや海水浴シーズン、秋の運動会シーズンやスポーツ観戦やゴルフは過剰な日光曝露があるので要注意です。

日本における紫外線治療器は 2019 年にエキシマライトからレーザーへのシフトが始まっております。光源は両者とも塩化キセノンを励起して得られる 308nm の紫外線で、エキシマレーザーは光の位相がそろっており、エキシマライトよりもより強力なピークパワーでなおかつ安全な照射が可能になっております。実際には 20 年間ほかの紫外線治療機器で色素再生が一切なかった患者さんの顔や手背に毛包性色素再生を認めたり、小児の分節型白斑ではあまり見られない毛包性の色素再生が顕著に出ている患者さんがおられたり、エキシマレーザーが毛包の色素細胞を作り出すバルジ領域まで届いている可能性が示唆されます。

### 尋常性白斑に対する各種紫外線治療について

#### (1) 白斑タイプ別の紫外線照射機器の選択

分節型白斑・限局型白斑ではターゲット型の紫外線照射器が使いやすく便利です。

非分節型白斑（汎発型）では広範囲照射が可能な NB-UVB 照射が標準治療です。

実際の臨床ではこれらの組み合わせ照射が理想的であるが、スタッフの少ない診療所では限界があります（そしてどんなにきめ細かく丁寧に照射しても保険点数は同じです）☺。

### 尋常性白斑に対する各種紫外線治療について

#### (2) 紫外線照射治療対象年齢と安全性

尋常性白斑に対する光線治療は患者の年齢やスキンタイプに応じて照射開始年齢、照射回数、照射総エネルギー量が制限されてくる。

現実的には多動性のある幼児には全身型の NB-UVB 照射は困難であるが、ターゲット型の紫外線照射は可能である。

将来的な発がんの可能性から、紫外線照射治療をためらう医師も多いが、第 1 回東アジア白斑研究会や、Vitiligo International Symposium などにおける世界的短期コホートスタディの総括では、紫外線照射を受けた尋常性白斑群と非照射群の間では、悪性黒色腫と有棘細胞癌の発生率は同等で、基底細胞がんの発症率がやや高かっただけという報告（まとめ）がある。

## 紫外線治療と外用剤の併用療法

白斑治療においては紫外線照射単独療法よりも、各種外用剤との併用療法の方がより有効です。進行期の白斑にはステロイド外用剤や免疫抑制剤のタクロリムス軟膏が使われます。最近ではヤヌスキナーゼ阻害剤軟膏も保険適応はありませんが、海外では尋常性白斑に効果があったとの報告があります。当院ではこのヤヌスキナーゼ阻害剤軟膏をアトピー性皮膚炎の合併がある白斑患者さんや、円形脱毛患者さんに使っていただいておりますが、少ないながらも有効例が出ております。また、色素再生を促す外用剤としてはやはり保険適応はありませんが、活性型ビタミンD3製剤やプロスタグランディン軟膏が紫外線照射治療との併用で効果的です。これらの外用剤と紫外線治療の併用療法が有効との論文報告は、30年近く前から海外で多数発表されてきました。また過酸化水素除去可能な外用剤や内服薬も治験段階に入りつつあります。

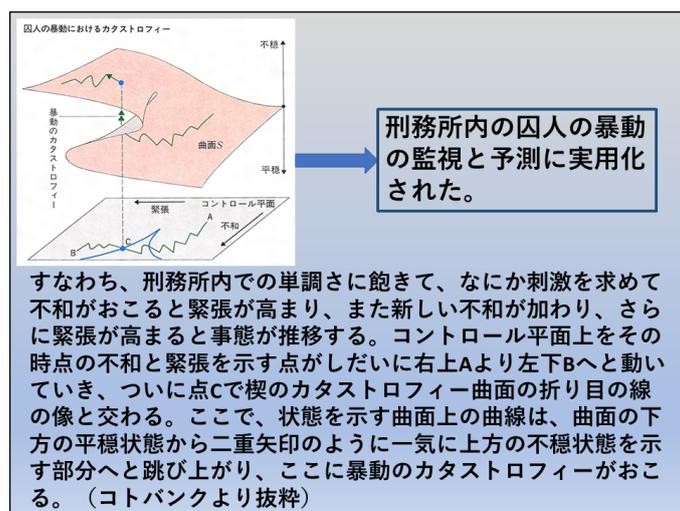
## 白斑の増悪因子

白斑の増悪因子として昔から有名なのがケブネル現象です。具体的には入浴時に身体を強くこすること、乾布摩擦、メイク落とししでこすりすぎること、身体を締め付ける服や帽子、眼鏡の着用、携帯電話による摩擦がよくありません。

また精神的ストレスも、非分節型白斑（全身型白斑）の発症や増悪に関与していることが強く示唆される症例と出会うことが多い印象があります。実際最近の北欧でのコホート研究では、ストレスによる白斑を含む自己免疫性疾患の発症率に、有意な差が出ることが証明されております。また、生物数学領域ではアメリカの刑務所の囚人の不和と緊張をグラフ化すると、ある特異点から平穏状態から突然不穏状態の曲面にワープして暴動が起きることが説明可能となっております。このストレスは原因が去ってもしばらくは元の平穏な状態には戻りません。身近な例では、吠え始めた犬は人や他の動物が去ってもしばらく吠え続けるといった現象があります。実際の白斑症例でもストレスが去ると同じ治療をしても劇的な色素再生を認めるケースが多々あります。また子供さんの白斑では両親の過剰な心配や期待が逆効果なケースがあったり、両親の不仲や人種差別や学校でのいじめなどの問題が隠れているケースもあります。

### ケブネル現象の回避について

- (1) 被摩擦部位に難治性白斑が発生しやすいので、オーバーサイズの衣服を着用する。
- (2) 湿疹や皮膚炎のかゆみに対する掻破をなくす。ステロイドやプロトピック軟膏の外用。
- (3) メイク・メイク落とし時の過剰な摩擦を避ける。
- (4) 携帯電話による耳前部の白斑に注意。
- (5) 水泳時のゴーグルによる眼囲の白斑に注意。
- (6) マスクや眼鏡による耳後部や頬骨部や鼻の白斑。
- (7) 洗髪や髭の剃毛による頭皮や口囲や下顎部の白斑。



## 自己免疫疾患とストレス

### ストレス関連障害で自己免疫疾患リスク増

スウェーデンで心的外傷後ストレス障害、急性ストレス反応などのストレス関連障害患者10万6464例、マッチさせた対照群106万4640例および曝露群の完全同胞\*12万6652例を対象に、ストレス関連障害とその後の自己免疫疾患リスクの関連を後ろ向きコホート研究で検証した。

その結果、**平均追跡期間10年で1000人年当たりの自己免疫疾患発症率は患者群9.1、対照群6.0、完全同胞群6.5だった**（患者群の対照群に対する絶対リスク差3.12、95%CI 2.99-3.25、完全同胞に対する絶対リスク差2.49、95%CI 2.23-2.76）。曝露群の自己免疫疾患リスクは対照群よりも高く（ハザード比1.36、95%CI 1.33-1.40）、患者群と同胞群の比較でも結果は同じだった。

\* 同胞sibling：兄弟姉妹のこと。完全同胞は両親ともに共通な場合、半同胞は両親が一方のみ共通な兄弟姉妹をいう。

文献：Song H et al. Association of Stress-Related Disorders With Subsequent Autoimmune Disease. JAMA. 2018 Jun 19;319(23):2388-2400. doi: 10.1001/jama.2018.7028.

## 白斑治療効果のデジタル判定；ストレスによる白斑の変化

尋常性白斑非分節型は、私見では大概ストレスで発症し増悪すると思われるが、治療効果が上がらない症例のストレス軽減が出来れば、急速な回復期を迎えることができる可能性がある。治らないと決めてムンテラし、失望させるのは逆効果である。



症例1：22歳男性  
中学受験に成功しストレス軽減すると、同じ治療を受けていても格段に良い色素再生が認められた。高校生時代でも色素再生は良好だったが、大学受験前に再増悪した。つい最近久しぶりに再診され、東京の研究室に向かったとの報告をされた。白斑は、完全脱色素斑は消失したが、不完全脱色素斑と正常皮膚との斑状混在状態で安定していた。

白斑患者さんは顔や手背などの露出部に白斑があること自体で強いストレスを抱えておられます。そこで化粧品や角質染色剤を使いたいいわゆるカムフラージュもストレス軽減治療として有効です。

白斑患者さんは非常にデリケートな方が多く、医師がこのくらい治れば良いのではないかといった基準が当てはまらないことも多々あります。また紫外線治療で濃厚な色素再生が出てきた場合に治療成果・治療過程と受け止めずに醜いものとして嫌われるケースも少なくありません。この過剰色素再生をある程度抑えるためには308nmではなくて311nmの波長の紫外線照射器を使ったり、H2レセプター阻害剤を内服して過剰な色素再生の原因であるヒスタミン産生を抑制するといった方法があります。

## 植皮治療

長期間大きさに変化のない分節型白斑には、植皮治療が有効です。採皮は患者さん自身の腕や腹部などから持続吸引で行い、被植皮部の白斑は持続吸引または炭酸ガスレーザーアブレーション（角質剥離）で行い1週間の固定で正常色素細胞と角化細胞のユニットが白斑部に生着します。その後外用と紫外線照射治療を行うと植皮部の拡大が起こります。この手技を繰り返せば、中等度の大きさの分節型白斑の完治が可能です。当院では行っていませんが、パンチグラフトや角化細胞と色素細胞の共培養細胞シートによる植皮（保険適応外）も有効との報告があります。

## おわりに

日本全国の病院や開業医の尋常性白斑のエキスパートはまだまだ少数派です。IT時代では尋常性白斑を専門の一つとする医師を検索することが可能になっております。くれぐれも民間療法や拝金主義的なフェイク商法に騙されないように注意しなければならない時代です。患者さんからよくある質問ですが、「先生、何回くらい照射すれば、何か月通えば治りますか？」これは予測不可能なことでお答えできませんが、患者さんの社会的な苦し

みや閉塞感をともに味わい、治療による色素再生をともに喜び、治療して行くモチベーションをともに高揚させ、治療を継続していただくことが大事なことだと思います。尋常性白斑治療に限らず難病に対する心構えは「決して折れない心」「興味津々」、この二つがキーワードです。

