

マルホ皮膚科セミナー

2019年4月15日放送

「第42回日本小児皮膚科学会 ③」

教育講演7 小児の円形脱毛症診療」

浜松医科大学 皮膚科
准教授 伊藤 泰介

はじめに

円形脱毛症は0歳の赤ちゃんから100歳の高齢の方も罹患する可能性がある、あらゆる年代に発生しうる脱毛症です。この中で本日は、とくに小児の円形脱毛症診療に着目してみたいと思います。

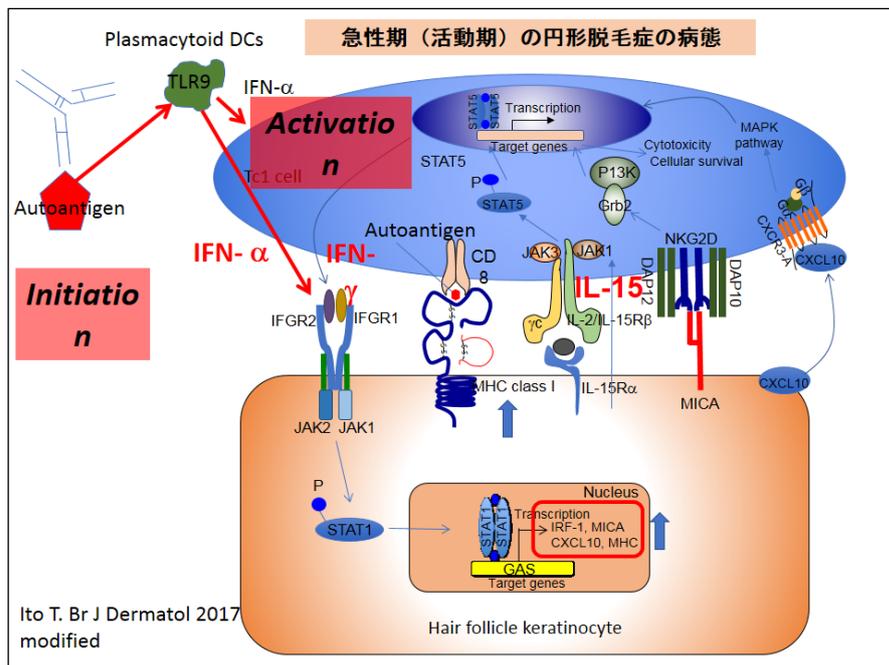
小児の円形脱毛症診療をされている皮膚科の先生からよく聞かれるのは、治療選択肢が少なく、いくら治療をしても改善しない患者さんに困っている、ということです。これは、私の脱毛症外来でも同じ悩みを抱えています。

まず円形脱毛症の治療の難しさは何か、といいますと、それは円形脱毛症で抜けてしまった髪の毛を取り戻すためには、2段階の目標達成が必要であるということです。一つ目は毛包周囲の免疫反応の抑制です。そして二つ目が成長期への誘導と維持です。つまり抗炎症薬で炎症をとるだけでは改善に結びつかないのです。副腎皮質ステロイドで炎症がコントロールされたとしても成長期の誘導に結びつかないのであれば、円形脱毛症は治っていないわけです。

円形脱毛症の病態理解

さて、最近の円形脱毛症の病態理解について解説したいと思います。円形脱毛症の診療では、兄弟、姉妹、親子で円形脱毛症を発症している、一卵性双生児でともに円形脱毛症の症例がある、同じ方が何年にもわたり何度も再発を繰り返す、といった患者さんが割と多くいます。つまり円形脱毛症になりやすい体質があるということです。

近年、ゲノム中の塩基配列を解析し、一塩基多型、SNPの出現頻度と疾患との関連性を、統計学的手法を用いて検討する「ゲノムワイド関連解析」によってCTLA4、ULBP、ICOS、IL-2、MICAなど免疫担当分子の遺伝子の一塩基多型、いわゆるSNPの頻度に有意な差が見出されており、これらが疾患感受性遺伝子の候補と考えられます。我々はこれらの中で以前より染色体6に位置するNKG2Dとそのリガンドについて着目しており、



GWAS解析によって裏づけされたような形となりました。また円形脱毛症に合併しやすい自己免疫疾患として、自己免疫性甲状腺疾患やI型糖尿病、炎症性腸疾患、SLE、RAがあげられます。GWAS解析で、円形脱毛症で有意に高頻度にSNPがみられるNKG2Dやそのリガンドは、これら自己免疫性疾患でも同様にSNPが高頻度に見つかっています。こうした遺伝的背景に加えて発症には環境要因が必要と思われます。その見方の一つとしてエピジェネティクスの理解として染色体修飾であるメチル化、リン酸化、アセチル化の異常を解析する方法があります。Zhaoらは円形脱毛症の末梢血単核球においてGlobal DNAのメチル化が有意に高く認められ、またヒストンH3でのアセチル化の頻度が円形脱毛症重症度スコアであるSALTスコアと相関することを2011年にBr J Dermatolに報告しています。

自己免疫性疾患としての研究

円形脱毛症は自己免疫性疾患として近年捉えられていますが、ターゲットとなりうる自己抗原は何でしょうか？有力な候補としてチロシナーゼやその関連蛋白であるTRPがあげられます。Wangらは、円形脱毛症患者の末梢血リンパ球とチロシナーゼやTRP、トリコヒアリンを共培養しELISPOT法で解析すると、正常比較群より有意に多くIFN-γ産生リンパ球が観察されたことを2016年、JIDに報告しました。事実、円形脱毛症患者では白髪が抜けにくい、黒い毛髪が途中から白髪になってくる、改善するときにまず白髪で生えてくるなど、

脱毛病変部から白髪が生えてくる。



脱毛機序にメラニン合成が関与することが示唆されます。チロシナーゼや TRP などのメラニン合成酵素は成長期にのみ認められるものです。また成長期毛の内毛根鞘に発現するトリコヒアリンについても同様に ELISPOT 法で IFN- γ 産生細胞が有意に多く認められました。円形脱毛症が成長期脱毛といわれる理由の一つになると考えます。

では本来毛包内にあるべき自己抗原が、どんなタイミングでリンパ球によって感作されるのでしょうか？それはおそらく成長期毛包が備えている「免疫特権」といわれる免疫寛容な状況が破綻し、周囲に露呈した時と考えられます。そもそも哺乳類にとって体毛組織は自己を守る最初のバリアの一つであり、生命予後を左右しかねない大切な臓器です。ですから過剰な炎症反応によって脱毛することを回避すべきであり、角膜や胎盤、中枢神経などと同様に成長期毛は「免疫特権」といわれる免疫寛容な環境を整えています。しかし何らかの環境要因によって「免疫特権」が破綻し本来リンパ球に対して露呈される機会のないチロシナーゼや TRP、トリコヒアリンが感作を受けます。感作を受けるかどうかは遺伝的背景によるものと推定します。一度しかならない円形脱毛症は、最初は免疫特権の破綻によって脱毛症状がでますが感作を受けなかったと思われず。円形脱毛症モデルの C3H/HeJ マウスによる解析では、皮膚と所属リンパ節から取り出したリンパ球では CD8^{hi}CD44^{hi}CD62L^{low}CD103⁺の同じフェノタイプをしたものが多く見られたとの報告が 2014 年の Nature medicine に出ました。このことから、病変部の effector 細胞はおそらく近傍のリンパ節に移動し、次のチャンスをうかがっているものと理解されます。

では毛包の「免疫特権」を破綻させるものは何か？その一つとしてウイルス感染があげられます。ウイルス感染後、患者の自己 DNA が形質細胞様樹状細胞の細胞質内のエンドソームに入り、TLR9 を介して核酸の認識ののち MyD88 に依存的な NF- κ B の活性化を介して炎症性サイトカインを産生し、I κ B キナーゼ α と IRF7 の活性化を介して I 型インターフェロンを多量に産生します。このインターフェロンが NKG2D+CD8+ の細胞傷害性 T 細胞を活性化して IFN- γ 産生を促し、また毛包上皮には MICA を誘導して NKG2D をバインドさせます。このようにして免疫特権が破綻した毛包組織は周囲に炎症を拡大させながら脱毛症状を起こしていくのです。

汎発型円形脱毛症

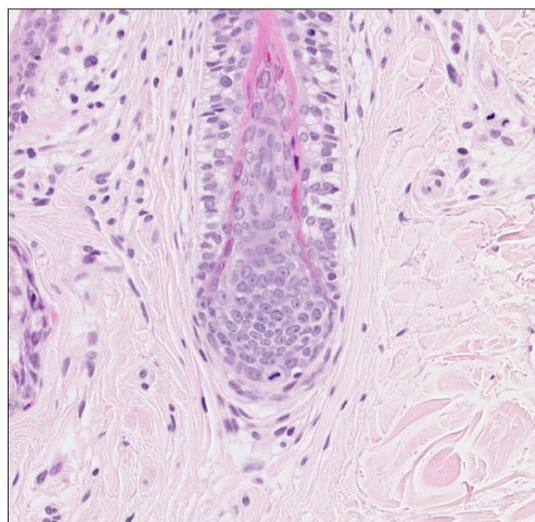
さて、私の脱毛症外来には幼少時期から脱毛症状に悩む患者さんが多数来られますが、幼少時期にすでに汎発性の患者さんは、改善する見込みが少ないことが報告されています。Tosti らが 2006 年に J Am Acad Dermatol に報告した研究では、イタリアのボローニャ大学皮膚科に 1986 年から 1990 年に円形脱

30歳、男性。幼小児期より続く脱毛症状



毛症と診断を受けた 191 名の患者に対して電話で行われた脱毛症状の現状調査の結果が出ています。罹患期間が 15 年から 22 年、平均罹患期間が 17.7 年の患者において、初診時全頭型であった患者 11 名のうち 6 名が全頭型もしくは汎発型、初診時汎発型の 27 名のうち 25 名がそのままでありました。つまり全頭型や汎発型の経過はあまりよくありません。また一般に思春期前の発症は以後の発症よりも経過がよくありません。長期にわたり汎発型の毛包は多くの場合、休止期毛となっており、毛包周囲には炎症細胞浸潤が乏しく、またメラニン合成も行われておらずダーモスコピー観察では黄色点を示します。こうした状況に対して抗炎症治療は無効であり、成長期へスイッチを入れるような治療がよいと考えますが、現状そうした治療法は確立していません。ミノキシジルは成長期を促すものですが、残念ながら汎発型が改善するようなエビデンスはありません。これが現状の治療の限界となっており、また注目されている JAK 阻害薬もあくまで IFN- γ や IL-15 のサイトカインループを断ち切ることを目的としており、慢性化した汎発型円形脱毛症患者に対してどの程度有効性があるのか不明です。一方で汎発型患者においても炎症を強く伴っている症例もあり、炎症コントロールがうまくいけば改善する余地があります。慢性化した患者においても、現状把握と今後の経過の推測のため積極的な皮膚生検がすすめられます。

慢性期には毛包周囲の炎症細胞浸潤は軽度



おわりに

なかなか治らない重症円形脱毛症患者さんには、患者会はとても良いサポートだと感じています。現在東京を中心に展開している患者会が 2 つあります。各地で講演会や患者会を開催しており、私もしばしば紹介しています。

小児の円形脱毛症は重症化し治療に難渋する患者も多く、また治療選択肢にも制限があり悩ましいことは事実ですが、脱毛症の克服のため立ち向かっていくことが大切だと日々感じています。