

円形脱毛症診療ガイドライン 2024

円形脱毛症診療ガイドライン策定委員会

大山 学¹ 伊藤泰介² 天羽康之³ 乾 重樹⁴ 今西久幹⁵ 植木理恵⁶
内山真樹⁷ 小原宏哉⁸ 木下美咲⁹ 大日輝記¹⁰ 夏秋洋平¹¹ 林 良太¹²
原田和俊¹³ 福山雅大¹⁴ 水芦政人¹⁵ 下村 裕¹⁶

ガイドラインの概要

1. 背景と目的

円形脱毛症（alopecia areata：以下 AA）は典型的には円形から類円形の脱毛斑（脱毛巣）を生じる後天性かつ非瘢痕性の脱毛症である。これまでの研究結果から、頭部で多くを占める成長期（毛を作り出す時期）にある毛包を主たる標的とする自己免疫性疾患であることが明らかとなっている。皮膚科の日常診療において高頻度に遭遇する脱毛症であり、一般的にも広く認知されている。しかし、脱毛の程度・臨床経過は症例ごとに異なる。軽症例では小型かつ数個程度までの脱毛斑がみられ自然軽快も期待できるが、重症例では増悪・軽快を繰り返しつつ脱毛斑が拡大し、全頭あるいは全身が脱毛し治療抵抗性となる場合もある。本症の病変は毛包と爪甲に限られ、その生命予後は良好である。しかし、特に重症例では、患者の身体イメージが損なわれ、精神的苦痛となるばかりか、その学校・社会生活を困難にし、生活の質（Quality of Life：QoL）を低下させるため治療への切実なニーズが存在する。

AA の治療の原則は対症療法である。アピアランス

を障害するという疾患の特性から、ランダム化比較試験は実施しにくく、かつ軽快・増悪を繰り返すことから治療効果も判定が難しいという背景があり、これまで良質なエビデンスに基づく治療法は限られていた。本邦において保険診療で認可された薬剤・治療法が存在してはいたが、実臨床において、必ずしも期待する治療効果をあげることができない場合があるなどの課題があった。また、インターネット、ソーシャルメディアなどの発達の影響を受け、疾患の病態あるいは治療法に関して正しい理解・エビデンスに基づいていないと思われる情報もみられる。

こうした状況をうけ、2010 年に日本皮膚科学会円形脱毛症診療ガイドライン策定委員会が発足し、科学的根拠に基づく信頼性の高い情報の選択、治療効果の検証を経て、はじめて診療ガイドラインが公表された。2017 年には、ガイドラインの改訂作業が行われ海外ガイドラインの更新なども含めた新知見を反映させた 2017 年度版のガイドラインが公表され、現在まで実臨床で活用されてきた。

これまでブレイクスルーがなかった AA の治療であったが、Janus kinase（JAK）1/2 阻害剤が 2022 年 6 月末に新たに重症 AA に保険適用となった。また、2023 年 9 月には、重症 AA に適応をもつ JAK3/TEC（tyrosine kinase expressed in hepatocellular carcinoma）ファミリーキナーゼ阻害剤を用いた保険診療が可能となった。

これらの薬剤の安全使用のためのマニュアルが日本皮膚科学会脱毛症治療安全性検討委員会から発出されたことからわかるように、新規薬剤の適正使用には、AA の病態の十分な理解と、薬剤に関する正しい知識が必要である。また、近年、特に AA の病態の基礎的研究が進み、臨床研究の知見に基づく既存の治療法の最適化が試みられ、システマティックレビュー・メタアナリシスなどエビデンスの質を高める解析結果も蓄積されてきたことから、診療ガイドラインの改訂の必

- 1) 杏林大学医学部皮膚科学教室（委員長）
- 2) 浜松医科大学皮膚科学講座（副委員長）
- 3) 北里大学医学部皮膚科学講座
- 4) 心齋橋いぬい皮膚科
- 5) 大阪公立大学大学院医学研究科皮膚病態学
- 6) 順天堂大学東京江東高齢者医療センター皮膚科
- 7) 東京医科大学皮膚科学分野
- 8) 北里大学医学部皮膚科学講座
- 9) 杏林大学医学部皮膚科学教室（事務局長）
- 10) 香川大学医学部皮膚科学
- 11) 久留米大学医学部皮膚科学教室
- 12) 新潟大学大学院医歯学総合研究科分子細胞医学専攻細胞機能講座皮膚科学分野
- 13) 東京医科大学皮膚科学分野
- 14) 杏林大学医学部皮膚科学教室
- 15) りふ皮膚科アレルギー科クリニック
- 16) 山口大学大学院医学系研究科皮膚科学講座（副委員長）

要性が広く認識されるところとなり、今回、新たに改訂作業が行われることとなった。

2. 診療ガイドラインの作成手順

「日本皮膚科学会円形脱毛症診療ガイドライン 2010」は、日本皮膚科学会と毛髪科学研究会（The Society for Hair Science Research：SHSR）の共同事業の成果として 2010 年にはじめて日本皮膚科学会から発表された。2017 年度版でも、同様に毛髪疾患診療を専門とする日本皮膚科学会に所属する SHSR 会員が中心となり改訂作業にあたった。

今回も、SHSR から日本皮膚科学会に改訂を要望し、その必要性および、策定委員会の委員構成について理事会での承認を受け改訂作業が開始された。つまり、この作業は日本皮膚科学会の事業である。

改訂作業に向けた会合では、ガイドライン改訂が必要となった背景とその目的、策定委員会の構成、改訂作業のスケジュールについて委員長から説明があり、2017 年版で選定された clinical question（CQ）の取捨選択、追加について議論した上で、各委員の専門性、以下にのべる利益相反の状態を考慮しつつ役割分担を決定した。各委員は担当分野のエビデンスを前々版、前版のカバーする部分も含めて収集し、構造化抄録を作成、推奨度とエビデンスレベルを提示しつつ推奨文を執筆した。複数回にわたる会合において全委員の意見を集約し、策定委員会として統一見解を得た。最終的に日本皮膚科学会代議員による外部評価（パブリックコメント）を受け、理事会による承認手続きを経て公表された。

3. エビデンスの収集

使用したデータベースは PubMed, MedlinePlus, Journal Citation Report, ProQuest Ebook Central, Cochrane database systemic review, 医学中央雑誌 Web と各委員が個別にキーワード検索により集積した論文・書籍である。データベース上、2022 年 6 月までに検索可能であった文献を収集した。採択にあたっては、ランダム化比較試験（Randomized controlled trial：RCT）のシステマティックレビュー・メタアナリシス、個々の RCT 論文を優先した。これらの高い水準の根拠が収集できない場合には非ランダム化比較試験や症例集積研究も参照した。基礎研究や動物実験の文献は CQ の推奨度、推奨文の作成目的には採用しなかった。

4. エビデンスレベルと推奨度の決定基準

診療ガイドラインの作成は、理想的には公益財団法人日本医療機能評価機構 Minds 診療ガイドライン作成マニュアル（本ガイドライン策定時は 2020 ver.3.0）に準拠して行われるべきであろう。

しかし、AA では前述の理由から RCT などエビデンスレベルの高い論文は少なく、特にガイドラインを必要とする重症症例の治療において経験豊富な高度の専門性を有するスペシャリストは限られるため、上記の方式を採用することは現実的ではないと考えられた。また、CQ で取り上げられた治療法の中には、海外などでは実施可能であっても、本邦では未承認であるなどの理由によって現実的には実施困難な場合もある。委員会で検討した結果、従来版の円形脱毛症診療ガイドラインで採用されていたエビデンスレベルと推奨度の記載方式では委員会の考え方を的確に表現するのは困難であるとの結論に至った。

そこで、改訂版の本ガイドラインでは、皮膚科をはじめとする各科の日常診療において広く参照されており、Minds「診療ガイドライン作成の手引き 2014」などを考慮して作成された「アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2021」（日本皮膚科学会雑誌 131（13）2691-2777 2021）における考え方に準じてエビデンスレベルと推奨の強さをわけて表記することとした。ただし、委員会で議論した結果、AA の治療に関する CQ の中には普及に至った経緯や背景、症状や治療効果に関する患者の考え方の多様性などを考慮すると、推奨の強さに関する記載として「強い」、「弱い」のみでは表現ができないものもあるとの結論に達し、「推奨しない」を追加することとした。

個々の CQ（表 1）に関して、推奨度、エビデンスレベルを担当委員が検討し、原案を委員会に提出し、その結果を委員会において委員全員で審議し最終的に決定した。また推奨文についても同様のプロセスを経て委員全員の合議のもと CQ 全体を見渡しながらか作成・決定した。個々の CQ に対して推奨文、推奨度、エビデンスレベル、解説、文献の順に記載した。

表 1 CQ 一覧と推奨度

CQ No.	Clinical question	推奨度
CQ1	ステロイド局所注射療法は有用か	1
CQ2	局所免疫療法は有用か	2
CQ3	ステロイド外用療法は有用か	1
CQ4	ステロイドの内服療法は有用か	2
CQ5	静脈注射によるステロイドパルス療法は有用か	2
CQ6	経口 JAK 阻害薬または JAK3/TEC ファミリーキナーゼ選択的阻害薬は脱毛部位が広範囲に及び難治の AA に有用か	1
CQ7	抗ヒスタミン薬内服療法は有用か	2
CQ8	セファランチン内服療法は有用か	2
CQ9	グリチルリチン、グリシン、メチオニン配合錠の内服療法は有用か	2
CQ10	カルプロニウム塩化物の外用療法は有用か	2
CQ11	ミノキシジル外用療法は有用か	2
CQ12	ミノキシジル内服療法は有用か	3
CQ13	冷却療法は有用か	2
CQ14	紫外線療法（PUVA 療法・エキシマライト/レーザー・narrow-band UVB 療法）は有用か	2
CQ15	紫外線療法以外の光線療法（直線偏光近赤外線照射療法（スーパーライザー療法）・レーザー治療（LED・低出力レーザー））は有用か	3
CQ16	シクロスポリン A（CyA）内服療法は有用か	3
CQ17	メトトレキサート（MTX）内服療法は有用か	3
CQ18	生物学的製剤（デュピルマブを含む）は有用か	3
CQ19	漢方薬内服療法は有用か	3
CQ20	抗うつ薬、抗不安薬の内服療法は有用か	3
CQ21	免疫抑制剤外用療法は有用か	3
CQ22	プロスタグランジン製剤の外用療法は有用か	3
CQ23	催眠療法、心理療法は有用か	3
CQ24	Platelet rich plasma（PRP）療法は有用か	3
CQ25	かつらの使用は有用か	1

1：強い推奨、2：弱い推奨、3：推奨しない

1) エビデンスレベルの分類

- A：（高い）結果はほぼ確実であり，新たに研究が行われても結果が大きく変わる可能性が低い
- B：（低い）結果を支持する研究はあるが十分ではなく，新たに研究が行われた場合に結果が大きく変わる可能性がある
- C：（とても低い）結論を支持する質の高い研究がない

2) エビデンスレベルの参考とした研究デザイン

- A：良質の無作為化比較試験のシステマティックレビュー/メタアナリシス, 良質かつ一致した結果の複数の無作為化比較試験
- B：不一致な結果の無作為化比較試験, 良質とはいえない（または少数の）無作為化比較試験/非無作為化比較試験（含, クロスオーバー比較試験）, 多数の一致

- した結果の前後比較試験や観察研究（無作為化比較試験の治療群，または対照群を前後比較試験や観察研究として評価したものを含む）
- C：少数の前後比較試験や観察研究，症例報告，専門家の意見
- 3) 推奨度の強さ
- 1：強い推奨 推奨された治療により得られる利益が大きく，かつ，それによる負担を上回るため行うよう勧める
- 2：弱い推奨 推奨された治療により得られる利益の大きさや有効性・安全性は不確実である，あるいは治療によって生じうる害や負担と拮抗していると考えられる
- 3：推奨しない 判断の根拠となる情報の普遍性に乏しい，あるいは治療法が本邦の医療体制にそぐわな

いなどの理由から、現時点では勧められない

ただし、本ガイドラインの本文中の推奨文の記載がエビデンスレベル、推奨度と必ずしも一致しないものがある。その理由は、脱毛症に関する領域では国際的にもエビデンスが不足している状況、前述のように医療制度などの違いにより海外のエビデンスが必ずしも日本に適用できないこと、本邦における歴史的背景や特殊事情、さらに診療ガイドラインでは実用性が重要であることなどを考慮して、委員会のコンセンサスに基づき推奨文を決定した項目があるからである。

5. CQ 選択の考え方

委員会において、日本皮膚科学会円形脱毛症診療ガイドライン 2010 年版、2017 年版に記載された治療法を改めて検証し、皮膚科専門医をはじめとする臨床医がかかわる診療において評価対象とするに足る普及度をもって実施されているものに、2017 年版公表以降、本邦にて実施可能となった治療法を追記するかたちで CQ を決定した。

6. 資金提供者・利益相反

このガイドラインの策定に要した費用は、日本皮膚科学会のガイドライン策定のための研究費を使用した。また、各ガイドライン策定委員が記載された特定の薬剤や治療法の開発、発表に関与した場合には、原則として当該治療の推奨度判定には直接関与しないこととした。また、最終的な結論は、利益相反の問題を持つ委員（委員長も含む）が議事に関わらず、かつ該当委員を除く全委員の合議のもと決定されたため利益相反が与える影響はないと思われる。

ガイドライン策定における透明性を担保するため、以下、ガイドライン策定委員および一親等内の親族と AA の診断・治療に関係する企業等との間の利益相反について以下のように申告する。対象期間は 2020 年 1 月 1 日～2023 年 12 月 31 日までとした。1. 役員、顧問報酬、2. 株式の利益、3. 特許権使用料、4. 講演料など、5. 原稿料など、6. 臨床研究費（受託研究費、共同研究費、治験研究費など）、7. 奨学寄附金、8. 企業などの寄付講座、9. 旅費、贈答品など、の受領。

該当企業・団体：

大山 学 [日本イーライリリー株式会社（講演料など、治験研究費）、マルホ株式会社（講演料など、受託研究費、奨学寄附金、治験研究費）、アッヴィ合同会社（講演料など）、ファイザー株式会社（講演料など、治

験研究費）、ロート製薬株式会社（講演料など）、大鵬薬品工業株式会社（講演料など、奨学寄附金）、大正製薬株式会社（講演料など）、株式会社資生堂（共同研究費）、サノフィ株式会社（講演料など、奨学寄附金）、小野薬品工業株式会社（奨学寄附金）、サンファーマ株式会社（奨学寄附金）、株式会社アドバンテスト（共同研究費）、ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社（講演料など、治験研究費）]

伊藤泰介 [日本イーライリリー株式会社（講演料など、治験研究費）、ファイザー株式会社（講演料など、治験研究費）、マルホ株式会社（講演料など、受託研究費、治験研究費）、アッヴィ合同会社（講演料など）、ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社（治験研究費）、佐藤製薬株式会社（講演料など）、エーザイ株式会社（講演料など）、ノーベルファーマ株式会社（講演料など）、科研製薬株式会社（講演料など）]

天羽康之 [大鵬薬品工業（奨学寄附金）、マルホ株式会社（奨学寄附金）、サンファーマ株式会社（奨学寄附金）、佐藤製薬株式会社（講演料など、奨学寄附金）、科研製薬株式会社（奨学寄附金）、鳥居株式会社（奨学寄附金）、日本イーライリリー株式会社（講演料など、治験研究費）、協和キリン株式会社（講演料など、治験研究費）、アッヴィ合同会社（講演料など、治験研究費）、ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社（講演料など）]

乾 重樹 [アデランス株式会社（寄付講座）]

今西久幹 [日本イーライリリー株式会社（講演料など、治験研究費）、ファイザー株式会社（治験研究費）]

植木理恵 [日本イーライリリー株式会社（講演料など、治験研究費）、ファイザー株式会社（講演料など、治験研究費）]

内山真樹 [アッヴィ合同会社（講演料など）、ファイザー株式会社（講演料など）、科研製薬株式会社（講演料など）、マルホ株式会社（講演料など）]

小原宏哉 [マルホ株式会社（講演料など）、大鵬薬品工業株式会社（講演料など）、小野薬品工業株式会社（講演料など）、ノバルティスファーマ株式会社（講演料など）、科研製薬株式会社（講演料など）、株式会社ミノファージェン製薬（講演料など）]

木下美咲 [日本イーライリリー株式会社（講演料など）、ヤンセンファーマ株式会社（講演料など）、ファイザー株式会社（講演料など）]

大日輝記 [日本イーライリリー株式会社（講演料など）、大鵬薬品工業株式会社（奨学寄附金）、マルホ株

式会社（講演料など，奨学寄附金），テルモ生命科学振興財団（奨学寄附金），コーセーコスメトロジー研究財団（奨学寄附金），サンファーマ株式会社（奨学寄附金），ホーユー科学財団（奨学寄附金），勇心酒造株式会社（奨学寄附金），協和キリン株式会社（講演料など），上原記念財団（奨学寄附金），マルホ・高木皮膚科学振興財団（奨学寄附金）]

夏秋洋平 [日本イーライリリー株式会社（講演料など，治験研究費），ファイザー株式会社（講演料など）]

林 良太 [日本イーライリリー株式会社（講演料など，治験研究費）]

原田和俊 [日本イーライリリー株式会社（講演料など，治験研究費），ファイザー株式会社（講演料など，治験研究費），ヤンセンファーマ株式会社（講演料など），マルホ株式会社（講演料など，治験研究費），アッヴィ合同会社（講演料など，治験研究費），プリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社（治験研究費）]

福山雅大 [日本イーライリリー株式会社（講演料など），協和キリン株式会社（講演料など），マルホ株式会社（講演料など）]

水芦政人 [ファイザー株式会社（治験研究費），日本イーライリリー株式会社（治験研究費）]

下村 裕 [日本イーライリリー株式会社（講演料など，治験研究費），マルホ株式会社（講演料など，奨学寄附金，治験研究費），サンファーマ株式会社（奨学寄附金）]

7. 公開方法

このガイドラインは日本皮膚科学会ホームページ上で公開するとともに日本皮膚科学会雑誌に掲載する予定である。

8. ガイドラインの改訂

このガイドラインは第3版であるが，今後も定期的に改訂する予定である。

9. 免責事項

この診療ガイドラインはAA診療に実際にかかわる皮膚科医を主とする臨床医の視点から，現段階における疾患とその診療に関する知識，治療の水準を鑑みつつ，報告書作成の時点で入手可能なデータに基づく客観的事実について策定委員の意見を集約的にまとめ記載したものである。今後の研究の結果によっては本報告書中の結論または勧告の変更を余儀なくされる可能

性がある。

診療ガイドラインは個々の症例に応じて柔軟に使用すべきものであって，医師の裁量権を規制し治療方針を限定するものではない。つまり，症例毎の事情を踏まえて行われる医療行為の内容がここに記載されているものと異なることを阻むものではなく，医療者の経験を否定するものでもない。また逆に，本ガイドラインに記載されている内容が実施されないことをもって，実際の診療にあたる医師の責任を追訴する根拠に資するものでもない。従って，このガイドラインを医事紛争や医療訴訟の資料などとして使用することは，本来の目的から大きく逸脱するものである。

この診療ガイドラインでは，現時点では本邦では保険診療上認められていない治療法や治療薬であっても，すでに本邦や海外で医学的根拠のあるものとされる場合には，取り上げ，推奨度も記載してある。保険適用外使用について記載したものもある。そもそも，ガイドラインとは純粹に医学的根拠に基づき記載されたものであり，保険診療の手引き書ではない。しかし，保険適用外使用や未承認薬・治療法の使用・実施にあたっては，各医療機関での適切な倫理申請と当該委員会での承認や，患者あるいは家族からのインフォームドコンセントの取得が必要であることをここに明記する。

AAの病態と疫学

1. 病態

AAは成長期毛包組織に対する自己免疫疾患と考えられている。HLA遺伝子タイプのアリルや免疫に関わる分子の遺伝子多型などの遺伝的素因を背景にして，疲労やウイルス感染症，ワクチン接種，出産や精神的あるいは身体的なストレスなどの環境因子が引き金となると推察されるが，明らかな誘因がないことも多い^{1,2)}。精神的ストレスについては，サブスタンスPや副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモンなどのストレス関連シグナル伝達物質がAAの発症・増悪に与える影響が示唆されているが，その程度や詳しい機序は不明である³⁾。新型コロナウイルス感染症やそのワクチンによって誘発されたと考えられるAAの報告が近年相次いだことが注目されている^{4,5)}。病理学的には毛包周囲にリンパ球を主体とした密な浸潤が観察される。脱毛病変部では，活性化したCD8陽性NKG2D陽性の細胞傷害性T細胞がインターフェロン γ (IFN- γ) を分泌し

て毛包上皮細胞を刺激し、毛包上皮細胞からインターロイキン 15 (IL-15) が分泌されて細胞傷害性 T 細胞をさらに活性化するという positive feedback loop が形成されており、成長期毛包の免疫寛容 (immune privilege) が破綻して毛包由来の自己抗原をターゲットにした自己免疫反応が誘発されると想定される⁶⁾。自己免疫疾患の合併が多いことも自己免疫病因説を支持している。

文 献

- 1) Betz RC, Petukhova L, Ripke S, et al: Genome-wide meta-analysis in alopecia areata resolves HLA associations and reveals two new susceptibility loci, *Nat Commun*, 2015; 6: 5966.
- 2) Petukhova L, Duvic M, Hordinsky M, et al: Genome-wide association study in alopecia areata implicates both innate and adaptive immunity, *Nature*, 2010; 466: 113–117.
- 3) Ahn D, Kim H, Lee B, Hahm DH: Psychological Stress-Induced Pathogenesis of Alopecia Areata: Autoimmune and Apoptotic Pathways, *Int J Mol Sci*, 2023; 24: 11711.
- 4) Kageyama R, Ito T, Nakazawa S, Shimauchi T, Fujiyama T, Honda T: A case of telogen effluvium followed by alopecia areata after SARS-CoV-2 infection, *J Dermatol*, 2023; 50: e32–e34.
- 5) Nguyen B, Tosti A: Alopecia areata after COVID-19 infection and vaccination: A cross-sectional analysis, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2023; 37: e7–e8.
- 6) Bertolini M, McElwee K, Gilhar A, Bulfone-Paus S, Paus R: Hair follicle immune privilege and its collapse in alopecia areata, *Exp Dermatol*, 2020; 29: 703–725.

2. 頻度

AA の有病率および発症率について、さまざまな報告があり、確かな頻度は不明である。医療機関を受診したレセプトデータベースの疫学調査による AA の有病率は、海外のコホート研究において、米国で 2016 年は 0.199%、2019 年は 0.222%⁷⁾、韓国では 2006 年から 2013 年の平均 AA 有病率は 100,000 人あたり 154.6 (95% 信頼区間, 134.9–174.3) であり 8 年間で 1.5 倍増加し⁸⁾、本邦の横断研究でも 2012 年は 0.16%、2019 年は 0.27% と徐々に増加していることが報告され⁹⁾、いずれの国においても、有病率が増加傾向であることが推測される。また、近年オーストラリアより、全国的な臨床診療管理ソフトウェアから取得した 2011 年から 2020 年までの 10 年間の電子カルテデータを分析した結果から推測した AA の発症率と、AA の有効記録の有病率が報告されている。それによると全研究コホートにおける新規の AA 発症率は 1,000 人年当たり

0.278 (95% 信頼区間 0.26–0.295) であり、2020 年 12 月 31 日時点の AA 有病率は 0.13% (1.26 人/1,000 人; 95% CI 1.15–1.37) であった¹⁰⁾。AA の発症率について過去の 1975 年から 1989 年の 15 年間の米国ミネソタ州オルムステッド郡での年齢と性別を合わせた後ろ向き調査では全体の AA 発症率は 100,000 人あたり 20.2 (0.02%) で、時期とともに不変であり、生涯発症リスクは 1.7% と推定された¹¹⁾。その一方、近年の本邦における医療機関の受診歴のない人も含めた 45,006 人を対象とした web 調査による横断研究では、AA の有病率は 1.45–2.18% と推定されたが¹²⁾、調査の手法の限界による影響が大きく、実際の有病率より高い数値が算出された可能性がある。

皮膚科外来を訪れる患者における AA 患者の割合は、北インドの報告で 0.7%¹³⁾、シンガポールの報告で 3.8% であった¹⁴⁾。また、本邦の多施設横断研究では、皮膚疾患患者の 2.5% を AA が占めていた¹⁵⁾。

文 献

- 7) Mostaghimi A, Gao W, Ray M, et al: Trends in Prevalence and Incidence of Alopecia Areata, Alopecia Totalis, and Alopecia Universalis Among Adults and Children in a US Employer-Sponsored Insured Population, *JAMA Dermatol*, 2023; 159: 411–418.
- 8) Soh BW, Kim SM, Kim YC, Choi GS, Choi JW: Increasing prevalence of alopecia areata in South Korea, *J Dermatol*, 2019; 46: e331–e332.
- 9) Campos-Alberto E, Hirose T, Napatalung L, Ohyama M: Prevalence, comorbidities, and treatment patterns of Japanese patients with alopecia areata: A descriptive study using Japan medical data center claims database, *J Dermatol*, 2023; 50: 37–45.
- 10) Sinclair R, Eisman S, Song W, et al: Incidence and prevalence of alopecia areata in the Australian primary care setting: A retrospective analysis of electronic health record data, *Australas J Dermatol*, 2023; 64: 330–338.
- 11) Safavi KH, Muller SA, Suman VJ, Moshell AN, Melton LJ, 3rd: Incidence of alopecia areata in Olmsted County, Minnesota, 1975 through 1989, *Mayo Clin Proc*, 1995; 70: 628–633.
- 12) Aranishi T, Ito T, Fukuyama M, et al: Prevalence of alopecia areata in Japan: Estimates from a nationally representative sample, *J Dermatol*, 2023; 50: 26–36.
- 13) Sharma VK, Dawn G, Kumar B: Profile of alopecia areata in Northern India, *Int J Dermatol*, 1996; 35: 22–27.
- 14) Tan E, Tay YK, Goh CL, Chin Giam Y: The pattern and profile of alopecia areata in Singapore—a study of 219 Asians, *Int J Dermatol*, 2002; 41: 748–753.
- 15) Furue M, Yamazaki S, Jimbow K, et al: Prevalence of dermatological disorders in Japan: a nationwide, cross-

sectional, seasonal, multicenter, hospital-based study, J Dermatol, 2011; 38: 310-320.

3. 遺伝的要因

遺伝的要因について本症は人種を問わず認められ、男女差はなく全年齢層に出現する。中国での大規模疫学調査では、AA 患者の 8.4% に家族内発症があり、患者との関係（親等）が近いほど発症率が高く¹⁶⁾、欧米の調査でも 1 親等内での AA 発症は一般に比べて 10 倍である¹⁷⁾。また、一卵性双生児での AA 一致率は 55% と高率である¹⁸⁾。またアトピー性疾患との合併率も高く¹⁹⁾、フィラグリン遺伝子異常を持つアトピー性皮膚炎患者では重篤な AA を合併する傾向がある²⁰⁾。多発家系や大規模患者集団についての相関解析で HLA-DQB1*03 アリル、HLA class 1 分子、*MICA*、*MIF* などが候補遺伝子としてあげられ、アメリカとイスラエルでの多発家系集団での連鎖解析では 6 番染色体 (ch6)、ch10、ch16、ch18 に連鎖がみられている²¹⁾。近年のゲノムワイド関連解析により *CTLA4*、*IL-2/IL-21*、*CD25*、*Eos*、*PRDX5*、*ULBP6*、*ULBP3*、*ACOXL*、*BCL2L11*、*GARP (LRRC32)* などが疾患感受性遺伝子として報告されている²⁾。さらに、タイプ 2 炎症に関わるサイトカインである *IL4* 遺伝子のイントロン内の反復配列多型や *IL13* 遺伝子の一塩基多型が AA と相関することも示されている^{22, 23)}。

文 献

- 16) Yang S, Yang J, Liu JB, et al: The genetic epidemiology of alopecia areata in China, Br J Dermatol, 2004; 151: 16-23.
- 17) van der Steen P, Traupe H, Happle R, Boezeman J, Strater R, Hamm H: The genetic risk for alopecia areata in first degree relatives of severely affected patients. An estimate, Acta Derm Venereol, 1992; 72: 373-375.
- 18) Jackow C, Puffer N, Hordinsky M, Nelson J, Tarrand J, Duvic M: Alopecia areata and cytomegalovirus infection in twins: genes versus environment? J Am Acad Dermatol, 1998; 38: 418-425.
- 19) Lee S, Lee H, Lee CH, Lee WS: Comorbidities in alopecia areata: A systematic review and meta-analysis, J Am Acad Dermatol, 2019; 80: 466-477 e416.
- 20) Betz RC, Pforr J, Flaquer A, et al: Loss-of-function mutations in the filaggrin gene and alopecia areata: strong risk factor for a severe course of disease in patients comorbid for atopic disease, J Invest Dermatol, 2007; 127: 2539-2543.
- 21) Martinez-Mir A, Zlotogorski A, Gordon D, et al: Genomewide scan for linkage reveals evidence of several susceptibility loci for alopecia areata, Am J Hum

Genet, 2007; 80: 316-328.

- 22) Jagielska D, Redler S, Brockschmidt FF, et al: Follow-up study of the first genome-wide association scan in alopecia areata: IL13 and KIAA0350 as susceptibility loci supported with genome-wide significance, J Invest Dermatol, 2012; 132: 2192-2197.
- 23) Kalkan G, Karakus N, Bas Y, et al: The association between Interleukin (IL)-4 gene intron 3 VNTR polymorphism and alopecia areata (AA) in Turkish population, Gene, 2013; 527: 565-569.

4. 合併症

AA は、橋本病に代表される甲状腺疾患、尋常性白斑、SLE、関節リウマチ、I 型糖尿病、あるいは重症筋無力症などの自己免疫性疾患を合併しうることが知られている²⁴⁾。87 の論文を基にした近年のシステマティックレビュー調査では、アトピー性疾患、メタボリック症候群、ヘリコバクター・ピロリ感染、ループスエリテマトーデス、鉄欠乏性貧血、精神疾患、ビタミン D 不足、聴力・眼球の異常が有意に高頻度であることが報告されている¹⁹⁾。これらの合併症の有無を確認するために必要に応じて血液検査などを行ってもよい。そのほか、ダウン症患者では AA 合併率が高いとの報告がある²⁵⁾。近年、誘因としての精神的ストレスはごく一部であるとされてきているが、Lee らによるシステマティックレビューでは、精神疾患を抱えた患者が 49.4% と半数近く存在することが報告されている¹⁹⁾。

<AA とアトピー素因について>

AA 患者 47 例中 29 例がアトピー性疾患（気管支喘息、アトピー性皮膚炎、軽度のアレルギー性鼻炎）のいずれかを合併し²⁶⁾、AA 患者 800 例中 187 例（23%）がアトピー性皮膚炎を合併していたとの報告がある²⁷⁾。本邦でも患者 200 例のうち、患者本人や家族にアトピー素因があるものが 108 例（54%）、患者本人にアトピー素因があるものが 82 例（41%）、アトピー性皮膚炎の合併は 46 例（23%）にみられた²⁸⁾。アトピー性素因と分類・重症化の検討では、小児群では 34.6% に合併し、病型ごとの合併率は単発型（4/30 : 13%）、多発型（25/76 : 33%）、全頭型（11/25 : 44%）、汎発型（12/24 : 50%）、蛇行型（ophiasis）は（4/7 : 57%）であった²⁹⁾。本人ないし 1 親等家族にアトピー性疾患を有し、本人の IgE 高値の症例を atopic type と定義し検討したところ、患者 209 名の 34% が atopic type で、重症例の 41%、軽症例の 26% を占めた³⁰⁾。100 症例の検討でも、アトピー素因合併群 22 例中 15 例（70%）

で脱毛が重症化した。非合併群 78 例中での重症化は 42 例 (52%) であった³¹⁾。1946 年から 2014 年までの論文検索による Mohan らによるメタ解析でも、全頭型、汎発型 AA は多発型と比較して有意にアトピー性皮膚炎との合併率が高いと報告されている³²⁾。Lee らによるシステマティックレビューでは、アトピー疾患が 20.6% と高値であり、その内訳として、アレルギー性鼻炎が 17.7%、アトピー性皮膚炎が 9.6% であった¹⁹⁾。SALT スコア (後述) と Eczema Area and Severity Index (EASI) スコアに相関性があることも報告されており³³⁾、重症群ほどアトピー素因の合併率が高く、アトピー素因を持つ患者には注意を要することを示している。

病理組織学的にもアトピー素因ありの群では、毛包周囲へのリンパ球浸潤が多く、好酸球、肥満細胞も浸潤していた。浸潤リンパ球では CD4 陽性 T リンパ球が 60~80%、CD8 陽性 T リンパ球が 20~40% を占め、さらに HLA-DR 陽性細胞や INF- γ 陽性細胞を多数認めた²⁸⁾。AA 発症にアトピー素因が関与することは、合併率の高さ、臨床像、病理像、重症度、経過等に違いがみられることより強く疑われる。しかし、AA 発症にどのように関わっているのかについての検討はまだ充分になされていない。

文 献

- 24) Huang KP, Mullangi S, Guo Y, Qureshi AA: Autoimmune, atopic, and mental health comorbid conditions associated with alopecia areata in the United States, *JAMA Dermatol*, 2013; 149: 789-794.
- 25) Ramot Y, Molho-Pessach V, Tenenbaum A, Zlotogorski A: Alopecia areata and down syndrome: a true association or a coincidence, *Int J Trichology*, 2013; 5: 227-228.
- 26) Katagiri K, Arakawa S, Hatano Y: In vivo levels of IL-4, IL-10, TGF- β 1 and IFN- γ mRNA of the peripheral blood mononuclear cells in patients with alopecia areata in comparison to those in patients with atopic dermatitis, *Arch Dermatol Res*, 2007; 298: 397-401.
- 27) Shellow WV, Edwards JE, Koo JY: Profile of alopecia areata: a questionnaire analysis of patient and family, *Int J Dermatol*, 1992; 31: 186-189.
- 28) 勝岡憲生: 【脱毛症 病態と新しい治療】アトピー疾患と円形脱毛症 アトピー性円形脱毛症, *Derma*, 1999; 23: 9-12.
- 29) 森下美知子, 佐藤良夫永, 永井 透, 勝海 薫, 横山博之, 山崎龍彦: 新潟大学における最近 6 年間の円形脱毛症の統計的観察, *臨床皮膚科*, 1987; 41: 583-587.
- 30) De Waard-van der Spek FB, Oranje AP, De Raeymaecker DM, Peereboom-Wynia JD: Juvenile versus maturity-onset alopecia areata—a comparative retrospec-

tive clinical study, *Clin Exp Dermatol*, 1989; 14: 429-433.

- 31) De Weert J, Temmerman L, Kint A: Alopecia areata: a clinical study, *Dermatologica*, 1984; 168: 224-229.
- 32) Mohan GC, Silverberg JI: Association of Vitiligo and Alopecia Areata With Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-analysis, *JAMA Dermatol*, 2015; 151: 522-528.
- 33) Kageyama R, Ito T, Hanai S, et al: Immunological Properties of Atopic Dermatitis-Associated Alopecia Areata, *Int J Mol Sci*, 2021; 22: 2618.

5. AA と Health-related QoL

近年、AA と生活の質 (QoL) についての研究報告が増えている。AA 患者における大きな問題点として、脱毛症状による QoL の低下があげられる^{34, 35)}。患者の QoL の低下はどのようなものであるか、精神的影響はどうか、いかに改善させるかを検討することは脱毛症治療の一つと考えられる。特に AA など健康に関連し、医療介入により改善可能な QoL は Health-related QoL (HRQoL) と定義されている。AA 患者では脱毛の程度に限らず HRQoL が低下することが知られ³⁶⁾、AA の重症度スコアである SALT スコアによって患者の HRQoL を推測することは難しい。AA 発症に精神的ストレスが関与するかについて以前より議論があるが、AA 患者に精神疾患の合併が多いことが多くの研究で指摘されてきた^{19, 37)}。AA の HRQoL を測るものとして The Short Form Health Survey 36 Item Version 2.0 (SF-36 ver.2) や The Dermatology Life Quality Index (DLQI), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) が用いられている³⁵⁾。AA 患者の SF-36 ver.2 サブスケール得点は、特に心の健康、社会生活機能、活力、日常役割機能 (精神) の各尺度が日本人標準値の各 50 ± 10 点と比較して低い³⁵⁾。DLQI 質問紙による分析では、32.1% の人が生活への影響が中程度から非常に大きいと回答し、HADS-A (不安) スコアと HADS-D (うつ) スコアでは、それぞれ 46.0% と 41.8% が疾患疑い以上のケースと分類されている。また多変量線形回帰の結果、脱毛範囲、年齢、併存疾患、うつ病が DLQI スコアを有意に悪化させることが明らかになっている³⁵⁾。

文 献

- 34) Rencz F, Gulacsi L, Pentek M, Wikonkal N, Baji P, Brodsky V: Alopecia areata and health-related quality of life: a systematic review and meta-analysis, *Br J Dermatol*, 2016; 175: 561-571.
- 35) Ito T, Kamei K, Yuasa A, et al: Health-related quality of

life in patients with alopecia areata: Results of a Japanese survey with norm-based comparisons, *J Dermatol*, 2022; 49: 584-593.

- 36) Mostaghimi A, Napatalung L, Sikirica V, et al: Patient Perspectives of the Social, Emotional and Functional Impact of Alopecia Areata: A Systematic Literature Review, *Dermatol Ther (Heidelb)*, 2021; 11: 867-883.
- 37) Bilgic O, Bilgic A, Bahali K, Bahali AG, Gurkan A, Yilmaz S: Psychiatric symptomatology and health-related quality of life in children and adolescents with alopecia areata, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2014; 28: 1463-1468.

6. 経済的負担

2021 年（経口 JAK 阻害剤承認前）に行われた本邦での医師および患者への質問票に基づいた研究では AA 患者の薬剤費負担は $4,263.0 \pm 8,004$ 円/月（処方薬）であり、仕事の生産性は $23.9 \pm 25.7\%$ （正規雇用者において年間推定額で男性 101.7101 ± 107.9885 万円，女性 78.9070 ± 83.7778 万円）失われていた。これに市販薬やウィッグにかかる費用を合算して導き出された AA にかかる費用は本邦全体で 1,127 億円/年と推定された。同研究において日本経済において AA が与える経済的・時間的負担が浮き彫りとなった³⁸⁾。

文 献

- 38) Ohyama M, Kamei K, Yuasa A, Anderson P, Milligan G, Sakaki-Yumoto M: Economic burden of alopecia areata: A study of direct and indirect cost in Japan using real-world data, *J Dermatol*, 2023; 50: 1246-1254.

7. 予後

アトピー性疾患や内分泌疾患の既往のない、個々の脱毛斑の最長存続時間が 1 年以内である少数の脱毛斑の場合、80% 程度の患者において 1 年以内に毛髪が回復することが本邦で報告されている³⁹⁾。また他の報告では、単発型は 40% が半年以内に、多発型は 27% で 1 年以内に治癒するとの報告がある⁴⁰⁾。また欧米の複数の施設の報告からは、34~50% の患者は 1 年以内に毛髪が回復するが、14~25% は全頭型や汎発型へ移行し、その場合には回復率は 10% 以下と考えられている⁴¹⁾。平均 17.7 年間にわたり経過を観察した報告によると、脱毛面積が 25% 未満の場合 68% が、50% 未満の場合には 32% が回復するが、より広範囲の脱毛面積の場合には回復率がわずか 5% であった⁴²⁾。15 歳以下で発症した場合や蛇行型の回復率も低い³⁰⁾。一方、アトピー性皮膚炎合併例の予後については相反する報告があり結論付けられていない¹³⁾。また近年、急速に進行するが回

復が早く短期的には予後良好な病型が提唱されており、ダーモスコープ等による軟毛の回復所見が重要とされている^{43, 44)}。

以上より、単発型あるいは少数の脱毛斑（数個程度）の症例の場合、発症後 1 年以内は経過を観察するだけでもよい。また経過の長い全頭型や汎発型の診療においては、治療継続の意志の確認や、かつら等の使用の提案など柔軟な対応が求められる。

文 献

- 39) Ikeda T: A new classification of alopecia areata, *Dermatologica*, 1965; 131: 421-445.
- 40) Cranwell WC, Lai VW, Photiou L, et al: Treatment of alopecia areata: An Australian expert consensus statement, *Australas J Dermatol*, 2019; 60: 163-170.
- 41) Messenger AG, McKillop J, Farrant P, McDonagh AJ, Sladden M: British Association of Dermatologists' guidelines for the management of alopecia areata 2012, *Br J Dermatol*, 2012; 166: 916-926.
- 42) Tosti A, Bellavista S, Iorizzo M: Alopecia areata: a long term follow-up study of 191 patients, *J Am Acad Dermatol*, 2006; 55: 438-441.
- 43) Uchiyama M, Egusa C, Hobo A, Irisawa R, Yamazaki M, Tsuboi R: Multivariate analysis of prognostic factors in patients with rapidly progressive alopecia areata, *J Am Acad Dermatol*, 2012; 67: 1163-1173.
- 44) Sato-Kawamura M, Aiba S, Tagami H: Acute diffuse and total alopecia of the female scalp. A new subtype of diffuse alopecia areata that has a favorable prognosis, *Dermatology*, 2002; 205: 367-373.

AA の評価と診断

1. 臨床症状

AA は乳幼児期から高齢期まで幅広い年齢層に発症し、後天性に非瘢痕性の脱毛を生じる。典型的には境界明瞭な円形から類円形の脱毛斑を生じるが、脱毛斑が融合して斑状を呈さず不規則な形状を呈する場合や帯状に生じる場合、頭部全体にびまん性に脱毛を生じることもあり^{45, 46)}、後述の病型に分類される。AA は頭髪に脱毛症状をきたすことが多いが、脱毛は眉毛、睫毛、髭毛、体毛など毛組織が存在する全身のあらゆる部位に生じうる。脱毛の重症度は症例によりさまざま、小型で数個程度までの軽症例から脱毛範囲が広範囲な頭部全体に及ぶ全頭型または全身に及ぶ汎発型までである^{45, 46)}。通常、自覚症状を欠くが、活動期では軽度の瘙痒、刺激感、浮腫性の淡い紅斑を伴うこともある⁴⁶⁾。脱毛症状の経過はさまざまであるが、多発型の

場合には脱毛斑は融合と拡大・縮小、再発を繰り返し慢性に経過する傾向がある。病勢は後述のヘアプルテストとトリコスコピーを用いると詳細に評価できる。脱毛部に萎縮や瘢痕は残さないが、慢性期では病巣部がわずかに陥凹することもある。また、慢性の重症例では点状陥凹などの爪甲変形がみられることが多く、発症時や再燃時期に一致して横一列線状に並ぶこともある⁴⁶⁾。

文献

- 45) Fukuyama M, Ito T, Ohyama M: Alopecia areata: Current understanding of the pathophysiology and update on therapeutic approaches, featuring the Japanese Dermatological Association guidelines, J Dermatol, 2022; 49: 19-36.
- 46) Strazzulla LC, Wang EHC, Avila L, et al: Alopecia areata: Disease characteristics, clinical evaluation, and new perspectives on pathogenesis, J Am Acad Dermatol, 2018; 78: 1-12.

2. 鑑別診断

AAの臨床診断においては病因が異なるAA以外の疾患を鑑別する必要がある。AAは、先天性三角形脱毛症、トリコチロマニア、男性型脱毛症・女性型脱毛症、休止期脱毛症、頭部白癬、原発性瘢痕性脱毛症（慢性皮膚エリテマトーデス、毛孔性扁平苔癬、frontal fibrosing alopecia、禿髪性毛包炎、膿瘍性穿掘性頭部毛包周囲炎など）、脂腺母斑、圧迫性・牽引性脱毛症、腫瘍性脱毛症、梅毒性脱毛、全身性エリテマトーデス、遺伝性毛髪疾患などのさまざまな脱毛を生じる疾患と鑑別を要する。これらの疾患は、出現時期（先天性/後天性）、脱毛病変部の紅斑・鱗屑・痂皮などの炎症所見、脱毛巣の瘢痕（毛孔の欠損）の有無、薬歴・治療歴、人為的・機械的な外的要因、毛幹の形態変化、毛髪以外の皮膚および全身所見などからAAと鑑別される。

3. AAの分類・重症度

AAの臨床的分類は脱毛斑の数、範囲、形態などにより

1) 通常型（斑状型）

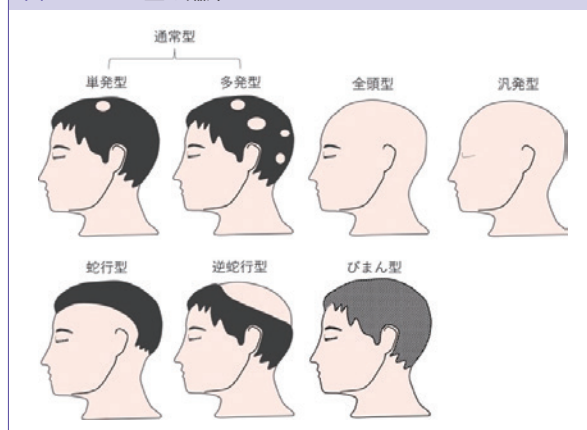
単発型：脱毛斑が単発のもの

多発型：複数の脱毛斑を認めるもの

2) 全頭型：脱毛巣が全頭部に拡大したもの

3) 汎発型：全頭部の脱毛に加え脱毛が全身に拡大するもの

図1 AAの主な臨床型



4) 蛇行型（ophiasis）：頭髪の生え際が帯状に脱毛するもの

5) 逆蛇行型（ophiasis inversus (sisaiapho)）：側頭部と後頭部を避け、前頭部と頭頂部に帯状に脱毛を呈し、蛇行型と逆のパターンを呈するもの

6) びまん型：境界明瞭な脱毛斑を呈さず頭部の全体が脱毛するものに分類する（図1）。

その他、経過に基づく呼称として頭部全体の広範囲に急速に脱毛が進行してみられる急速進行型（rapidly progressive AA）がある⁴³⁾。この病型の中には全頭型または汎発型に移行し慢性化する症例がある一方、急速に回復して予後が良好な傾向を示すacute diffuse and total alopeciaという重型があり⁴⁴⁾、その一部の症例では無治療で自然に回復する（self-healing acute diffuse and total alopecia）⁴⁷⁾。また、病態に基づく病型として、びまん性に脱毛し休止期脱毛が顕著となるAA incognitaとよばれる特殊病型が存在する^{48, 49)}。

重症度を表す指標として、米国のAA評価ガイドライン⁵⁰⁾では頭部全体の面積に占める脱毛巣面積の割合（S）と、頭部以外の脱毛の程度（B）により、重症度を決定している。そこでは、

S0：脱毛がみられない

S1：脱毛巣が頭部全体の25%未満

S2：脱毛巣が25～49%

S3：脱毛巣が50～74%

S4：脱毛巣が75～99%

S5：100%（全頭）脱毛

B0：頭部以外の脱毛なし

B1：頭部以外に部分的な脱毛がみられる

B2：全身全ての脱毛

と規定されており、AA は一般的に脱毛巣の範囲が広い程（S および B の数字が大きいほど）重症で難治である。2017 年度のガイドラインと同様に、重症度と疾患の活動性に基づき B に関係なく S2 以上を重症症例とした。

その他、下記のような代表的な評価法がある。

Severity of Alopecia Tool (SALT) スコア

頭部被髪部を頭頂部（40%）、右側頭部（18%）、左側頭部（18%）、後頭部（24%）の解剖学的な部位に分割した上でそれぞれの部位における脱毛面積から頭皮全体における脱毛面積を算出する。すなわち、頭頂部の脱毛割合×0.4+後頭部の脱毛割合×0.24+右側頭部の脱毛割合×0.18+左側頭部の脱毛割合×0.18=SALT スコアである⁵¹⁾。

JAK 阻害薬など全身投与の薬剤に関する臨床試験では、SALT スコア 50 以上を重症の基準として使用している^{52, 53)}。

Alopecia areata scale for clinical use

脱毛面積が 20% 以下を軽症（mild）、21~49% を中等症（moderate）、50% 以上を重症（severe）とし、軽症~中等症については、下記 4 項目のうち 1 項目以上を満たす場合、重症度を一つ上げる：1) AA による精神面への負の影響、2) 眉毛・睫毛の明らかな脱毛、3) 6 カ月間の治療に対する不十分な治療効果、4) 急速進行型 AA に合致するびまん性もしくは多発性のヘアプルテストの陽性⁵⁴⁾。

文 献

- 47) Fukuyama M, Kinoshita-Ise M, Sato Y, Ohshima M: Elucidation of demographic, clinical and trichoscopic features for early diagnosis of self-healing acute diffuse and total alopecia, *J Dermatol*, 2020; 47: 583-591.
- 48) Tosti A, Whiting D, Iorizzo M, et al: The role of scalp dermoscopy in the diagnosis of alopecia areata incognita, *J Am Acad Dermatol*, 2008; 59: 64-67.
- 49) Rebora A: Alopecia areata incognita: a hypothesis, *Dermatologica*, 1987; 174: 214-218.
- 50) Olsen E, Hordinsky M, McDonald-Hull S, et al: Alopecia areata investigational assessment guidelines. National Alopecia Areata Foundation, *J Am Acad Dermatol*, 1999; 40: 242-246.
- 51) Olsen EA, Hordinsky MK, Price VH, et al: Alopecia areata investigational assessment guidelines-Part II. National Alopecia Areata Foundation, *J Am Acad Dermatol*, 2004; 51: 440-447.
- 52) King B, Ohshima M, Kwon O, et al: Two Phase 3 Trials of Baricitinib for Alopecia Areata, *N Engl J Med*, 2022; 386: 1687-1699.

- 53) King B, Zhang X, Harcha WG, et al: Efficacy and safety of ritlecitinib in adults and adolescents with alopecia areata: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2b-3 trial, *Lancet*, 2023; 401: 1518-1529.
- 54) King BA, Mesinkovska NA, Craiglow B, et al: Development of the alopecia areata scale for clinical use: Results of an academic-industry collaborative effort, *J Am Acad Dermatol*, 2022; 86: 359-364.

4. ヘアプルテスト (hair pull test)

ヘアプルテストは用手的に毛を牽引し易脱毛性の有無と程度を評価する検査であり、AA を含む脱毛症の診断でひろく用いられている。本邦では慣例としてヘアプルテストとほぼ同義の用語として「抜毛テスト」が用いられているが、外力を加え強制的に毛を抜く行為を「抜毛」と定義するなら、ヘアプルテストは抜毛テストと厳密には同義ではなく、毛周期の評価などに用いられる強制抜毛テスト (trichogram あるいは forcible hair pluck test) が後者にあたる⁵⁵⁾。AA の診断で頻用されるヘアプルテストは強い力を加えず優しく毛を牽引する手法であり、これは gentle hair pull test に相当する⁵⁶⁾。同テストでは 50~60 本程度（直径 4~6 mm 程度の毛髪束）を頭皮に近い位置で母指と 2・3 指でつかみ、ゆっくりと指が束をスライドするように牽引する。健常頭皮では牽引される毛は 2 本以下であり、10% 以上の毛が抜毛される場合に陽性とする⁵⁷⁾。AA では罹患部位、すなわち明らかな脱毛斑およびその周辺のみ陽性となることが多いが⁵⁷⁾、びまん型の AA では一見正常に見える部位からも抜毛され、特に急速進行型 AA では顕著に陽性となる⁴³⁾。一方で、慢性期の AA では病変部およびその周辺の抜毛テストが陰性となることもあるため、陰性の結果は AA を除外することにはならないことに注意する⁵⁶⁾。

文 献

- 55) Sperling LC, Cowper SE, Knopp EA: *An Atlas of Hair Pathology with Clinical Correlations*, London, Informa Healthcare, 2012.
- 56) Dhurat R, Saraogi P: Hair evaluation methods: merits and demerits, *Int J Trichology*, 2009; 1: 108-119.
- 57) McDonald KA, Shelley AJ, Colantonio S, Beecker J: Hair pull test: Evidence-based update and revision of guidelines, *J Am Acad Dermatol*, 2017; 76: 472-477.

5. トリコスコピー (trichoscopy)

トリコスコピーは頭皮、頭髪を対象としたダーモスコピーであり、AA の診断および病勢評価に有効である。AA で高率にみられる所見として yellow dots（黄

図2 AAの急性期で観察されるトリコスコピー所見

断裂毛（実線矢印）、感嘆符毛（破線矢印）、黒点（矢頭）がみられる。



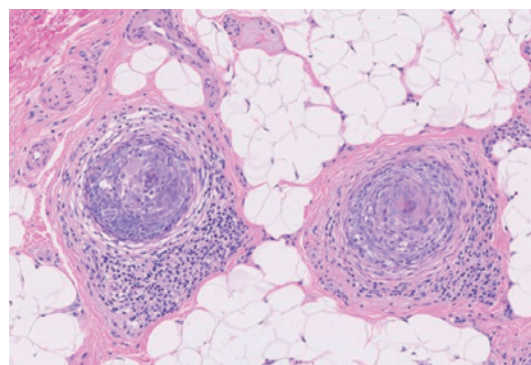
色点), short vellus hairs (短軟毛), black dots (黒点), exclamation mark hairs/tapering hairs (感嘆符毛), broken hairs (断裂毛)がある⁵⁸⁾。Yellow dotsは男性型脱毛症で, black dotsやbroken hairsは頭部白癬およびトリコチロマニアでも見られるため, これらの所見があるからといって即座にAAと診断できるわけではなく, 診断のためにはより特異度の高い所見を確認する必要がある⁵⁸⁾。AAに特異度の高い所見にはcoudability hairs/tapered hairs (漸減毛), Pohl-Pinkus constriction, pigtail hairs, exclamation mark hairsがあり, これらの所見が確認できる場合にはAAの診断の信頼性が高くなる⁵⁸⁾。Exclamation mark hairs/tapering hairs, coudability hairs/tapered hairs, black dots, broken hairsは活動期に認められやすい所見である(図2)⁵⁹⁾。AAは他疾患を合併することがあり, 特に小児ではトリコチロマニアを合併しやすい⁶⁰⁾。合併疾患が存在する場合, 臨床像が複雑化し診断が困難となるため, 問診や抜毛テストの評価に加え, フローチャート式の診断法を活用し2つ以上の疾患の存在を見抜くなど, 注意が求められる⁵⁸⁾。

文 献

- 58) Kinoshita-Ise M, Sachdeva M: Update on trichoscopy: Integration of the terminology by systematic approach and a proposal of a diagnostic flowchart, *J Dermatol*, 2022; 49: 4-18.
- 59) Inui S: Trichoscopy for common hair loss diseases: algorithmic method for diagnosis, *J Dermatol*, 2011; 38: 71-75.
- 60) Ise M, Amagai M, Ohyama M: Follicular microhemorrhage: a unique dermoscopic sign for the detection of coexisting trichotillomania in alopecia areata, *J Derma-*

図3 AAの代表的な病理組織学的所見

毛球部周囲に密な炎症細胞浸潤が見られる (swarm of bees)。



tol. 2014; 41: 518-520.

6. 病理組織学的所見

AAは, 生検を要さず肉眼所見とトリコスコピー所見から診断可能なことが多いが, 臨床的所見のみではAAとその他の疾患との鑑別が困難な場合や毛包周囲の細胞浸潤による病勢を評価する場合には頭皮生検による病理組織学的検査が必要となる⁴³⁾。病理組織標本は, ヘアカウントの測定, 毛周期, ミニチュア化の程度, 線維化および炎症細胞浸潤の種類と程度の評価のために, 通常の垂直断標本に加え, 水平断標本を作製して観察することが有用である^{55, 61)}。

AAの病理組織所見は, 急性期では, swarm of beesと呼ばれる成長期終末毛を主な標的とした毛球部周囲の密なリンパ球浸潤がみられる(図3)。急速に進行する症例では好酸球の浸潤を伴うことがある。また, 炎症細胞浸潤の結果, 成長期から退行期への移行が促進され, 亜急性期以降では退行期・休止期毛割合の増加がより顕著となる。慢性期では, 毛球部周囲のリンパ球浸潤は軽微となり, ほとんどの毛包は退行期・休止期毛となり, 高度にミニチュア化した毛包が多数みられる⁶²⁾。

原発性癬痕性脱毛症, 休止期脱毛症, 先天性三角形脱毛症, 腫瘍性脱毛症など臨床的所見のみではAAと鑑別が困難な場合は頭皮生検による病理組織学的検査が必要である。特に原発性癬痕性脱毛症は病理組織学的に毛包に浸潤する細胞の種類(リンパ球性/好中球性/混合性)によって分類され⁶³⁾, 原発性癬痕性脱毛症に分類される一部の初期病変では臨床的に必ずしも毛孔が消失せずAAと鑑別を要することがあり, 診断に

は病理組織学的検査が有用である⁶⁴⁾。また、全身性または皮膚エリテマトーデスによって生じた脱毛との鑑別には新鮮凍結切片を用いた蛍光抗体直接法 (lupus band test) を用いることが診断の補助になる。

文 献

- 61) Kinoshita-Ise M, Fukuyama M, Ohyama M: Recent Advances in Understanding of the Etiopathogenesis, Diagnosis, and Management of Hair Loss Diseases, *J Clin Med*, 2023; 12: 3259.
- 62) Whiting DA: Histopathologic features of alopecia areata: a new look, *Arch Dermatol*, 2003; 139: 1555-1559.
- 63) Olsen EA, Bergfeld WF, Cotsarelis G, et al: Summary of North American Hair Research Society (NAHRS)-sponsored Workshop on Cicatricial Alopecia, Duke University Medical Center, February 10 and 11, 2001, *J Am Acad Dermatol*, 2003; 48: 103-110.
- 64) Uchiyama M: Primary cicatricial alopecia: Recent advances in evaluation and diagnosis based on trichoscopic and histopathological observation, including overlapping and specific features, *J Dermatol*, 2022; 49: 37-54.

AA の治療の考え方

2010 年版の円形脱毛症診療ガイドラインでは、年齢 (成人 = 16 歳以上 vs. 小児 = 15 歳以下) ごとに、脱毛面積 (頭部の 25% 未満; 単発型, 多発型 vs. 脱毛面積 25% 以上; 蛇行型, 全頭型, 汎発型) 次いで病期 (進行期; 脱毛巣内外に易脱毛性, 感嘆符毛・断裂毛などあり, 発症 3~6 カ月 vs. 症状固定期; 易脱毛性なし, 断裂毛などなし, 発症 6 カ月以上) からなる治療アルゴリズムが示されていたが⁶⁵⁾, 2017 年版では同様のアルゴリズムは掲載されていなかった⁶⁶⁾。海外のガイドライン, 専門家によるコンセンサスなどでも類似のアルゴリズムが提唱されてはいるが, 年齢, 脱毛面積などの捉え方が異なる, あるいは厳密に定義されていないなどの現状があることから, 画一的なアルゴリズムを提示することの難しさの一端がうかがわれる⁶¹⁾。また, 2017 年度版のガイドラインにも記載されているように AA の診療においては, 「治療せずに経過観察のみを行う」という選択肢も患者の治療に対する考え方や, 社会的背景, 治療自体の精神的・身体的負担を考慮した場合にはありうることも考慮しなくてはならない。

脱毛症の重症度は脱毛面積だけで規定されるものではなく, 患者に与える心理的影響, 眉毛・睫毛など頭髪以外の脱毛症状の有無, 症状の進行の早さなど様々な因子の影響を受ける⁵⁴⁾。また, 治療への欲求も, 患

者の年齢・性別, 就学・勤務環境などにより大きく左右されることは実臨床でよく実感されることである。アルゴリズムで明確な治療の流れを提示することは治療の効率化という意味では一定のアドバンテージはあるものの, 逆に患者の必要性に応じた柔軟な治療選択という観点からはむしろ妨げとなる可能性も否定できない。その一方で, 2017 年版の公表以後, 治療アルゴリズムのアップデートへの要望が実臨床の現場からあったことも事実である。

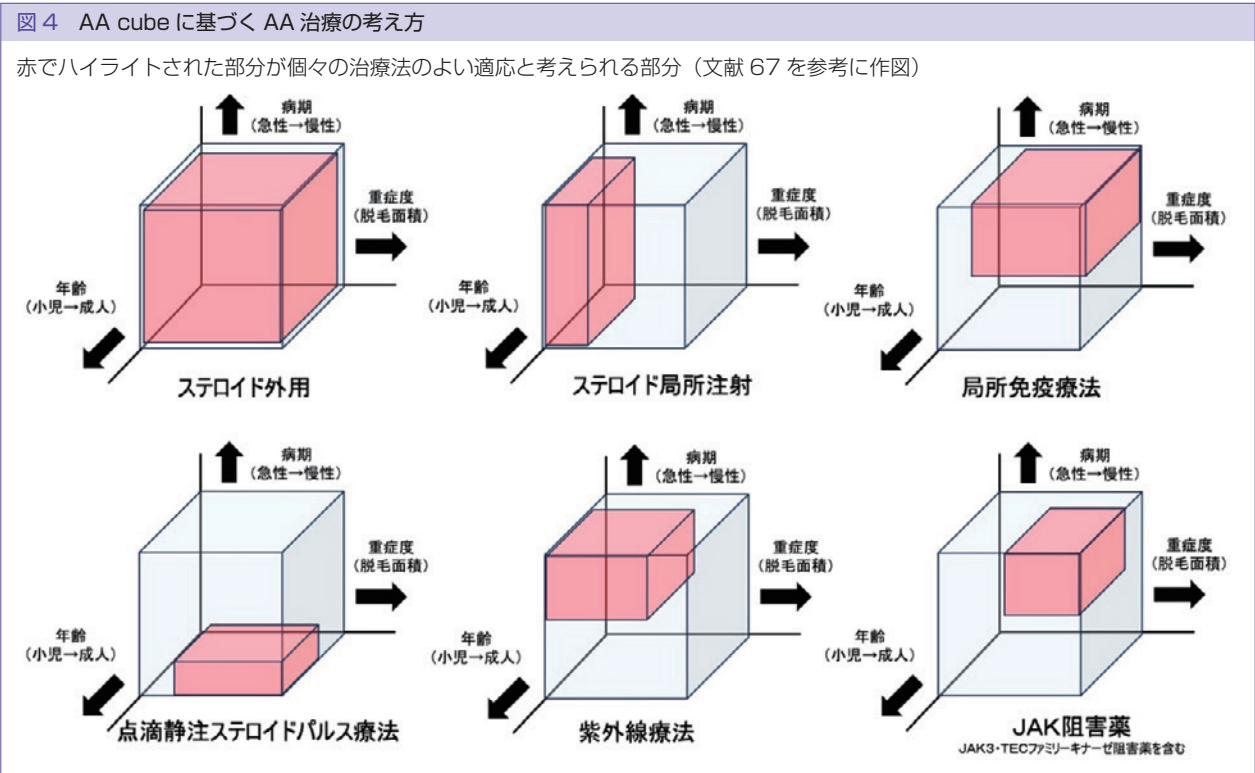
これらの状況を鑑みつつ委員会で議論し, 2024 年版のガイドラインでは AA の治療の考え方について, 日本皮膚科学会の英文誌である *The Journal of Dermatology* の総説⁴³⁾で紹介された, “alopecia areata cube: AA-cube” のグラフィックを用いて紹介することとした (図 4)。

AA-cube は, 2010 年版のガイドラインや海外のガイドライン・専門家によるコンセンサスと同様に, AA の治療法決定の際の柱となる 3 つの要素 (年齢, 重症度, 病期) を X, Y, Z の 3 軸におき, 立方体の 3 次元空間で占める割合を用いて治療の選択肢を図示するグラフィクスである (図 4)^{43, 67)}。例えば, 局所免疫療法であれば, 幅広い年齢において, 慢性期, 罹患面積が広めの場合に適応となり, 点滴静注ステロイドパルス療法であれば, 成人, 急性期, 罹患面積が広い場合に適応となることが示される。また, エキシマライト/レーザーまたは narrow-band UVB による紫外線療法は, 他の炎症性皮膚疾患における治療効果から類推すると急性期に即効性のある治療とは考えにくく, 比較的慢性で中等症程度までの症例 (特に成人例) で考慮しやすい。最近, 重症 AA に適応追加となった JAK 阻害剤または JAK3・TEC ファミリーキナーゼ阻害剤は, 添付文書に従い, 年齢, 病期, 罹患面積のいずれにおいても高いスコアの領域に適応があることがわかる。

基本的には, 治療は患者, その家族の希望と, それにあたる医師の判断, 保険適用も含めた適正な適応の有無に基づいて行われるべきものではあるが, AA-cube を参照することでより効率的, かつ理論的な治療法の選択が可能となろう。

文 献

- 65) 荒瀬誠治, 坪井良治, 山崎正視ほか: 日本皮膚科学会円形脱毛症診療ガイドライン 2010, 日皮会誌, 2010; 120: 1841-1859.



- 66) 坪井良治, 板見 智, 眞鍋 求ほか: 日本皮膚科学会ガイドライン 日本皮膚科学会円形脱毛症診療ガイドライン 2017 年版, 日皮会誌, 2017; 127: 2741-2762.
- 67) 大山 学: 重症円形脱毛症に対する経口 JAK 阻害薬への期待と課題, J Visual Dermatol, 2023; 22: 1103-1110.

CQ1 ステロイド局所注射療法は有用か

推奨度	エビデンスレベル	推奨文
1	B	単発型および多発型の成人症例にステロイド局所注射療法を行うよう勧める。

解説

ステロイド局所注射 (局注) の発毛効果に関しては, ランダム化比較試験 2 件, 非ランダム化比較試験 6 件が報告されている. AA の脱毛斑が 3 個未満の症例 226 例で行ったランダム化比較試験より, トリアムシノロンアセトニド 10 mg/mL 局注群は 0.1% ベタメタゾンクリーム外用群に比較し脱毛範囲が縮小することが示唆されている⁶⁸⁾. また, AA の脱毛斑が 2 個以下の症例 78 例で行ったランダム化比較試験より, トリアムシノロンアセトニド 10 mg/mL 局注群は 0.1% ベタメタゾン吉草酸フォーム外用群, 0.1% タクロリムス軟膏外用群に比較し脱毛範囲が縮小させる可能性を示す根拠が見いだされている⁶⁹⁾. 6 件の非ランダム化比較試験より, ステロイドを局注した部位は, プラセボと比較して発毛の評価指標が改善することが示唆されている⁷⁰⁻⁷⁵⁾. 効果が確認されたのは主に脱毛斑が少数であ

る限局型で, 多発型や全頭型は効果が不十分であった. 以上のように, ステロイド局注の発毛効果に関する根拠があり, S1 以下成人症例に推奨する. しかし, 有害事象として局注部位の皮膚萎縮や疼痛^{68, 73)}, 出血が報告されており, 十分な注意が必要である. さらに長期投与した場合, 骨粗鬆症⁷⁶⁾, 緑内障等の副作用に留意する必要がある. また脱毛が広範囲に及ぶ場合にはかなり多くの局注回数と注射総量を必要とするため, 他の治療法も検討すべきである. 小児例に関しては長期経過をみた症例が少なく有益性と危険度を比較することができないこと, 局所痛を伴うこと⁷⁷⁾から, 基本的に行わないこととする. 以上の過去の報告の有効性と治療実績から, ステロイド局注は原則 S1 以下程度の限局した脱毛巣を有する成人症例に行うよう勧める.

ステロイド局注療法の実際

トリアムシノロンアセトニド（ケナコルト A 水懸注皮内用[®]：10 mg/mL）を生理食塩水で調整し、1 回の診療において総投与量 10 mg を限度の目安とする。1 カ所につき 20～50 μL を約 5～7 mm 間隔で真皮下層レベルをめがけ局所注射する。注射時の疼痛が強い症例には適宜その疼痛の抑制に努める。投与間隔は 4～6 週に 1 回が推奨される。局所注射部位のステロイドによる皮膚萎縮に注意が必要である。眉毛に局注する場合には必要に応じて眼科受診を勧める。

ここで、ステロイド局注の希釈濃度に対する発毛効果に関し、ランダム化比較試験が 1 件、非ランダム化比較試験が 1 件、症例集積研究が 1 件報告されている。いずれの報告もトリアムシノロンアセトニドにおいて 2.5 mg/mL もしくは 5 mg/mL 局注は 10 mg/mL 局注と比較し、治療効果、再発率は同等であり、一方副作用である皮膚萎縮や血管拡張は 10 mg/mL 局注の方が多いことを示唆する根拠が見いだされている^{75, 78, 79)}。以上の報告からステロイド局注に使用するトリアムシノロンアセトニドの治療濃度は 2.5 mg/mL より開始し、治療効果に応じ 5 mg/mL、10 mg/mL にステップアップして投与⁷⁸⁾することを提案する。

文 献

68) Kuldeep CM, Singhal H, Khare AK, et al: Randomized comparison of topical betamethason valerate foam, intralesional triamcinolone acetonide and tacrolimus ointment in management of localized alopecia areata, Int J Trichology, 2011; 3: 20-24.
69) Devi M, Rashid A, Ghafoor R: Intralesional Triamcinolone Acetonide Versus Topical Betamethasone Valerate in the Management of Localized Alopecia Areata, J

Coll Physicians Surg Pak, 2015; 25: 860-862.
70) Tan E, Tay YK, Goh C, et al: The pattern and profile of alopecia areata in Singapore a study of 219 Asians, Int J Dermatol, 2002; 41: 748-753.
71) Porter D, Burton JL: A comparison of intra-lesional triamcinolone hexacetonide and triamcinolone acetonide in alopecia areata, Br J Dermatol, 1971; 85: 272-273.
72) Kubeyinje EP: Intralesional triamcinolone acetonide in alopecia areata amongst 62 Saudi Arabs, East Afr Med J, 1994; 71: 674-675.
73) Abell E, Munro DD: Intralesional treatment of alopecia areata with triamcinolone acetonide by jet injector, Br J Dermatol, 1973; 88: 55-59.
74) Ganjoo S, Thappa DM: Dermoscopic evaluation of therapeutic response to an intralesional corticosteroid in the treatment of alopecia areata, Indian J Dermatol Venereol Leprol, 2013; 79: 408-417.
75) Chu TW, AlJasser M, Alharbi A, et al: Benefit of different concentrations of intralesional triamcinolone acetonide in alopecia areata: An intrasubject pilot study, J Am Acad Dermatol, 2015; 73: 338-340.
76) Samrao A, Fu JM, Harris ST, et al: Bone mineral density in patients with alopecia areata treated with long-term intralesional corticosteroids, J Drugs Dermatol, 2013; 3: e36-40.
77) Stefanaki C, Kontochristopoulos G, Hatzidimitrakaki E, et al: A Retrospective Study on Alopecia Areata in Children: Clinical Characteristics and Treatment Choices, Skin Appendage Disord, 2021; 7: 454-459.
78) Muhaidat JM, Al-Qarqaz F, Khader Y, et al: A Retrospective Comparative Study of Two Concentrations of Intralesional Triamcinolone Acetonide in the Treatment of Patchy Alopecia Areata on the Scalp, Clin Cosmet Investig Dermatol, 2020; 13: 795-803.
79) Rajan MB, Bhardwaj A, Singh S, et al: Identification of novel step-up regimen of intralesional triamcinolone acetonide in scalp alopecia areata based on a double-blind randomized controlled trial, Dermatol Ther, 2021; 34: e14555.

CQ2 局所免疫療法は有用か

推奨度	エビデンスレベル	推奨文
2	B	年齢を問わず、S2 以上の多発型、全頭型や汎発型の症状固定期の症例には局所免疫療法を行っても良い。ただし、本療法には保険適用がなく、実施施設における試薬調製が必要であることなどから、患者または保護者の同意と実施施設での承認手続きを経て実施するべきである。

解説

局所免疫療法の発毛促進効果を評価する 1 件のシステマティックレビューが実施されており、有効率は 65.5%（斑状型で 74.6%，全頭型、汎発型で 54.5%）であり、完全発毛に至ったのは 32.3%（斑状型で 42.6%，全頭型、汎発型で 24.9%）であった⁸⁰⁾。一方、メタアナリシスでの有効率は 50～65%程度、全頭型、汎発型

では 17～25%程度とされ、再発率は 48～62%，再発までの期間の中央値は 2 年半、平均観察期間 31 カ月の試験で 38%の患者が再発なく経過しており、SADBE（squaric acid dibutylester：3, 4-dibutoxy-3-cyclobutene-1, 2-dione）による施術が DPCP（diphenylcyclopropenone）のそれよりも有効であった^{81～83)}。また、小児重症 AA 患者を対象としたシステマティックレ

ビューでは、有効率は53.8%、再発率は57%であった⁸⁴⁾。

局所免疫療法の発毛促進効果を評価するランダム化比較試験は実施されていない。一方で7件の症例集積研究と2件の症例対照研究より、SADBEないしDPCPを塗布した部位は、塗布しない部位と比較して脱毛範囲が縮小することを示唆する信頼性の高い根拠が見いだされている⁸⁵⁻⁹³⁾。

以上のことから、局所免疫療法は特にS2以上の多発型、全頭型、汎発型の症例に、年齢を問わず行ってもよい。一方で、甲状腺疾患を伴う症例や汎発型の症例では反応性が落ちる可能性があり⁹⁴⁾、また有害事象として、接触皮膚炎症候群、局所のリンパ節腫脹、頭痛、倦怠感、蕁麻疹などを併発することがあるため注意が必要である⁹⁵⁻⁹⁷⁾。また、感作部に色素沈着、色素脱失、偽リンパ腫などを起こすことがあるため⁹⁸⁾、四肢など露出部での感作は避け、毛髪やウィッグなどで被覆可能な頭部での感作が望ましい。更に、アトピー性皮膚炎の合併例ではその皮膚症状が悪化する可能性があるため注意を要する。これらを踏まえ、治療開始にあたっては副作用などについて事前に患者への十分な説明と書面による同意が必要である。

局所免疫療法試薬の調整

SADBE、DPCP、アセトンはいずれも揮発性、引火性があり、アセトンは消防法で第4類危険物に指定されていることから、防爆冷蔵庫に保管することが推奨される⁹⁹⁾。SADBEは加水分解するため湿度の高い環境を避けて保管し、DPCPは遮光瓶にて保管する必要がある。調整はドラフトチャンバー内で行い、SADBE、DPCPをアセトンで希釈し、2, 1, 1×10^{-1} , 1×10^{-2} , 1×10^{-3} , 1×10^{-4} , 1×10^{-5} , 1×10^{-6} %溶液を作製し、遮光瓶に入れ、低温で保存する。加水分解の影響を考慮し、SADBE溶液は6カ月おき¹⁰⁰⁾、DPCP溶液は1年おきに新しく作り替えることが望ましい。試薬調整時、試薬外用時には施行者も感作される可能性があるため、マスクと手袋を着用する。調整は医師や薬剤師など専門的知識を持った者が行うほうがよい。

局所免疫療法の実際

1. 手技：まず脱毛部（頭部）に1~2% SADBEあるいはDPCPを外用して感作させる。数日~10日に感作部位に紅斑や痒痒が出現する。感作の2~3週間後、脱毛部に低濃度のSADBEやDPCPを綿棒や筆で1~2週間に1度外用する。洗髪は外用の10~12時間後に行う。初回濃度は 1×10^{-4} %程度から開始し、外来ごとに

軽度の痒痒が数日続く程度に濃度を調整していく。原則としてステロイド外用との併用は行わない。発毛が認められてからも3~4週に1度、外用を継続するとよい。重度の接触皮膚炎、自家感作性皮膚炎、蕁麻疹、リンパ節腫脹等が生じた場合は局所免疫療法を中止し、抗ヒスタミン薬の内服やステロイド軟膏の外用を行う。

2. 実施承認手続き：局所免疫療法は国内外で長く実施されてきた治療法だが、手技が保険収載されておらず、またSADBE、DPCP、アセトンは医薬品として定義されていないという問題がある。その問題を解決する方策の一つとして、大学病院などの特定機能病院においては局所免疫療法を「高難度新規医療技術等」として承認する手続きを経て、自由診療での料金設定を行うことも可能である。具体的な手順および内容の概要としては、①高難度新規医療技術等評価部の設置と申請。②SADBE、DPCP、アセトンを「未承認新規医薬品等」として使用申請。③価格設定となり、その詳細は2021年日本皮膚科学会雑誌に掲載された論文を参照されたい¹⁰¹⁾。

文献

- 80) Lee S, Kim BJ, Lee YB, Lee WS: Hair regrowth outcomes of contact immunotherapy for patients with alopecia areata: a systematic review and meta-analysis, *JAMA Dermatol*, 2018; 154: 1145-1151.
- 81) Rokhsar CK, Shupack JL, Vafai JJ, Washenik K: Efficacy of topical sensitizers in the treatment of alopecia areata, *J Am Acad Dermatol*, 1998; 39: 751-761.
- 82) Wiseman MC, Shapiro J, MacDonald N, Lui H: Predictive model for immunotherapy of alopecia areata with diphenycprone, *Arch Dermatol*, 2001; 137: 1063-1068.
- 83) Barton VR, Toussi A, Awasthi S, Kiuru M: Treatment of pediatric alopecia areata: A systematic review, *J Am Acad Dermatol*, 2022; 86: 1318-1334.
- 84) Behrangi E, Roohaninasab M, Sadeghzadeh-Bazargan A, et al: A systematic review on the treatment of pediatric severe alopecia areata by topical immunotherapy or Anthralin (contact sensitization) or low-level light/laser therapy (LLLT): focus on efficacy, safety, treatment duration, recurrence, and follow-up based on clinical studies, *J Cosmet Dermatol*, 2022; 21: 2727-2741.
- 85) Happle R, Kalveram KJ, Büchner U, Echternacht-Happle K, Göggelmann W, Summer KH: Contact allergy as a therapeutic tool for alopecia areata: Application of squaric acid dibutylester, *Dermatologica*, 1980; 161: 289-297.
- 86) Happle R, Hausen B, Wiesner-Menzel L: Diphenycprone in the treatment of alopecia areata, *Acta Derm Venerol*, 1983; 63: 49-52.

- 87) Valsecchi R, Cainelli T, Tornaghi A, et al: Squaric acid dibutylester treatment of alopecia areata, Clin Exp Dermatol, 1985; 10: 233-238.
- 88) Dall'oglio F, Nasca MR, Musumeci ML, et al: Topical immunomodulator therapy with squaric acid dibutylester (SADBE) is effective treatment for severe alopecia areata (AA): Results of an openlabel, paired-comparison, clinical trial, J Dermatolog Treat, 2005; 16: 10-14.
- 89) van der Steen PH, van Baar HM, Happle R, Boezeman JB, Perret CM: Prognostic factors in the treatment of alopecia areata with diphenylcyclopropenone, J Am Acad Dermatol, 1991; 24: 227-230.
- 90) van der Steen PH, Boezeman JB, Happle R: Topical immunotherapy for alopecia areata: reevaluation of 139 cases after additional follow-up period of 19 months, Dermatology, 1992; 184: 198-201.
- 91) Tosti A, De Padova MP, Minghetti G, Veronesi S: Therapies versus placebo in the treatment of patchy alopecia areata, J Am Acad Dermatol, 1986; 15: 209-210.
- 92) Micali G, Cicero RL, Nasca MR, Sapuppo A: Treatment of alopecia areata with squaric acid dibutylester, Int J Dermatol, 1996; 35: 52-56.
- 93) Ro BI: Alopecia areata in Korea, J Dermatol, 1995; 22: 858-864.
- 94) Chiang K, Atanaskova Mesinkovska N, Amoretti A, Piliang MP, Kyei A, Bergfeld WF: Clinical efficacy of diphenylcyclopropenone in alopecia areata: retrospective data analysis of 50 patients, J Am Acad Dermatol, 2014; 71: 595-597.
- 95) Ohlmeier MC, Traupe H, Luger TA, Bohm M: Topical immunotherapy with diphenylcyclopropenone of patients with alopecia areata—a large retrospective study on 142 patients with a self-controlled design, J Eur Acad Dermatol Venereol, 2012; 26: 503-507.
- 96) Salsberg JM, Donovan J: The safety and efficacy of diphenylcyclopropenone for the treatment of alopecia areata in children, Arch Dermatol, 2012; 148: 1084-1085.
- 97) El Khoury J, Abd-el-Baki J, Succariah F, Abbas O, Kibbi AG, Kurban M: Topical immunomodulation with diphenylcyclopropenone for alopecia areata: the Lebanese experience, Int J Dermatol, 2013; 52: 1551-1556.
- 98) Adachi T, Ouchi T, Ebihara T, Ohyama M: Hapten-induced lymphadenitis benigna cutis secondary to squaric acid dibutylester sensitization for alopecia areata, J Dermatol, 2014; 41: 182-183.
- 99) 消防法 第三章 危険物 第十条, 法律第 67 号, 2018 年 6 月 27 日
- 100) Wilkerson MG, Henkin J, Wilkin JK, Smith RG: Squaric acid and esters: analysis for contaminants and stability in solvents, J Am Acad Dermatol, 1985; 13: 229-234.
- 101) 大日輝記：高難度新規医療技術等提供基準を利用した円形脱毛症に対する局所免疫療法の特定機能病院における承認手続の紹介, 日皮会誌, 2021; 131: 1709-1712.

CQ3 ステロイド外用療法は有用か

推奨度	エビデンスレベル	推奨文
1	B	単発型から融合傾向のない多発型の AA に対しては, 1 日 1~2 回の strong, very strong, strongest クラスのステロイド外用療法を行うよう勧める。

解説

境界明瞭な脱毛斑を有する患者 54 例において, 0.025% desoximetason クリームと基剤の単純塗布 (1 日 2 回, 12 週間) のランダム化比較試験を行い, 25% 以上の毛髪再生は薬剤塗布群が有意に優れるが, 毛髪の完全回復は両群間に有意差はなかったという信頼度の高い報告がある¹⁰²⁾。また, 全頭型や汎発型患者 28 例で行われた 0.05% clobetasol propionate 軟膏, クリーム ODT (occlusive dressing technique) の左右塗り分け試験では, 12~24 週後に 8 例 (29%) で clobetasol propionate 外用側に毛髪の回復がみられた。しかし, 8 例中 3 例は試験中に再燃がみられた¹⁰³⁾。34 例の患者に対する clobetasol propionate フォーム型外用薬のランダム化比較試験においても, 24 週時点では有意な脱毛面積の減少がみられ, 24% の患者で脱毛面積が 10% 未満に改善している¹⁰⁴⁾。国内施設においても多発型, 全頭型, 汎発型患者 28 例における 0.05% クロベタゾールプロピオン酸エステル軟膏の左右塗り分け試験におい

て 16 例 (57%) に脱毛部位の 50% 以上の発毛がみられた。特に発症 2 年以内の症例では 100% の有効率を示し, 発症 5 年未満の患者における再発率は低かった¹⁰⁵⁾。また, 多発型や汎発型患者 41 例での, 0.05% クロベタゾールプロピオン酸エステル軟膏 ODT を最低 12 カ月以上行った試験では多発型で 80%, 汎発型で 80.8% に有効であった。しかし, 12 例は試験中に再発している¹⁰⁶⁾。

また, 中等症までの 61 名の患者に対し, 基剤を変え betamethasone valerate のフォームとローションの外用を行ったランダム化比較試験では, フォーム群で 20 週時点において 19 例 (61%) の患者で 75% 以上の改善率があり, ローション群 (27%) よりも有効であった¹⁰⁷⁾。

ステロイド外用は, 2012 年の英国のガイドライン⁴¹⁾では軽症から中等症の患者に発毛効果があるとされている。また, 2020 年に報告された世界の 50 名の AA 専門家によるコンセンサススタディでは, ステロイド

外用はほぼすべての年齢、重症度において、ファーストラインとされており、特に12歳までの小児には重症度を問わず推奨されている¹⁰⁸⁾。よって推奨度を1とした。すなわち、単発型から脱毛斑に融合傾向のない多発型のAAに対しては、1日1~2回のstrong, very strong, strongestクラスのステロイド外用療法を行うよう勧める。

ステロイド外用療法の実際

脱毛部や今後脱毛を生じる可能性のある脱毛斑周辺部、痒痒や違和感など脱毛前駆症状を訴える部位に適用量を外用する。1回の外用使用量はfinger tip unit (FTU)を参考に脱毛斑の面積に従って決定する。軟膏やクリームの場合、示指の先端からDIP関節までの長さに相当する外用剤の量が1 FTUとなり、ローションでは1円玉大の量が1 FTUとなる。この1 FTUで手掌2枚分の面積に塗布するので、脱毛斑の範囲、面積により、1回の塗布量が決定される。難治性の場合にはラップなどを用いた密封療法を行うことも出来る。就寝前にFTUを参考に外用し、ラップで頭を包み密着させる。副作用としては、ざ瘡や毛包炎に注意が必要であり、特に密封療法では過量に外用することがないように導入時に外用指導を行うと良い。長期使用により皮膚の萎縮、血管拡張、陥凹をきたすため漫然と長期に実施すべきではない。

文献

102) Charuwichitratana S, Wattanakrai P, Tanrattanakorn S: Randomized double-blind placebo-controlled trial in the treatment of alopecia areata with 0.25% desoximetasone cream, Arch Dermatol, 2000; 136: 1276-1277.

103) Tosti A, Piraccini BM, Pazzaglia M, Vincenzi C: Clobetasol propionate 0.05% under occlusion in the treatment of alopecia totalis/universalis, J Am Acad Dermatol, 2003; 49: 96-98.

104) Tosti A, Iorizzo M, Botta GL, Milani M: Efficacy and safety of a new clobetasol propionate 0.05% foam in alopecia areata: a randomized, double-blind placebo-controlled trial, J Eur Acad Dermatol Venereol, 2006; 20: 1243-1247.

105) 高 奈緒, 綾部原子, 岩田潤一ほか: 難治性円形脱毛症に対するクロベタゾールプロピオン酸エステル軟膏0.05%密封療法の有効性の検討, 皮膚臨床, 2020; 62: 306-310.

106) 綾部原子, 高 奈緒, 岩田潤一, 向所純子, 相原道子, 山口由衣: 円形脱毛症に対するクロベタゾールプロピオン酸エステル密封療法の有効性と患者背景, 皮膚病診療, 2021; 43: 889-893.

107) Mancuso G, Balducci A, Casadio C, et al: Efficacy of betamethasone valerate foam formulation in comparison with betamethasone dipropionate lotion in the treatment of mild-to-moderate alopecia areata: a multicenter, prospective, randomized, controlled, investigator-blinded trial, Int J Dermatol, 2003; 42: 572-575.

108) Meah N, Wall D, York K, et al: The Alopecia Areata Consensus of Experts (ACE) study: Results of an international expert opinion on treatments for alopecia areata, J Am Acad Dermatol, 2021; 84: 1594-1601.

CQ4 ステロイドの内服療法は有用か

推奨度	エビデンスレベル	推奨文
2	B	発症初期の急速に進行しているS2以上の成人症例に行ってもよい。自然治癒傾向のある急速進行型の症例を除外する。休薬後の再発率が高いことより、ステロイドの外用・注射などの他標準的治療に抵抗する症例に限り検討する。

解説

ステロイドの内服療法に関しては、重症型症例に対する5件の非ランダム化比較試験結果より、酢酸コルチゾン¹⁰⁹⁾やプレドニゾロン^{110~112)}、デキサメサゾン¹¹³⁾が脱毛範囲を縮小し、発毛が促進することが報告されている。罹患期間平均6年8カ月の、汎発型10例、全頭型4例、単発型ないし多発型7例の患者に初期量100もしくは150 mg/日の酢酸コルチゾンを4週間以上投与、漸減したところ、3~6週後に汎発型の73%, 全頭型の75%, 斑状型の71%で毛髪の回復があった¹⁰⁹⁾。また、罹患期間平均13.1年の汎発型10例、罹患期間平均3.9年の全頭型4例、罹患期間平均3.4年の斑状型14

例の患者に、プレドニゾロン40~60 mg/日を1カ月間投与後、速やかに減量したところ、全例に3~6週後に発毛をみた¹¹⁰⁾。また、罹患期間平均6.7年の32例にプレドニゾロン40 mg/日を1週間投与後6週間かけて漸減したところ、47%で25%以上の毛髪が回復し、16%で50~74%の毛髪が回復、25%で75%以上の毛髪が回復した¹¹¹⁾。また、斑状型5例、全頭型4例、汎発型9例に初期量プレドニゾロン5 mg/m²/日の隔日投与を8~42カ月投与したところ全例で発毛した。治療終了後2~30カ月間経過を観察したところ、再発がなかったのは斑状型では40%, 全頭型および汎発型では23.1%であった¹¹²⁾。デキサメサゾン(0.5 mg/日)も脱

毛範囲を縮小し、発毛を促進した¹¹³⁾。

一方、経口ステロイドパルス療法の発毛効果に関しては、ランダム化比較試験2件、非ランダム化比較試験1件、本邦のオープン試験1件、症例蓄積研究1件が報告されている。小児例の経口ステロイドパルス療法の発毛効果に関しては、ランダム化比較試験1件、症例蓄積研究1件、オープン試験1件の報告がある。ランダム化比較試験では平均罹患期間約3年、脱毛範囲が頭部の40%以上もしくは脱毛巣が10個以上の多発型20例にプレドニゾロン200 mg/日およびランダム化の上、16例にプラセボを、各々週1回3カ月間投与し、3カ月間経過を観察したところ、プラセボ群では回復がみられなかったのに対し、投与群では40%で面積31%以上の毛髪が回復した。うち2例は再発した¹¹⁴⁾。非ランダム化比較試験では、1群は15 mg/体重kgのメチルプレドニゾロン内服の3日間連日投与を2週おき24週間、2群はメチルプレドニゾロン内服の2日間連日投与を3週おき、3群はメチルプレドニゾロン内服を3日間連日投与を3週おきに行った。3群間での有効性は同程度であり、28.6%の症例で75%以上の発毛があったが、再発率が38%と高かった¹¹⁵⁾。本邦のオープン試験では、局所免疫療法、プレドニゾロン内服療法、メチルプレドニゾロン点滴静注によるパルス療法などの治療が無効な汎発型8例にデキサメサゾン5 mg/日を3～8カ月、週2日投与したところ、3～6カ月後に3例で毛髪が完全に回復したものの、うち2例は投与終了後3カ月で再発した¹¹⁶⁾。

以上のように、ステロイド内服療法ないし経口ステロイドパルス療法はS2以上の重症例で脱毛が急速に

進行している症例に、短期的には有効であるが、再発例が多く、長期的な予後の改善や再発例への有効性のエビデンスはないことを説明の上で、使用期間を限定して行っても良い。肥満・満月様顔貌、緑内障、糖尿病、月経不順、消化器症状、ざ瘡、骨粗鬆症などの副作用の発現に留意する。なお小児への施行については再発例が多く、安全性も確立しておらず、長期に及ぶ副作用の発現も危惧されることから行わない方がよい。

文 献

109) Dillaha CJ, Rothman S: Therapeutic experiments in alopecia areata with orally administered cortisone, J Am Med Assoc, 1952; 150: 546-550.
110) Kern F, Hoffman WH, Hambrick GW Jr, Blizzard RM: Alopecia areata. Immunologic studies and treatment with prednisone, Arch Dermatol, 1973; 107: 407-412.
111) Olsen EA, Carson SC, Turney EA: Systemic steroids with or without 2% topical minoxidil in the treatment of alopecia areata, Arch Dermatol, 1992; 128: 1467-1473.
112) Winter RJ, Kern F, Blizzard RM: Prednisone therapy for alopecia areata. A follow-up report, Arch Dermatol, 1976; 112: 1549-1552.
113) Kurosawa M, Nakagawa S, Mizuashi M, et al: A comparison of the efficacy, relapse rate and side effects among three modalities of systemic corticosteroid therapy for alopecia areata, Dermatology, 2006; 212: 361-365.
114) Kar BR, Handa S, Dogra S, Kumar B: Placebo-controlled oral pulse prednisolone therapy in alopecia areata, J Am Acad Dermatol, 2005; 52: 287-290.
115) Bin Saif GA, Al-Khawajah MM, Al-Otaibi HM, et al: Efficacy and safety of oral mega pulse methylprednisolone for severe therapy resistant Alopecia areata, Saudi Med J, 2012; 33: 284-291.
116) 森 理, 橋本 隆: 難治性円形脱毛症に対する経口デキサメサゾンパルス療法, 皮膚臨床, 2003; 45: 677-680.

CQ5 静脈注射によるステロイドパルス療法は有用か

推奨度	エビデンスレベル	推奨文
2	B	急速に進行しているS2以上の発症初期の症例に行ってもよい。実施前に再発の可能性や、副作用の十分な説明が必要である。自然治癒する可能性の高い症例の除外に努める。小児には行わない方がよい。

解説

点滴静注ステロイドパルス療法の発毛促進効果を評価するランダム化比較試験は実施されていない。過去に6件の非ランダム化比較試験があり、最近では、症例蓄積研究5件が報告されている¹¹⁷⁻¹²¹⁾。多発型、全頭型ないし汎発型139例にメチルプレドニゾロン500 mg/日を3日連続で点滴投与し、6～70カ月間経過を観察したところ、脱毛発症6カ月以内に脱毛面積が頭皮の50%以下であれば、88%で75%以上の毛髪が回

復した¹²²⁾。しかし、治療開始時に頭皮の脱毛面積が100%の症例では、発症後6カ月以内であっても、75%以上の毛髪の回復は21.4%にとどまった。全体では、発症6カ月以内であれば、59.4%で75%以上の毛髪が回復したのに対し、発症6カ月を超えた症例では15.8%であった。75%以上の毛髪が回復した16.7%で再発した。発症1年以内、脱毛面積30%以上の9例にメチルプレドニゾロン500 mg/日を3日連続で点滴投与したところ、治療6カ月後に66.7%で80%以上の毛

髪が回復した¹²³⁾。他の報告では、発症1年以内、脱毛面積30%以上の45例にメチルプレドニゾロン500mg/日を3日連続で点滴投与したところ、12カ月後に多発型60%、蛇行型0%、全頭型および汎発型33.3%において、脱毛面積の50%以上の毛髪が回復した¹²⁴⁾。また、発症1年以内、脱毛面積30%以上の66例にメチルプレドニゾロン500mg/日を3日連続で点滴投与したところ、治療6カ月後に多発型63.8%、蛇行型0%、全頭型12.5%、汎発型50%において、脱毛面積の80%以上の毛髪が回復した¹²⁵⁾。さらには脱毛面積30%以上で脱毛が進行中の30例のAAに、メチルプレドニゾロン8mg/kg/日の3日連続点滴投与を3クール施行したところ、多発型の66.7%で50%以上の毛髪が回復したものの、蛇行型、全頭型、汎発型では50%以上の毛髪が回復した症例は無かった¹²⁶⁾。罹患期間1~12カ月の脱毛面積30%以上の多発型10例、蛇行型4例、全頭型7例、汎発型6例に対しメチルプレドニゾロン500mgから1g/日(10~20mg/kg)の3日間点滴投与を1カ月おきに1~3回施行したところ、6カ月後では33%で50%以上の毛髪の回復がみられた¹²⁷⁾。また、最近の報告でも、メチルプレドニゾロン500mg/日の3日間投与によって、脱毛範囲が少なく、再発や有病期間の短い症例、最後の発症から半年以内の症例、末梢血中好酸球数 $\leq 250/\mu\text{L}$ の症例、女性症例に有効例が多いことが示されている^{117~120)}。しかし、急速かつ広汎性に脱毛している症例において、初診時に頭部の皮膚の痛みや痒みが無く、頭部以外の脱毛が無く、ヘアブルテストで棍毛(休止期毛)が抜去され、トリコスコピーにてshort vellus hairsや空の毛孔像が多く認められる場合、治療介入せずとも自然治癒する可能性があり(self-healing acute diffuse and total alopecia)、治療前に十分な検討が必要と考えられる¹²¹⁾。

以上のように、点滴静注ステロイドパルス療法は発症初期の急速進行中のS2以上の症例において有効例の報告があるが、再発例が多く、長期的な予後の改善や再発例への有効性は低い可能性を説明した上で行ってもよい。また、広く知られる副腎皮質ステロイドの副作用である肥満・満月様顔貌、緑内障、糖尿病、月経不順、消化器症状、ざ瘡、骨粗鬆症だけでなく、不眠、頭痛、筋痛、血栓症などの発現に留意する。なお小児への施行については、ステロイド内服療法と同様に、再発例が多く、安全性も確立しておらず、長期に及ぶ副作用の発現も危惧されることから行わない方がよい。

文献

- 117) Fujii H, Endo Y, Dainichi T, et al: Predictive factors of response to pulse methylprednisolone therapy in patients with alopecia areata: A follow-up study of 105 Japanese patients, *J Dermatol*, 2019; 46: 522-525.
- 118) Wada-Irimada M, Mizuashi M, Takahashi T, et al: A retrospective study evaluating the outcomes of high-dose methylprednisolone pulse therapy for 483 patients with moderate-to-severe alopecia areata, *Br J Dermatol*, 2021; 185: 1267-1269.
- 119) Sato Y, Kinoshita-Ise M, Fukuyama M, et al: Development of a scoring system to predict outcomes of i.v. corticosteroid pulse therapy in rapidly progressive alopecia areata adopting digital image analysis of hair recovery, *J Dermatol*, 2021; 48: 301-309.
- 120) Kokubu H, Kato T, Fujimoto S, et al: Sex Differences in Alopecia Areata Treated with Steroid Pulse Therapy: A Retrospective Study and Review of Literature, *Indian J Dermatol*, 2022; 67: 543-546.
- 121) Fukuyama M, Kinoshita-Ise M, Sato Y, et al: Elucidation of demographic, clinical and trichoscopic features for early diagnosis of self-healing acute diffuse and total alopecia, *J Dermatol*, 2020; 47: 583-591.
- 122) Nakajima T, Inui S, Itami S: Pulse corticosteroid therapy for alopecia areata: study of 139 patients, *Dermatology*, 2007; 215: 320-324.
- 123) Perriard-Wolfensberger J, Pasche-Koo F, Mainetti C, Labarthe MP, Salomon D, Saurat JH: Pulse of methylprednisolone in alopecia areata, *Dermatology*, 1993; 187: 282-285.
- 124) Friedli A, Labarthe MP, Engelhardt E, Feldmann R, Salomon D, Saurat JH: Pulse methylprednisolone therapy for severe alopecia areata: an open prospective study of 45 patients, *J Am Acad Dermatol*, 1998; 39: 597-602.
- 125) Assouly P, Reygagne P, Jouanique C, et al: Intravenous pulse methylprednisolone therapy for severe alopecia areata: an open study of 66 patients, *Ann Dermatol Venereol*, 2003; 130: 326-330.
- 126) Seiter S, Ugurel S, Tilgen W, Reinhold U: High-dose pulse corticosteroid therapy in the treatment of severe alopecia areata, *Dermatology*, 2001; 202: 230-234.
- 127) Staumont-Sallé D, Vonarx M, Lengrand F, Segard M, Delaporte E: Pulse corticosteroid therapy for alopecia areata: long-term outcome after 10 years, *Dermatology*, 2012; 225: 81-87.

CQ6 経口 JAK 阻害剤または JAK3/TEC ファミリーキナーゼ選択的阻害剤は脱毛部位が広範囲に及ぶ難治の AA に有用か

推奨度	エビデンスレベル	推奨文
1	A	以下の3つの条件 ^{注)} をすべて満たす場合に限り勧める。 ^{注)} (1) AA の診断および治療に熟練した医師が在籍し、かつ JAK 阻害薬等を用いた治療環境が整った施設であること。 (2) 添付文書に明記された適応をすべて満たした症例であり、治療上の有益性が危険性を上回ると判断されること。 (3) 治療の開始、継続、中止について、治療的意思決定 (TDM: therapeutic decision making) ¹²⁸⁾ を患者自身と繰り返し共有できる状況を維持できること。

解説

経口 JAK 阻害薬等について、AA の患者を対象としたランダム化比較試験が、これまでに複数の薬剤で終了、または進行中である。本邦では、バリシチニブ（オルミエント[®]；日本イーライリリー）錠 2 mg/4mg、リトレシチニブ（リットフーロ[®]；ファイザー）カプセル 50 mg の 2 剤において、重症かつ難治性の AA に対する治療が承認されており保険適用がある。

バリシチニブは JAK1/2 選択的阻害薬である。本邦では、関節リウマチ、アトピー性皮膚炎、多関節に活動を有する若年性特発性関節炎、SARS-CoV-2 による肺炎にも保険適用がある。全頭型および汎発型を含む AA を有する患者を対象とした 2 つの国際多施設ランダム化比較試験（654 例を対象とした BRAVE-AA1 試験：NCT03570749、および 546 例を対象とした BRAVE-AA2 試験：NCT03899259）で有効性が示されている⁵²⁾。いずれも 18 歳以上、男性 60 歳以下、女性 70 歳以下、脱毛範囲が頭部全体の 50% 以上で過去 6 カ月間に発毛がみられない症例を対象としている。このうち日本人を含む BRAVE-AA2 試験では、36 週内服後の SALT スコア 20 以下（脱毛範囲が頭部全体の 20% 以下）達成率は、4 mg 投与群で 35.9%（プラセボ群との差 32.6%，95% 信頼区間 25.6～39.6）、2 mg 投与群で 19.4%（プラセボ群との差 16.1%，95% 信頼区間 9.1～23.2）で、いずれもプラセボ群（3.3%）との比較で有意な発毛を認めた。

リトレシチニブは JAK3/TEC (tyrosine kinase expressed in hepatocellular carcinoma) ファミリーキナーゼ選択的阻害薬である。全頭型および汎発型を含む AA を有する患者を対象とした国際多施設ランダム化比較試験（ALLEGRO 試験：NCT03732807）で有効性が示されている⁵³⁾。12 歳以上、脱毛範囲が頭部全体の 50% 以上の症例 718 例が、1 日 200 mg 4 週間の導入時用量設定のあるなしを含む計 7 つの投与群に振り分けられた。このうち、1 日 50 mg 投与群、および 1 日 30 mg 投与群の 24 週内服後の SALT スコア 20 以

下達成率は、それぞれ 23.39%（プラセボ群との差 21.9%，95% 信頼区間 14.7～30.2）、14.29%（プラセボ群との差 12.8%，95% 信頼区間 6.7～20.4）で、いずれもプラセボ群（1.54%，0.00～3.65）との比較で有意な発毛を認めた。

このように質の高いエビデンスが提供されている一方で、専門家による意見¹²⁹⁾や総説¹³⁰⁾、システマティックレビュー¹³¹⁾は、AA ならびに経口 JAK 阻害薬等を用いた治療の特徴として、以下の注意点を指摘している。

- (1) 本症は精神や気分へ深刻な影響を与えることがあるが、原則的には生命予後に影響を与えないこと
- (2) 高価な治療で、しかも効果判定に半年程度の内服期間を要すること
- (3) 免疫抑制等の有害事象を生じうること
- (4) 長期投与の安全性は定まっておらず、心血管イベントや生命予後に影響する可能性があり¹³²⁾、また悪性腫瘍の発生も報告されていること
- (5) 疾病を完治させる薬剤ではなく、治療中止で再発例がみられること

これらの指摘をふまえ、本症の治療に際しては、専門医による診断の確定と治療選択肢の提示、トラブルシューティングができること、効果とリスクを考慮し適応を慎重に検討すること、十分な患者説明を行うことが求められる。

具体的には、以下に述べる 3 つの条件をすべて満たすことが求められる。

第 1 に、乾癬の分子標的薬使用承認施設、または JAK 阻害薬等の使用に際して日本皮膚科学会が推奨する要件を満たし、使用に関する届出を行った施設において、診断が確定し、難治例と判断された場合に限り、治療を提供する。

第 2 に、添付文書に明記された適応をすべて満たす症例に限り治療対象とする。すなわち、①頭部全体の概ね 50% 以上に脱毛が認められ、過去 6 カ月程度毛髪に自然再生が認められないこと、②本剤の成分に対して過敏症の既往歴がないこと、③重篤な感染症や活動

性の結核がないことを、十分な問診および胸部 X 線検査に加え、インターフェロン- γ 遊離試験等で確認できること、④好中球減少、リンパ球減少、貧血がないこと、⑤妊娠または妊娠の可能性がないこと、⑥バリシチニブは薬事上の成人（15歳以上¹³³⁾。ただし、BRAVE-AA 試験では18歳未満を対象としていない）、リトレシチニブは12歳以上であること、⑦他の免疫抑制剤の投与がないこと、等である。さらに、⑧関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。高齢者では、バリシチニブ、リトレシチニブとも、効果および安全性の根拠となるエビデンスが十分ではない^{52, 134)}ことから、発がん年齢への投与に際しては適応を吟味するとともに悪性腫瘍の発生に注意を要する。

第3に、治療的意思決定（TDM：therapeutic decision making）¹²⁸⁾を患者自身と繰り返し共有できる状況に限る。適応があっても患者本人が困らなければ投与する必要はなく、患者自らの希望により治療は開始されるべきである。18歳未満の法的未成年の場合、本人と保護者の双方の意思を尊重し、食い違いがある状況で投与すべきではない。治療の開始、継続、中止等に際しては、予測される発毛の時期、回復の程度、奏効率、および安全性・リスクについて、臨床試験の結果を始めとする公知情報に基づき、患者背景・重症度に応じて、十分に説明したうえで、治療意思決定を繰り返し共有する。とくに、36週（バリシチニブ）ないし48週（リトレシチニブ）までに治療反応が得られない

場合は投与中止を考慮する。奏効後に減量または中止する場合の効果および安全性の十分な根拠となるエビデンスは無い。

文 献

128) Reyes-Hadsall S, Drake L, Han JJ et al: Shared Decision-Making, Therapeutic Choice, and Decisional Regret in Patients With Alopecia Areata, *JAMA Dermatol*, 2022; 158: 1187-1191.

129) Gilhar A, Keren A, Paus R: JAK inhibitors and alopecia areata, *Lancet*, 2019; 393: 318-319.

130) Chapman S, Gold LS, Lim HW: Janus kinase inhibitors in dermatology: Part II. A comprehensive review, *J Am Acad Dermatol*, 2022; 86: 414-422.

131) Gupta AK, Wang T, Polla Ravi S, Bamimore MA, Piguat V, Tosti A: Systematic review of newer agents for the management of alopecia areata in adults: Janus kinase inhibitors, biologics and phosphodiesterase-4 inhibitors, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2023; 37: 666-679.

132) Murphrey M, Waldman RA, Durso T, Grant-Kels JM: Special editorial: When prescribing Janus kinase inhibitors for dermatologic conditions, be mindful of the Food and Drug Administration's September 1, 2021, data safety communication, *J Am Acad Dermatol*, 2022; 86: 42-43.

133) 医療用医薬品の添付文書等の記載要領の留意事項について。各都道府県衛生主管部（局）長あて厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課長通知 薬生安発0608第1号。平成29年6月8日。

134) ファイザー株式会社。リットフーロ製品情報概要。2023年7月。

CQ7 抗ヒスタミン薬内服療法は有用か

推奨度	エビデンスレベル	推奨文
2	B	AAに保険適用はないが、アトピー性皮膚炎合併症例にアトピー素因の改善効果を期待して併用しても良い。

解説

AA患者に対する第2世代抗ヒスタミン薬（抗アレルギー薬）の発毛効果に関しては本邦からの報告が多く、カルプロニウム塩化物外用を併用し、単発・多発型の53例で行ったランダム化比較試験より、アゼラスチン投与群ではセファランチン投与群に比べて脱毛範囲が縮小することを示唆する根拠が見いだされている¹³⁵⁾。罹患期間の長いS2以上の重症例32例で行ったランダム化比較試験では、エバスチン投与群はジアゼパム投与群に比べて脱毛範囲が縮小することが示唆されている¹³⁶⁾。また、発症後3カ月以内で脱毛巣が3個までの152例に、光線療法などを一部の症例で併用しながらオキサトミドを投与した非ランダム化比較試験

では、内服前と比較して、脱毛や発毛の評価項目が有意に改善し、かつアトピー素因のある症例ではより早期に改善することが示唆されている¹³⁷⁾。また、アトピー素因を有し脱毛面積50%以上の重症例のうち34例には局所免疫療法のみ、33例には局所免疫療法とフェキソフェナジンの併用を行ったところ、併用群でより有意に改善がみられると報告されている¹³⁸⁾。海外のコホート研究では、S2以下のステロイド外用と液体窒素療法を併用したAA患者において、フェキソフェナジン180 mg/day（成人例）または30 mg/day（小児例）またはエバスチン10 mg/day（成人例のみ）による抗ヒスタミン薬内服併用群24例と抗ヒスタミン薬内服非併用群121例を比較したところ、併用群でより有意

に SALT スコア 60%以上改善の累積達成率が高かったと報告されている¹³⁹⁾。

以上のように、第2世代抗ヒスタミン薬の発毛効果に関しては弱い根拠がある。したがって、アトピー素因を持つ AA 患者に対してアトピー素因改善効果を期待して併用療法の一つとして行ってもよい。なお AA への保険適用はないため、アトピー性疾患の背景を明確に診断する必要がある。

文 献

135) 小川秀興, 植木理恵, 西山茂夫, 伊藤雅章, 西岡 清 : 円形脱毛症に対する抗アレルギー剤 (アゼラスチン) の

影響, 西日本皮膚科, 1995; 57: 1206-1211.
136) 義澤雄介, 川名誠司 : 円形脱毛症治療におけるエバスタチンの有用性, 日皮会誌, 2005; 115: 1473-1480.
137) 小川秀興, 今井龍介, 西山茂夫, 中嶋 弘, 池澤善郎, 徳田安章, 滝内石夫 : 円形脱毛症の病勢に及ぼす抗アレルギー剤の影響, 皮膚, 1994; 36: 60-68.
138) Inui S, Nakajima T, Toda N, Itami S: Fexofenadine hydrochloride enhances the efficacy of contact immunotherapy for extensive alopecia areata: Retrospective analysis of 121 cases, J Dermatol, 2009; 36: 323-327.
139) Lee YB, Lee WS: Efficacy of antihistamines in combination with topical corticosteroid and superficial cryotherapy for treatment of alopecia areata: A retrospective cohort study, J Am Acad Dermatol, 2021; 84: 1152-1154.

CQ8 セファランチン内服療法は有用か

推奨度	エビデンスレベル	推奨文
2	C	単発型および多発型の症例に併用療法の一つとして行ってもよい。

解説

セファランチンの発毛促進効果を評価するランダム化比較試験は実施されていない。1件の非ランダム化比較試験により、セファランチンとカルプロニウム塩化物外用液またはステロイド外用剤とを併用すると、外用剤単剤よりも有効性が高められたと報告されている^{140,141)}。またセファランチンを内服した場合とセファランチンおよびプレドニゾロン (5 mg/日) を内服した場合を比較した症例集積研究では、プレドニゾロンの有無にかかわらず、セファランチンの内服で脱毛範囲が縮小することを示唆する弱い根拠が見いだされている^{142,143)}。

しかしながら、セファランチンの有益性は、現段階では十分には実証されているとは言い難い。保険適用

があることや本邦における膨大な診療実績により安全性が担保されていることも考慮し、単発型および多発型の症例に併用療法の一つとして行ってもよいこととした。

文 献

140) 丹羽鞆負 : 円形脱毛症に対するセファランチンの効果について, 皮膚科紀要, 1969; 64: 47-52.
141) 齊藤典充, 新山史朗, 向野 哲ほか : 円形脱毛症に対するセファランチンと他剤の併用療法の有効性に関する検討, 日皮会誌, 2013; 123: 9-15.
142) 亀山富雄, 林田敬子, 下山時生, 山浦英明, 野中薫雄 : 円形脱毛症におけるセファランチンの使用成績, 新薬と臨牀, 1978; 27: 1113-1117.
143) 新田悠紀子 : 円形脱毛症及び尋常性白斑に対するセファランチンの使用経験について, 新薬と臨牀, 2001; 50: 1154-1160.

CQ9 グリチルリチン, グリシン, メチオニン配合錠の内服療法は有用か

推奨度	エビデンスレベル	推奨文
2	C	単発型および多発型の症例に併用療法の一つとして行ってもよい。

解説

グリチルリチン, グリシン, メチオニン配合錠の発毛促進効果を評価するランダム化比較試験は実施されておらず、症例集積研究のみである^{144~148)}。本剤の有益性は、現段階では十分に実証されているとは言い難い。しかし、保険適用があることや本邦における膨大な診療実績により安全性が担保されていることも考慮し、

単発型および多発型の症例に併用療法の一つとして行ってもよいこととした。

文 献

144) Kubo Y, Nogita T, Kimura I, Chiba M, Sakakibara K: Interventional Evaluation of Monoammonium Glycyrhizinate-Glycine/DL-Methionine Combination Tablets in

- Mild Alopecia Areata, J Clin Exp Dermatol, Res 2016; 7: 322.
- 145) 丸尾圭志, 萱島研一, 小野友道, 池田 勇: 円形脱毛症に対するグリチロン錠単独内服の有用性の検討, 臨床と研究, 2004; 81: 179-183.
- 146) 桜井美佐, 中山秀夫, 永島敬士ほか: 円形脱毛症に対す

るグリチロン®錠の有用性, 西日本皮膚科, 1993; 55: 785-790.

- 147) 白取 昭, 横田一郎, 大浦武彦: Glycyrrhizin 製剤に由る円形脱毛症の治療, 臨床皮膚泌尿器科, 1961; 15: 170-173.
- 148) 齋田泰彦: Glycyron 錠の臨床効果主に円形脱毛症, Minophagen Medical Review, 1960; 5: 140-141.

CQ10 カルプロニウム塩化物の外用療法は有用か

推奨度	エビデンスレベル	推奨文
2	C	併用療法の一つとして行ってもよい。

解説

カルプロニウム塩化物の外用療法について, 渉猟した限り最近 10 年間, 新たな臨床研究論文は存在しない。一方で, 1~2 カ月間の 5%カルプロニウム塩化物外用が, プラセボと比較して有意な発毛効果があることを示す 1960 年代の 1 件のランダム化比較試験¹⁴⁹⁾, カルプロニウム塩化物外用とセファランチンの併用はグリチルリチン内服との併用に比べ有意に脱毛範囲が縮小すると報告している 1 件の非ランダム化比較試験がある¹⁴¹⁾。また, カルプロニウム塩化物単独またはグリチルリチン, セファランチン, 局所免疫療法, ステロイド外用, 雪状炭酸圧抵法などを併用した 4 件の症例集積研究では, 外用前と比較して脱毛範囲が縮小することが示唆されているが¹⁵⁰⁻¹⁵³⁾, いずれもカルプロニウム塩化物の効果については弱い根拠が見いだせるのみである。本邦においてカルプロニウム塩化物外用液は AA が適応症として保険収載されている一方で, 全頭型や汎発型といった重症例において整容的に満足でき

る程度まで毛髪を回復させる根拠は見いだされていない。保険適用があることや本邦における膨大な診療実績により長期の安全性が担保されていることを考慮し, 単発型および多発型の軽症例に併用療法の一つとして行ってもよいこととした。

文 献

- 149) 藤波得二, 奥村優司: 5% MTB ローションの皮膚科領域における応用一統報一, 皮膚, 1968; 10: 76-90.
- 150) 山口武津雄: フロジン液の脱毛症に対する治験, 西日皮膚, 1970; 32: 471-474.
- 151) 岡 恒雄, 高宮 正: 円形脱毛症に対する Methyl N-trimethyl-γ aminobutyrate chloride (MTB) の治験, 薬物療法, 1970; 3: 79-83.
- 152) 籠浦正順, 日野孝之, 中村元一, 諸橋正昭: 当院皮膚科外来における円形脱毛症の治療について, 皮膚科紀要, 1995; 90: 205-209.
- 153) Morita K, Nakamura M, Nagamachi M, Kishi T, Miyachi Y: Seventeen cases of alopecia areata: combination of SADBE topical immunotherapy with other therapies, J Dermatol, 2002; 29: 661-664.

CQ11 ミノキシジル外用療法は有用か

推奨度	エビデンスレベル	推奨文
2	C	併用療法の一つとして行ってもよい。

解説

これまで 1 件のランダム化比較試験 (症例数 30, 観察期間 6 カ月¹⁵⁴⁾) により, 1%ミノキシジル配合外用剤がプラセボに比べ脱毛範囲を縮小させること, また 3 件のランダム化比較試験 (症例数 30, 観察期間 1 年¹⁵⁵⁾, 症例数 30, 観察期間 64 週¹⁵⁶⁾, 症例数 31, 観察期間 15 カ月¹⁵⁷⁾) により, 3%ミノキシジル配合外用剤がプラセボに比べ, AA において脱毛範囲を縮小させることを示唆する弱い根拠が, また, 1 件のランダム化比較試験 (症例数 66, 観察期間 1 年¹⁵⁸⁾) では, 5%ミノキシジル配合外用剤が, 1%ミノキシジル配合外用剤に比べ

脱毛範囲をより縮小させることを示唆する弱い根拠が見いだされている。しかし, 1, 3, 5%ミノキシジル配合外用剤いずれも整容的に十分な効果は得られなかった¹⁵⁴⁻¹⁵⁸⁾。また 3%ミノキシジル配合外用剤は広範囲に脱毛している場合には無効である¹⁵⁶⁾といった報告がある一方, 5%ミノキシジル配合外用剤では脱毛面積が S4~5 の場合も有効性が弱い根拠で示されている¹⁵⁸⁾。

以上のように, ミノキシジル配合外用剤の有効性は現段階では十分に実証されていない。また, 本薬剤は第一類医薬品であり, AA は適用外である。しかし海外における診療実績も考慮し, 併用療法の一つとして

行ってもよいこととする。国内で購入可能な女性用ミノキシジル配合外用剤は1%のみであることに留意する。

文 献

154) Fenton DA: Topical minoxidil in the treatment of alopecia areata. Br Med J (Clin Res Ed) 1983; 287: 1015-1017.
155) Price VH: Double-blind, placebo-controlled evaluation of topical minoxidil in extensive alopecia areata, J Am

Acad Dermatol, 1987; 16: 730-736.
156) Price VH: Topical minoxidil (3%) in extensive alopecia areata, including long-term efficacy, J Am Acad Dermatol, 1987; 16: 737-744.
157) Ranchoff RE, Bergfeld WF, Steck WD: Extensive alopecia areata. Results of treatment with 3% topical minoxidil, Cleveland Clin J Med, 1989; 56: 149-154.
158) Fiedler-Weiss VC: Topical minoxidil solution (1% and 5%) in the treatment of alopecia areata, J Am Acad Dermatol, 1987; 16: 745-748.

CQ12 ミノキシジル内服療法は有用か

推奨度	エビデンスレベル	推奨文
3	C	十分なエビデンスがなく、副作用の出現が懸念され、さらに未承認薬であることから推奨しない。

解説

AAに対するミノキシジル内服療法の効果を検討したシステマティック・レビューやメタアナリシス、ランダム化比較試験、非ランダム化比較試験の報告はない。AA患者65名にミノキシジル5mgを1日2回投与し、平均53週間観察した研究では、52名(80%)で脱毛斑に硬毛が認められた。さらに12名(18%)はウィッグが不要な程度まで毛髪が回復した。副作用としてナトリウムと体液の貯留、頭痛、うつ症状、無気力、動悸、頻脈、顔面の多毛などが出現した¹⁵⁹⁾。またSALTスコアが60以上である重症のAAに対する、JAK阻害薬トファシチニブとミノキシジルの併用効果を後方視的に12例検討した報告がある。投与量はトファシチニブ5~10mg/日、ミノキシジルは男性が5mg/日、女性が2.5mg/日であった。7例は9カ月間のミノキシジルの内服で、SALTスコアが20以下となった。副作用として、6名に顔面の多毛、2名に痤瘡が出現した¹⁶⁰⁾。症例報告ではあるが、トファシチニブとミノキシジルの併用で汎発型脱毛症が改善したという報告もある¹⁶¹⁾。

寛解が得られたAAに対するミノキシジルの毛髪の維持効果を後方視的に検討した報告がある。ステロイドの局注、全身投与、シクロスポリンの内服など(JAK阻害薬で寛解した患者は含まれていない。)によってSALTが0となった患者に、AAの治療を中止後、ミノキシジル(0.15~2.5mg/日)を投与し、脱毛斑が再燃するかどうかを検討した。観察期間は0.5年~10年であり、その間に脱毛が再発した症例は24例中4例であった。これまで報告されたAAの再発率から予想すると、上記の観察期間では13例程度の再発が見込まれるが、それに比べてミノキシジルが投与された症例の

再発率は低かった¹⁶²⁾。

AAに対するミノキシジル内服の治療効果は、十分な根拠があるとはいえず、ミノキシジル内服に伴い動悸、頻脈、浮腫、顔面の多毛などの副作用が出現する可能性がある。さらに、本邦ではミノキシジルは未承認の薬剤であり、AAの治療薬として推奨しない。

文 献

159) Fiedler-Weiss VC, Rumsfield J, Buys CM, West DP, Wendrow A: Evaluation of oral minoxidil in the treatment of alopecia areata, Arch Dermatol, 1987; 123: 1488-1490.
160) Wambier CG, Craiglow BG, King BA: Combination tofacitinib and oral minoxidil treatment for severe alopecia areata, J Am Acad Dermatol, 2021; 35: 1485-1492.
161) Dincer D, Tanacan E, Kose Ozkan C: Efficacy of systemic minoxidil and tofacitinib combination in treatment-resistant alopecia universalis, J Cosmet Dermatol, 2021; 20: 1807-1809.
162) Moussa A, Bokhari L, Sinclair RD: Systemic minoxidil as maintenance treatment in alopecia areata: a retrospective case series of 24 patients, Clin Exp Dermatol, 2022; 47: 753-755.

CQ13 冷却療法は有用か

推奨度	エビデンスレベル	推奨文
2	B	通常型（単発型または多発型）の症例に併用療法の1つとして行ってもよい。

解説

AA に対する冷却療法の効果を評価するランダム化比較試験は実施されていないが、これまでに9件の非ランダム化比較試験^{163~171}と5件の症例集積研究が実施されている^{172~176}。雪状炭酸または液体窒素を圧抵（圧抵式）、あるいは液体窒素をジェット噴射（スプレー式）すると、治療前と比較して脱毛範囲が縮小することを示唆する弱い根拠が見いだされている^{163~176}。また、汎発型の患者の眉毛部に対して行われた左右比較試験において、冷却療法実施側の方が未実施側よりも有意に発毛が認められたと報告されている¹⁶⁶。最適な冷却時間や頻度は確立されていない。

以上のように、冷却療法の発毛効果に関しては低い水準の根拠が複数存在するが、正確な作用機序が不明であることや、液体窒素が圧抵式とスプレー式のどちらがより有効かについて未確定であることも含め、冷却療法の有益性は現段階では十分に実証されていないといえる。また、本療法は保険適用外である。しかしながら、簡便で副作用も軽微な点も踏まえ、主に通常型（単発型または多発型）の症例に併用療法の1つとして行ってもよい。ただし、水疱形成や強い疼痛を生じない程度の強さでの実施が推奨される。なお、無効例では漫然と施行を継続しないように留意する。

文 献

163) Lei Y, Nie Y, Zhang JM, Liao DY, Li HY, Man MQ: Effect of superficial hypothermic cryotherapy with liquid nitrogen on alopecia areata, Arch Dermatol, 1991; 127: 1851-1852.

164) Faghihi G, Radan M: Jet cryotherapy vs clobetasol propionate lotion in alopecia areata, Skinmed, 2014; 12: 209-211.

165) Amirnia M, Mahmoudi SS, Karkon-Shayan F, et al: Comparative study of intralesional steroid injection and cryotherapy in alopecia areata, Niger Med J, 2015; 56: 249-252.

166) Choe SJ, Lee WS: Efficacy of superficial cryotherapy on the eyebrows of patients with alopecia universalis also treated with contact immunotherapy on the scalp: a prospective, split-face comparative study, Int J Dermatol, 2017; 56: 184-189.

167) Jun M, Lee WS: Therapeutic Effect of Superficial Cryotherapy on Alopecia Areata: A Prospective, Split-scalp

Study in Patients with Multiple Alopecia Patches, Ann Dermatol, 2017; 29: 722-727.

168) Abdel Motaleb AA, Sayed DS: Different freezing time of superficial liquid nitrogen cryotherapy in treatment of recalcitrant alopecia areata: Randomized clinical trial, Dermatol Ther, 2020; 33: e13640.

169) Nouh AH, Kadah AS, Said M: Comparative study of the use of fractional CO2 laser versus the use of liquid nitrogen cryotherapy in the treatment of alopecia areata in a sample of the Egyptian population, Dermatol Ther, 2022; 35: e15358.

170) El Sayed MH, Ibrahim NE, Afify AA: Superficial Cryotherapy versus Intralesional Corticosteroids Injection in Alopecia Areata: A Trichoscopic Comparative Study, Int J Trichology, 2022; 14: 8-13.

171) Sardana S, Goyal T, Kushwaha P, Jha P: A Prospective Study to Compare the Efficacy of Cryotherapy Versus Intralesional Steroid in Alopecia Areata, J Cutan Aesthet Surg, 2022; 15: 175-178.

172) 加藤吉策, 内山道夫, 清水順也, 佐藤良夫: 円形脱毛症の雪状炭酸圧抵療法—その臨床経過について—, 皮膚臨床, 1973; 15: 151-159.

173) 臼井恵太郎, 岡部直美, 花田順子, 矢尾板英夫: 円形脱毛症の雪状炭酸圧抵法—その発毛率の推移について—, 皮膚, 1990; 4: 592-595.

174) 大熊守也: 脱毛症に対する漢方内服, 液体窒素, PUVA併用療法, J Trad Med, 1995; 12: 438-439.

175) Zawar VP, Karad GM: Liquid Nitrogen Cryotherapy in Recalcitrant Alopecia Areata: A Study of 11 Patients, Int J Trichology, 2016; 8: 15-20.

176) Jun M, Lee NR, Lee WS: Efficacy and safety of superficial cryotherapy for alopecia areata: A retrospective, comprehensive review of 353 cases over 22 years, J Dermatol, 2017; 44: 386-393.

CQ14 紫外線療法（PUVA 療法・エキシマライト/レーザー・narrow-band UVB 療法）は有用か

推奨度	エビデンスレベル	推奨文
2	B	PUVA 療法は主に全頭型や汎発型の成人例に対して、エキシマライト/レーザーまたは narrow-band UVB 療法は主に通常型（単発型または多発型）の成人例に対して行ってもよい。

解説

紫外線療法に関しては、発毛促進効果を評価する信頼のできるランダム化比較試験は実施されていない。

内服及び外用 PUVA 療法は、7 件の非ランダム化比較試験と 5 件の症例集積研究により、有効性を示唆する信頼性の弱い根拠が見いだされている¹⁷⁷⁻¹⁸⁸⁾。PUVA 療法の有益性は現段階では十分に実証されていないので、局所免疫療法などが無効な全頭型や汎発型の併用療法の 1 つとして行ってもよいこととする。

エキシマライト/レーザーは、5 件の非ランダム化比較試験、1 件のメタ解析と 5 件の症例集積研究により、概ね 50% の症例で脱毛範囲が縮小することを示唆する信頼性の弱い根拠が見いだされている¹⁸⁹⁻¹⁹⁹⁾。病型は通常型の患者が大勢を占めており、蛇行型および全頭型・汎発型の患者数は限られていた。いずれの報告においても大きな有害事象がなく、安全性と利便性は比較的高いと考えられる。ただし、小児例における症例の蓄積は成人例より少なく、長期間の安全性も不明である¹⁹¹⁾。以上の点と、令和 2 年度の診療報酬改定において紫外線療法が AA に保険適用になったことを踏まえ、全ての病型に対してエキシマライト/レーザーを行ってもよいが、有効性と安全性に関する報告数が最も多い通常型（単発型または多発型）の成人例を主な対象とするべきであると考ええる。なお、AA に対する narrow-band UVB 療法は 1 件の非ランダム化比較試験と 2 件の症例蓄積研究により、信頼性の弱い根拠のみが見いだされている²⁰⁰⁻²⁰²⁾。しかしながら、narrow-band UVB 療法はエキシマライト/レーザーと類似の波長の紫外線を照射する治療法であることを考慮し、推奨度はエキシマライト/レーザーと同様とする。なお、エキシマライト/レーザー、narrow-band UVB 療法ともに、原則的に 1/2MED から照射を開始し、強い紅斑が認められるまで照射量を増量していく。強い紅斑、水疱や持続する色素沈着を生じさせるような照射は禁忌である。PUVA 療法を含むいずれの紫外線療法も、漫然と照射を継続せず、治療開始後、半年～1 年で評価を行った方がよい。特に、小児例においては、長期的な安全性が確立されていないので効果が認めら

れないのに数年間に亘り照射を継続しないように留意する。

文 献

177) 山下真之, 三浦優子, 植木理恵ほか: 円形脱毛症の病態に関する研究 (7) 汎発性脱毛患者に対するステロイド内服・外用と 8-MOP 内服全身 PUVA 併用療法の有用性について, 日皮会誌, 1999; 109: 1471-1477.

178) 山下真之, 坪井良治, 小川秀典: 全頭型・汎発型円形脱毛症の治療: 成人患者に対する治療方法の選択とその有用性の比較検討, 日皮会誌, 2001; 111: 1215-1221.

179) Lassus A, Kianto U, Johanson E, Juvakoski T: PUVA treatment for alopecia areata, *Dermatologica*, 1980; 161: 298-304.

180) Mitchell AJ, Douglass MC: Topical photochemotherapy for alopecia areata, *J Am Acad Dermatol*, 1985; 12: 644-649.

181) Healy E, Rogers S: PUVA treatment for alopecia areata-dose it work? A retrospective review of 102 cases, *Br J Dermatol*, 1993; 129: 42-44.

182) Taylor CR, Hawk JL: PUVA treatment of alopecia areata partialis, totalis and universalis: audit of 10 years' experience at St John's Institute of dematorogy, *Br J Dermatol*, 1995; 133: 914-918.

183) El-Mofty M, Rasheed H, El-Eishy N, et al: A clinical and immunological study of phototoxic regimen of ultraviolet A for treatment of alopecia areata: a randomized controlled clinical trial, *J Dermatolog Treat*, 2019; 30: 582-587.

184) Sahin S, Yalcin B, Karaduman A: PUVA treatment for alopecia areata. Experience in Turkish population, *Dermatology*, 1998; 197: 245-247.

185) Whitmont KJ, Cooper AJ: PUVA treatment of alopecia areata totalis and universalis: a retrospective study, *Australas J Dermatol*, 2003; 44: 106-109.

186) Mohamed Z, Bhouri A, Jallouli A, Fazaa B, Kamoun MR, Mokhtar I: Alopecia areata treatment with a phototoxic dose of UVA and topical 8-methoxypsoralen, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2005; 19: 552-555.

187) Broniarczyk-Dyla G, Wawrzycka-Kaflik A, Dubla-Berner M, Prusinska-Bratos M: Effects of psoralen-UV-A-Turban in alopecia areata, *Skinmed*, 2006; 5: 64-68.

188) Tan LS, Chan MMH, Tan DJA, Lee JSS, Chong WS: Effectiveness of Paint Psoralen and Ultraviolet-A in Alopecia Areata-Our Experience in the National Skin Center, *Indian J Dermatol*, 2020; 65: 199-203.

189) Zakaria W, Passeron T, Ostovari N, Lacour JP, Ortonne JP: 308-nm excimer laser therapy in alopecia areata, *J*

Am Acad Dermatol, 2004; 51: 837-838.

190) Al-Mutairi N: 308-nm excimer laser for the treatment of alopecia areata, *Dermatol Surg*, 2007; 33: 1483-1487.

191) Al-Mutairi N: 308-nm excimer laser for the treatment of alopecia areata in children, *Pediatr Dermatol*, 2009; 26: 547-550.

192) Byun JW, Moon JH, Bang CY, Shin J, Choi GS: Effectiveness of 308-nm Excimer Laser Therapy in Treating Alopecia Areata, Determined by Examining the Treated Sides of Selected Alopecic Patches, *Dermatology*, 2015; 231: 70-76.

193) Kianfar N, Dasdar S, Mahmoudi H, et al: Comparison of the efficacy and safety of 308-nm excimer laser with intralesional corticosteroids for the treatment of alopecia areata: A randomized controlled study, *Lasers Surg Med*, 2022; 54: 502-510.

194) Lee JH, Eun SH, Kim SH, Ju HJ, Kim GM, Bae JM: Excimer laser/light treatment of alopecia areata: A systematic review and meta-analyses, *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2020; 36: 460-469.

195) 高橋 綾, 横川真紀, 榎谷勝仁, 佐野栄紀: 当教室におけるターゲット型エキシマランプによる円形脱毛症の治療経験, *西日皮膚*, 2012; 74: 289-292.

196) Ohtsuki A, Hasegawa T, Komiya E, Takagi A, Kawasaki J, Ikeda S: 308-nm Excimer Lamp for the Treatment of Alopecia Areata: Clinical Trial on 16 Cases, *Indian J Dermatol*, 2013; 58: 326.

197) Arakawa Y, Nomiyama T, Katoh N: Three hundred and eight nanometer excimer light therapy for alopecia universalis that is resistant to other treatments: A clinical study of 11 patients, *J Dermatol*, 2016; 43: 1412-1416.

198) Al Hamzawi NK: Evaluation of the Efficacy and Safety of 308-nm Monochromatic Excimer Lamp in the Treatment of Resistant Alopecia Areata, *Int J Trichology*, 2019; 11: 199-206.

199) Di Filippo Y, Montaudié H, Passeron T: Efficacy of 308-nm excimer therapy in alopecia areata: A retrospective study with long-term follow-up, *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2022; 38: 507-510.

200) Bayramgürler D, Demirsoy EO, Aktürk AŞ, Kıran R: Narrowband ultraviolet B phototherapy for alopecia areata, *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2011; 27: 325-327.

201) El Taieb MA, Hegazy EM, Ibrahim HM, Osman AB, Abualhamd M: Topical calcipotriol vs narrowband ultraviolet B in treatment of alopecia areata: a randomized-controlled trial, *Arch Dermatol Res*, 2019; 311: 629-636.

202) Esen Salman K, Kıvanç Altunay İ, Salman A: The efficacy and safety of targeted narrowband UVB therapy: a retrospective cohort study, *Turk J Med Sci*, 2019; 49: 595-603.

CQ15 紫外線療法以外の光線療法（直線偏光近赤外線照射療法（スーパーライザー療法）・レーザー治療（LED・低出力レーザー））は有用か

推奨度	エビデンスレベル	推奨文
3	B	直線偏光近赤外線照射療法は現段階では治療の有益性が実証されていないため推奨しない。レーザー治療は発毛効果を実証した比較的エビデンスレベルの高い論文が存在するが、論文により治療効果の違いが大きいことから現段階では推奨に関する判断が困難であり、現時点では推奨しない。

解説

直線偏光近赤外線照射療法（スーパーライザー療法）は少数の非ランダム化試験が存在し、カルプロニウム塩化物などを併用しながらスーパーライザー照射した場合に、照射部位では非照射部と比較して50%以上の発毛回復期間が短縮することを示唆する弱い根拠がある²⁰³⁾。しかし、現段階では直線偏光近赤外線照射療法の治療の有益性は十分に実証されているとは言い難い。

近年、フラクショナルレーザーの有効性を示す報告が散見される。同一患者の別の脱毛斑にフラクショナルCO₂レーザーとステロイド局所注射療法を行った20名における比較試験では、ステロイド局所注射群は全例50%未満の改善率であったが、CO₂レーザー群では15名が50%以上の改善率を示している²⁰⁴⁾。しかし、各群における治療部位が明記されておらず、強いエビデンスがあるとは言い難い。また、AA患者各40名にフラ

クショナルレーザーと凍結療法を行った試験では、前者において3カ月時点で51%以上の発毛がみられた症例は30%であり、後者での57.5%と比べ効果が乏しかった¹⁶⁹⁾。AA患者30名をフラクショナルレーザー群、フラクショナルレーザー+betamethasone valerate cream群、betamethasone valerate cream群に分けた非ランダム化比較試験においては、フラクショナルレーザーを使用した群は、betamethasone valerate creamと比べて有意差をもってSALTスコアが改善した²⁰⁵⁾。また、ミノキシジル外用とフラクショナルレーザーを併用した試験も行われており、小児を含む8人のAA患者の非ランダム化比較試験では5例において50%以上の改善がみられた²⁰⁶⁾。これらの比較試験結果を検討したシステマティックレビューもあり、フラクショナルレーザー単独あるいはミノキシジルなど他の治療薬との併用がAAに効果があることが示されてい

る^{207, 208)}。以上からフラクショナルレーザーの AA に対する発毛効果にはある程度の根拠がある。しかし、現段階では AA に対する保険適用はなく、論文によって明らかに治療効果に違いがみられる。難治例に対する併用療法の一つとして選択肢となる可能性はあるものの、現段階では推奨しない。

文 献

203) Yamazaki M, Miura Y, Tsuboi R, Ogawa H: Linear polarized infrared irradiation using SuperLizer™ is an effective treatment for multiple-type alopecia areata, *Int J Dermatol*, 2003; 42: 738-740.
204) El-Husseiny R, Elframawy S, Abdallah M: Comparative study between fractional carbon dioxide laser vs intral-
esional steroid injection in treatment of alopecia areata, *Dermatol Ther*, 2020; 33: e13742.

205) Halim DA, Nayer M, El-Samanoudy SI, Raheem HMA, Ragab N: Evaluation of fractional carbon dioxide laser alone versus its combination with betamethasone valerate in treatment of alopecia areata, a clinical and dermo-
scopic study, *Arch Dermatol Res*, 2023; 315: 505-511.
206) Wang W, Gegentana, Tonglaga, Bagenna, Li Y: Treat-
ment of alopecia areata with nonablative fractional laser
combined with topical minoxidil, *J Cosmet Dermatol*,
2019; 18: 1009-1013.
207) Dabek RJ, Roh DS, Ozdemir D, Austen WG Jr, Bojovic
B: Fractional Laser-assisted Hair Regrowth and
Microneedling for the Treatment of Alopecia Areata: A
Review, *Cureus*, 2019; 11: e4943.
208) Shen Y, Sun J, Zhu Y, et al: Effect of fractional laser
alone or in combination on alopecia areata: A systematic
review and meta-analysis, *J Cosmet Dermatol*, 2023; 22:
1528-1535.

CQ16 シクロスポリン A (CyA) 内服療法は有用か

推奨度	エビデンスレベル	推奨文
3	B	推奨しない。

解説

中等度から重症度の成人 AA 患者 32 名を対象とした二重盲検プラセボ対象 RCT では、4 mg/kg/日の内服を 3 カ月間継続したところ、50%以上の SALT 改善率は CyA 群/プラセボ群でそれぞれ 31.3%/6.3%と CyA 群が高かったが、その差は統計学的に有意ではなかった²⁰⁹⁾。2021 年発表の 32 名の小児 AA を対象としたシステマティックレビューは CyA 単剤での反応率(何らかの発毛が得られた率) 83%, 併用療法での反応率 59%, 再発率 100%と報告しており²¹⁰⁾、2020 年および 2022 年発表の 340 名および 344 名の全年齢の AA を対象としたシステマティックレビューでは単剤での反応率 57~66%, 併用療法での反応率 69~78%, 再発率 55~74% (単剤)/28~36% (併用療法)であった^{211, 212)}。一方で副作用は 37% (125/340) の患者にみられ、頻度の高いものとして消化器症状、多毛、高血圧が挙げられた²¹¹⁾。

このように、AA 患者に対する CyA 内服療法は、効果を示唆する報告があるものの、症例・報告数が限られており、明確な有効性は示されていない。副作用および再発率の高さを考慮すると、AA への使用を裏付ける根拠は十分ではなく推奨しない。

文 献

209) Lai VWY, Chen G, Gin D, Sinclair R: Cyclosporine for

moderate-to-severe alopecia areata: A double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial of efficacy and safety, *J Am Acad Dermatol*, 2019; 81: 694-701.
210) Waskiel-Burnat A, Kolodziejek M, Sikora M et al: Therapeutic management in paediatric alopecia areata: A systematic review, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2021; 35: 1299-1308.
211) Nowaczyk J, Makowska K, Rakowska A, Sikora M, Rudnicka L: Cyclosporine With and Without Systemic Corticosteroids in Treatment of Alopecia Areata: A Systematic Review, *Dermatol Ther (Heidelb)*, 2020; 10: 387-399.
212) Husein-ElAhmed H, Steinhoff M: Efficacy and predictive factors of cyclosporine A in alopecia areata: a systematic review with meta-analysis, *J Dermatolog Treat*, 2022; 33: 1643-1651.

CQ17 メトトレキサート (MTX) 内服療法は有用か

推奨度	エビデンスレベル	推奨文
3	B	海外では、難治性・治療抵抗性の症例に、特にステロイド内服療法との併用で有効性を示す報告があるものの、本邦においては保険未収載であることや使用経験が乏しいことから現時点では推奨しない。

解説

MTX は古典的な免疫抑制薬であるが、近年 JAK-STAT 経路の抑制効果が示されたことから、AA への効果が再注目されている²¹³⁾。MTX 内服療法について 2 つのランダム化試験が存在する^{214, 215)}。既存治療に抵抗性の成人全頭型/汎発型 AA を対象とした二重盲検ランダム化比較試験では、最初に MTX 単剤内服群 (25 mg/週) とプラセボ群に割り付け 6 カ月間の観察後に MTX+プラセボ群と MTX+低用量プレドニゾン併用群 (プレドニゾン 20 mg/日を 3 カ月、その後 15 mg/日を 3 カ月) に再割り付けを行い 6 カ月観察した。その結果、MTX 単剤内服による発毛効果は限定的であったが、MTX+プレドニゾン低用量群では 31% で完全な発毛が確認された²¹⁴⁾。36 名の重症成人 AA を対象とした二重盲検ランダム化比較試験ではベタメタゾン (3 mg/週) + プラセボ内服群、MTX (15 mg/週) + プラセボ内服群、ベタメタゾン+MTX 内服群間の 6 カ月後の比較にていずれの群でも 3 カ月後に SALT と VAS の改善を認め、さらにベタメタゾン+プラセボ内服群およびベタメタゾン+MTX 内服群が MTX+プラセボ内服群に対して高い SALT 改善率を示した²¹⁵⁾。

治療選択肢が限られる小児の重症 AA において、42 名の小児患者を含んだ 8 報告でのメタアナリシスで MTX 内服 (併用もしくは単剤) の完全奏効率は 17.9%、部分奏効率は 47.9% であった⁸³⁾。別の 6 報告 68 名の患者を対象としたメタアナリシスで、MTX 内服 (併用もしくは単剤) の治療成功率 (50% 以上の発毛) は 49.7%、再発率は 30% であった²¹⁶⁾。

JAK 阻害剤承認前に開かれたブラジルの専門家委員会では MTX を AA に対する免疫抑制薬の中で最善

の選択肢と位置付けている²¹⁷⁾。ブラジルおよびオーストラリアの専門家委員会では、初期量 5~10 mg、数週間かけて最大量 20~30 mg (0.4~0.6 mg/kg) への増量を提案している^{40, 217)}。

以上のように MTX 内服療法は、特に近年その有効性を裏付ける根拠が蓄積されつつある。特にステロイド内服との併用は既存治療に抵抗性の重症 AA の治療選択肢になる可能性がある。しかしながら本邦において MTX は AA に対する保険適用がなく、また使用経験のある医師が限られるという背景を考慮すると推奨に対する判断が現時点では困難であり推奨しないこととする。

文 献

213) Thomas S, Fisher KH, Snowden JA, Danson SJ, Brown S, Zeidler MP: Methotrexate Is a JAK/STAT Pathway Inhibitor, PLoS One, 2015; 10: e0130078.

214) Joly P, Lafon A, Houivet E et al: Efficacy of Methotrexate Alone vs Methotrexate Plus Low-Dose Prednisone in Patients With Alopecia Areata Totalis or Universalis: A 2-Step Double-Blind Randomized Clinical Trial, JAMA Dermatol, 2023; 159: 403-410.

215) Asilian A, Fatemi F, Ganjei Z, Siadat AH, Mohaghegh F, Siavash M: Oral Pulse Betamethasone, Methotrexate, and Combination Therapy to Treat Severe Alopecia Areata: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Clinical Trial, Iran J Pharm Res, 2021; 20: 267-273.

216) Phan K, Lee G, Fischer G: Methotrexate in the treatment of paediatric alopecia areata: Retrospective case series and updated meta-analysis, Australas J Dermatol, 2020; 61: 119-124.

217) Ramos PM, Anzai A, Duque-Estrada B, et al: Consensus on the treatment of alopecia areata - Brazilian Society of Dermatology, An Bras Dermatol, 2020; 95 (Suppl 1): 39-52.

CQ18 生物学的製剤 (デュピルマブを含む) は有用か

推奨度	エビデンスレベル	推奨文
3	B	推奨しない。

解説

ヒト型抗ヒト IL-4/13 受容体モノクローナル抗体で

あるデュピルマブでは、その発毛促進効果に対して肯定的な症例と否定的な症例が報告されている²¹⁸⁾。

SALT スコアが 30 を超える 18 歳以上の成人 AA 患者を対象にした phase2a のランダム化比較試験では、アトピー素因をもつ AA に対して一定の有効性が示された²¹⁹⁾。

エファリズマブ（抗 CD11a 抗体）を用いて 62 例の多発型、全頭型、汎発型 AA 患者を対象に行われた二重盲検とオープンラベルを組み合わせた 6 カ月間の半ランダム化比較試験²²⁰⁾、アレファセプト（T リンパ球傷害性免疫調整合成タンパク）を用いて 45 例の多発型 AA を対象に行われた 24 週間のランダム化比較試験の報告があるが²²¹⁾、発毛促進効果に関して否定的結果が得られている。アバタセプト（T 細胞選択的共刺激調節剤）を使用して 15 例の中等症から重症 AA 患者を対象に行われた 24 週間のオープンラベル試験の報告では、high responder（>50%）が 1 例、moderate responder（15～25%）が 4 例、mild responder（3～10%）が 4 例、non-responder（増悪を含む）が 5 例であった²²²⁾。チルドラキズマブ（抗 IL-23p19 抗体）を使って 9 例の多発型、全頭型、汎発型 AA 患者を対象に行われた 28 週間のオープンラベル試験の報告では、2 例の多発型 AA 患者で部分的に発毛が得られた一方、7 例の全頭型あるいは汎発型 AA 患者では発毛が得られなかった²²³⁾。アダリムマブ（抗 TNF- α 抗体）では発毛促進効果を示唆する症例報告²²⁴⁾がある一方で、脱毛症を誘発した症例報告²²⁵⁾もある。同じ抗 TNF- α 抗体であるインフリキシマブ²²⁶⁾、ダクリズマブ（抗 IL-2 受容体抗体）²²⁷⁾、セクキヌマブ（抗 IL-17A 抗体）²²⁸⁾、オクレリズマブ（抗 CD20 抗体）²²⁹⁾ などではその AA に対する有効性について否定的な症例報告がある。

以上のように、生物学的製剤は多種多様であるが、いずれの薬剤も保険適用外であり、有効性について評価できる段階にない。従って現時点では推奨しない。

文献

- 218) Harada K, Irisawa R, Ito T, Uchiyama M, Tsuboi R: The effectiveness of dupilumab in patients with alopecia areata who have atopic dermatitis: a case series of seven patients, *Br J Dermatol*, 2020; 183: 396-397.
- 219) Guttman-Yassky E, Renert-Yuval Y, Bares J, et al: Phase 2a randomized clinical trial of dupilumab (anti-IL-4R α) for alopecia areata patients, *Allergy*, 2022; 77: 897-906.
- 220) Price VH, Hordinsky MK, Olsen EA, et al: Subcutaneous efalizumab is not effective in the treatment of alopecia areata, *J Am Acad Dermatol*, 2008; 58: 395-402.
- 221) Strober BE, Siu K, Alexis AF, et al: Etanercept does not effectively treat moderate to severe alopecia areata: an open-label study, *J Am Acad Dermatol*, 2005; 52: 1082-1084.
- 222) Mackay-Wiggan J, Sallee BN, Wang EHC, et al: An open-label study evaluating the efficacy of abatacept in alopecia areata, *J Am Acad Dermatol*, 2021; 84: 841-844.
- 223) Kerkemeyer KLS, Sinclair R: Treatment of chronic alopecia areata with tildrakizumab: an open-label pilot study, *Int J Dermatol*, 2020; 59: e136-e137.
- 224) Gorcey L, Gordon Spratt EA, Leger MC: Alopecia universalis successfully treated with adalimumab, *JAMA Dermatol*, 2014; 150: 1341-1344.
- 225) Esposito G, Spennato S, Guerriero L, et al: Alopecia areata induced by Adalimumab in a patient with Crohn's disease, *Dermatol Ther*, 2022; 35: e15940.
- 226) Beccastrini E, Squatrito D, Emmi G, Fabbri P, Emmi L: Alopecia areata universalis during off-label treatment with Infliximab in a patient with Behçet disease, *Dermatol Online J*, 2010; 16: 15.
- 227) Rosenstein AK, Machler BC, Rosenstein ED: Alopecia areata universalis complicating daclizumab therapy for uveitis, *Cutis*, 2014; 93: E13-16.
- 228) Guttman-Yassky E, Nia JK, Hashim PW, et al: Efficacy and safety of secukinumab treatment in adults with extensive alopecia areata, *Arch Dermatol Res*, 2018; 310: 607-614.
- 229) Chin LD, AbuHilal M: Ocrelizumab-induced alopecia areata-A series of five patients from Ontario, Canada: A case report, *SAGE Open Med Case Rep*, 2020; 8: 2050313x20919614.

CQ19 漢方薬内服療法は有用か

推奨度	エビデンスレベル	推奨文
3	C	現時点では十分な根拠がないので推奨しない。

解説

4 報の症例集積報告があるが^{230)～233)}、脱毛面積、評価基準、再発の有無、AA でみられる自然治癒率をのぐ効果があるのかなどが明確でない。比較的大規模な

試験はあるものの、5 種²³⁰⁾もしくは 10 種²³¹⁾の薬剤を「漢方薬」として一括してその効果を検討しており、各々の薬剤の効果を判断することは困難である。

以上のように、漢方薬の有効性は現段階では十分に

実証されているとは言い難い。今後の臨床試験で十分に検証されるまでは推奨しないこととする。

文 献

230) 山口全一，馬場俊一，鈴木啓之：各種皮膚疾患に対する医療用漢方製剤の使用経験一証によらない投与法と随証

投与法，医学と薬学，1983; 10: 299-313.

231) 中島 一：円形脱毛症の漢方治療，現代東洋医学，1992; 13: 26-30.
232) 大草康弘：円形脱毛症における柴胡加竜骨牡蛎湯の使用経験，漢方診療，1997; 16: 24-26.
233) 大熊守也：脱毛症に対する漢方内服，液体窒素，PUVA併用療法，和漢医薬学雑誌，1995; 12: 438-439.

CQ20 抗うつ薬，抗不安薬の内服療法は有用か

推奨度	エビデンスレベル	推奨文
3	B	現時点では十分な根拠がないので推奨しない。

解説

1 件のランダム化比較試験より，三環系抗うつ薬（imipramine）を内服すると，プラセボと比較して，脱毛範囲が縮小することを示唆する弱い根拠が見いだされている²³⁴⁾。選択的セロトニン再吸収阻害薬について，大うつ病性障害を有する頭皮の脱毛面積が25%未満の症例に対してステロイド局所注射を行い citalopram 内服の上乗せ効果を調べたランダム化比較試験が1件あり，脱毛面積縮小の上乗せ効果を示唆する弱い根拠が見いだされている²³⁵⁾。さらに citalopram 内服について症例対照研究が1件，paroxetine について1件の小規模なランダム化比較試験（13 例，6 カ月）があるが，いずれも記載が明確ではなく，患者の臨床的背景，病型別の治療効果，再発率などの詳細が判然とせず，科学的な評価をする水準に達しているとは言い難い^{236, 237)}。なお citalopram は本邦未承認である。

以上のように，抗うつ薬，抗不安薬の有用性は現段階では十分に実証されていない。今後の臨床試験で十分に検証されるまでは，日常診療においては使用を推奨しない。

文 献

234) Perini G, Zara M, Cipriani R, et al: Imipramine in alopecia areata. A double-blind, placebo-controlled study, *Psyther Psychosom*, 1994; 61: 195-198.
235) Abedini H, Farshi S, Mirabzadeh A, et al: Antidepressant effects of citalopram on treatment of alopecia areata in patients with major depressive disorder, *J Dermatol Treat*, 2014; 25: 153-155.
236) Ruiz-Doblado S, Carrizosa A, García-Hernández MJ, Rodríguez-Pichardo A: Selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) and alopecia areata, *Int J Dermatol*, 1999; 38: 798-799.
237) Cipriani R, Perini GI, Rampinelli S: Paroxetine in alopecia areata, *Int J Dermatol*, 2001; 40: 600-601.

CQ21 免疫抑制剤外用療法は有用か

推奨度	エビデンスレベル	推奨文
3	C	推奨しない。

解説

タクロリムス外用の発毛促進効果を評価するランダム化比較試験で，ステロイド局注，ステロイド外用の治療効果がタクロリムスよりも優れるという結果が得られた²³⁸⁾。また，ステロイド外用群2群とタクロリムス外用群を比較したランダム化比較試験では，タクロリムス群で最も治療効果が低かった²³⁹⁾。さらに，局所免疫療法とタクロリムス外用の2群間を観察した非ランダム化比較試験においてもタクロリムス群の有効性は示されなかった²⁴⁰⁾。加えて，11 例の症例集積研究においても治療効果と考えられる終末毛の再生は見られなかった²⁴¹⁾。以上のように，現時点ではタクロリムス

外用の有用性を支持する結果は得られておらず，推奨しない。

外用 JAK 阻害剤の発毛促進効果については，78 例の AA 症例を無作為にプラセボ群，ルクソリチニブ群の2群にわけ24週間追跡したランダム化比較試験において，外用 JAK 阻害剤の有効性は示されなかった²⁴²⁾。また，デルゴシチニブについても同様に有効性は示されなかった²⁴³⁾。以上のことから，JAK 阻害剤外用療法の治療効果は実証されておらず，本治療は保険適用でもないことから，現時点では JAK 阻害剤外用療法は推奨しない。

文献

238) Kuldeep C, Singhal H, Khare AK, Mittal A, Gupta LK, Garg A: Randomized comparison of topical betamethasone valerate foam, intralesional triamcinolone acetonide and tacrolimus ointment in management of localized alopecia areata, *Int J Trichology*, 2011; 3: 20-24.

239) Nassar A, Elradi M, Radwan M, Albalat W: Comparative evaluation of the efficacy of topical tacrolimus 0.03% and topical calcipotriol 0.005% mixed with betamethasone dipropionate versus topical clobetasol 0.05% in treatment of alopecia areata: A clinical and trichoscopic study, *J Cosmet Dermatol*, 2023; 22: 1297-1303.

240) Hunter N, Shaker O, Marei N: Diphencyprone and topical tacrolimus as two topical immunotherapeutic modalities. Are they effective in the treatment of alopecia

areata among Egyptian patients? A study using CD4, CD8 and MHC II as markers, *J Dermatolog Treat*, 2011; 22: 2-10.

241) Price VH, Willey A, Chen BK: Topical tacrolimus in alopecia areata, *J Am Acad Dermatol*, 2005; 52: 138-139.

242) Olsen EA, Kornacki D, Sun K, Hordinsky MK: Ruxolitinib cream for the treatment of patients with alopecia areata: a 2-part, double-blind, randomized, vehicle-controlled phase 2 study, *J Am Acad Dermatol*, 2020; 82: 412-419.

243) Mikhaylov D, Glickman JW, del Duca E, Nia J, et al: A phase 2a randomized vehicle-controlled multi-center study of the safety and efficacy of delgocitinib in subjects with moderate-to-severe alopecia areata, *Arch Dermatol Res*, 2023; 315: 181-189.

CQ22 プロスタグランジン製剤の外用療法は有用か

推奨度	エビデンスレベル	推奨文
3	B	推奨しない。

解説

AA に対する効果が検証されているプロスタグランジン製剤にはラタノプロストとビマトプロストがある。点眼薬で睫毛の発毛促進効果が知られたため、AA においてもまず睫毛・眉毛脱毛への効果が検証された。4 件のランダム化比較試験では、いずれもプロスタグランジン製剤の有効性は示されなかった^{244~247)}。3 件の非ランダム化比較試験では、プロスタグランジン製剤外用により睫毛が回復した^{248~250)}、うち 2 件ではステロイド局所注射が頭皮と眉毛に併用されていた^{249, 250)}。

頭髮の発毛促進効果については、2017 年版ガイドラインの発表以降に新たなエビデンスが報告され、1 件のネットワークメタ解析²⁵¹⁾、5 件のランダム化比較試験^{252~256)}、1 件の非ランダム化比較試験²⁵⁷⁾がある。ネットワークメタ解析では、軽症 AA の場合、プロスタグランジン製剤外用は 67.1% に有効であったと報告されている。限局性 AA に対するラタノプロスト 0.005% 点眼液外用とベタメタゾンジプロピオン酸ローション外用を比較したランダム化比較試験では、ラタノプロストは効果が低い安全であることが示唆された²⁵³⁾。また、患者 18 例で、ラタノプロスト点眼液、ミノキシジル 5% ローション、ベタメタゾンローションの単剤および併用効果を検討したランダム化比較試験では、ラタノプロストはミノキシジルおよびベタメタゾンの補助療法として有効であると報告された²⁵⁴⁾。患者 100

例を 5 群（ラタノプロスト 0.1% ローション、ミノキシジル 5% ローション、ベタメタゾン吉草酸エステル 0.1% 溶液、ラタノプロストとベタメタゾンバレレート溶液の併用、コントロール）に分けてランダム化比較試験を行い、ラタノプロストの単剤・併用の両群において有効性・安全性が報告されている²⁵²⁾。

以上より、プロスタグランジン製剤の発毛促進効果に関しては、少数の一定水準の根拠が存在する。今後のさらなる検討によっては、軽症の頭髮部 AA に対する補助的な外用療法として有効性が示される可能性があるが、保険適用外であるため、現時点では推奨しない。

文献

244) Ross EK, Bolduc C, Lui H, Shapiro J: Lack of efficacy of topical latanoprost in the treatment of eyebrow alopecia areata, *J Am Acad Dermatol*, 2005; 53: 1095-1096.

245) Roseborough I, Lee H, Chwalek J, Stamper RL, Price VH: Lack of efficacy of topical latanoprost and bimatoprost ophthalmic solutions in promoting eyelash growth in patients with alopecia areata, *J Am Acad Dermatol*, 2009; 60: 705-706.

246) Faghihi G, Andalib F, Asilian A: The efficacy of latanoprost in the treatment of alopecia areata of eyelashes and eyebrows, *Eur J Dermatol*, 2009; 19: 586-587.

247) Borchert M, Bruce S, Wirta D, Yoelin SG, Lee S, Mao C, VanDenburgh A: An evaluation of the safety and efficacy of bimatoprost for eyelash growth in pediatric subjects, *Clin Ophthalmol*, 2016; 10: 419-429.

- 248) Ochoa BE, Sah D, Wang G, Stamper R, Price VH: Instilled bimatoprost ophthalmic solution in patients with eyelash alopecia areata, *J Am Acad Dermatol*, 2009; 61: 530-532.
- 249) Coronel-Pérez IM, Rodríguez-Rey EM, Camacho-Martínez FM: Latanoprost in the treatment of eyelash alopecia in alopecia areata universalis, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2010; 24: 481-485.
- 250) Vila TO, Camacho Martinez FM: Bimatoprost in the treatment of eyelash universalis alopecia areata, *Int J Trichology*, 2010; 2: 86-88.
- 251) Gupta AK, Carviel JL, Foley KA, Shear NH, Piraccini BM, Piguet V, Tosti A: Monotherapy for Alopecia Areata: A Systematic Review and Network Meta-Analysis, *Skin Appendage Disord*, 2019; 5: 331-337.
- 252) El-Ashmawy AA, El-Maawady IH, El-Maghraby GM: Efficacy of topical latanoprost versus minoxidil and betamethasone valerate on the treatment of alopecia areata, *J Dermatolog Treat*, 2018; 29: 55-64.
- 253) Bhat S, Handa S, De D: A randomized comparative study of the efficacy of topical latanoprost versus topical betamethasone dipropionate lotion in the treatment of localized alopecia areata, *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2021; 87: 42-48.
- 254) Ghassemi M, Yazdanian N, Behrangi E, Jafari M, Goodarzi A: Comparison of efficacy, safety and satisfaction of latanoprost versus minoxidil, betamethasone and in combination in patients with alopecia areata: A blinded multiple group randomized controlled trial, *Dermatol Ther*, 2022; 35: e15943.
- 255) Rafati M, Mahmoudian R, Golpour M, Kazeminejad A, Saeedi M, Nekoukar Z: The effect of latanoprost 0.005% solution in the management of scalp alopecia areata, a randomized double-blind placebo-controlled trial, *Dermatol Ther*, 2022; 35: e15450.
- 256) Ali MS, Hafiz HSA, Ahmed NA, Galal SA: Combined microneedling with topical vitamin D3 or bimatoprost versus microneedling alone in the treatment of alopecia areata: A comparative randomized trial, *J Cosmet Dermatol*, 2023; 22: 1286-1296.
- 257) Zaher H, Gawdat HI, Hegazy RA, Hassan M: Bimatoprost versus Mometasone Furoate in the Treatment of Scalp Alopecia Areata: A Pilot Study, *Dermatology*, 2015; 230: 308-313.

CQ23 催眠療法、心理療法は有用か

推奨度	エビデンスレベル	推奨文
3	C	脱毛症状の改善には十分な根拠のある研究はなく推奨しない。ただし、疾患が原因である精神的葛藤等や QoL の低下に関しては低いレベルでの有用性が示されており、実施を妨げるものではない。

解説

AA 患者における心理社会的サポートの必要性及び生活の質の低下に関する症例集積研究である Huang らによる成人の AA 患者 2,115 名における大規模な調査で 25.5% が精神的な問題を抱えていると報告された²⁵⁸⁾。さらに Toussi らによるシステマティックレビューの報告では、AA 患者に心理社会的幸福の改善を目的とした介入は AA 患者の管理に重要であることが示されている²⁵⁹⁾。

催眠療法や心理療法に関しては 1 件の AA の補完代替医療のシステマティックレビューで取り上げられている²⁶⁰⁾。

催眠療法に関しては、各種治療法を併用した 2 件の非ランダム化比較試験^{261, 262)}、2 件の症例集積研究^{263, 264)}の報告がある。催眠療法を実施すると、実施前と比較して QoL が向上し、抑うつと怒りの感情の明らかな改善が示されたが、発毛の改善はみられなかった。英国皮膚科学会のガイドライン (2012) では、患者の QoL 向上に役立つことから、行ってもよいとされた⁴¹⁾。

心理療法に関しては、2 件の少人数の前向きコホート研究が報告されており、1 件は心理療法による発毛

の改善が報告され²⁶⁵⁾、1 件は患者の心理面および QoL の改善には有効だが、脱毛症状の改善には言及されていない²⁶⁶⁾。

以上のように、催眠療法および心理療法の脱毛症状に対する有効性は現段階では十分に実証されていない。しかし、精神的ストレスや QoL の改善には効果があり、専門医への受診を妨げるものではない。AA 診療に際して、担当医が患者の心理社会的サポートに配慮し発症後の苦痛などを傾聴することや心身医学的に介入することの重要性に異論はないであろう。

ただし、専門的トレーニングを受けていない者が実施することは避けるべきである。

文献

- 258) Huang KP, Mullangi S, Guo Y, Qureshi AA: Autoimmune, atopic, and mental health comorbid conditions associated with alopecia areata in the United States, *JAMA Dermatol*, 2013; 149: 789-794.
- 259) Toussi A, Barton VR, Le ST, Agbai ON, Kiuru M: Psychosocial and psychiatric comorbidities and health-related quality of life in alopecia areata: A systematic review, *J Am Acad Dermatol*, 2021; 85: 162-175.
- 260) Tkachenko E, Okhovat JP, Manjaly P, Huang KP, Senna

MM, Mostaghimi A: Complementary and alternative medicine for alopecia areata: A systematic review, *J Am Acad Dermatol*, 2023; 88: 131-143.

261) Willemsen R, Vanderlinden J, Deconinck A, Roseeuw D: Hypnotherapeutic management of alopecia areata, *J Am Acad Dermatol*, 2006; 155: 233-237.

262) Willemsen R, Haentjens P, Roseeuw D, et al: Hypnosis in refractory alopecia areata significantly improves depression, anxiety, and life quality but not hair regrowth, *J Am Acad Dermatol*, 2010; 62: 517-518.

263) Willemsen R, Haentjens P, Roseeuw D, Vanderlinden J: Hypnosis and alopecia areata: Long-term beneficial effects on psychological well-being, *Acta Derm Venerol*, 2011; 91: 35-39.

264) Harrison PV, Stepanek P: Hypnotherapy for alopecia areata, *Br J Dermatol*, 1991; 124: 509-510.

265) Teshima H, Sogawa H, Mizobe K, Kuroki N, Nakagawa T: Application of psychoimmunotherapy in patients with alopecia universalis, *Psychother Psychosom*, 1991; 56: 235-241.

266) Gallo R, Chiorri C, Gasparini G, Signori A, Burroni A, Parodi A: Can mindfulness-based interventions improve the quality of life of patients with moderate/severe alopecia areata? A prospective pilot study, *J Am Acad Dermatol*, 2017; 76: 757-775.

CQ24 Platelet rich plasma (PRP) 療法は有用か

推奨度	エビデンスレベル	推奨文
3	B	推奨しない。

解説

Platelet rich plasma (PRP；自己多血小板血漿)は自己血を遠心分離して得られる血小板に富む血漿であり、毛乳頭細胞に作用し毛成長にかかわる因子の発現を増強すると報告されている²⁶⁷⁾。45症例のAA患者における発毛促進効果を評価するランダム化比較試験では、12カ月後の時点でPRP治療群がステロイド局注群、プラセボ治療群と比較して有意に高い寛解率を示した²⁶⁸⁾。また、PRP治療群がステロイド局注群と同等の発毛促進効果を有するとしたランダム化比較試験が複数報告されている^{269, 270)}。PRP治療群とステロイド局注群を比較したランダム化比較試験のメタアナリシスでは、PRP治療群はステロイド局注群と同等の発毛促進効果が得られたと報告している²⁷¹⁾。一方で、プラセボ治療群と比較し有意差を認めなかったランダム化比較試験²⁷²⁾や、ステロイド局注群がPRP治療群と比較し有意に発毛がみられたと結論づけたランダム化比較試験²⁷³⁾もある。

以上より、PRP療法の発毛促進効果を示唆するエビデンスが存在する。しかし、「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」などの法規に則ってのみ施術可能であり、保険適用外の治療なので、現時点では推奨しない。

文献

267) Li ZJ, Choi HI, Choi DK, et al: Autologous platelet-rich plasma: a potential therapeutic tool for promoting hair growth, *Dermatol Surg*, 2012; 38: 1040-1046.

268) Trink A, Sorbellini E, Bezzola P, et al: A randomized, double-blind, placebo-and active-controlled, half-head study to evaluate the effects of platelet-rich plasma on alopecia areata, *Br J Dermatol*, 2013; 169: 690-694.

269) Albalat W, Ebrahim HM: Evaluation of platelet-rich plasma vs intralesional steroid in treatment of alopecia areata, *J Cosmet Dermatol*, 2019; 18: 1456-1462.

270) Balakrishnan A, Joy B, Thyvalappil A, Mathew P, Sreenivasan A, Sridharan R: A Comparative Study of Therapeutic Response to Intralesional Injections of Platelet-Rich Plasma Versus Triamcinolone Acetonide in Alopecia Areata, *Indian Dermatol Online J*, 2020; 11: 920-924.

271) Meznerics FA, Illés K, Dembrowszky F, et al: Platelet-Rich Plasma in Alopecia Areata-A Steroid-Free Treatment Modality: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials, *Biomedicines*, 2022; 10: 1829.

272) Gupta V, Parihar AS, Sharma VK, Jain S, Singh V, Khanna N: Evaluation of platelet-rich plasma on hair regrowth and lesional T-cell cytokine expression in alopecia areata: A randomized observer-blinded, placebo-controlled, split-head pilot study, *J Am Acad Dermatol*, 2021; 84: 1321-1328.

273) Kapoor P, Kumar S, Brar BK, Kukar N, Arora H, Brar SK: Comparative Evaluation of Therapeutic Efficacy of Intralesional Injection of Triamcinolone Acetonide versus Intralesional Autologous Platelet-rich Plasma Injection in Alopecia Areata, *J Cutan Aesthet Surg*, 2020; 13: 103-111.

CQ25 かつらの使用は有用か

推奨度	エビデンスレベル	推奨文
1	C	使用する希望がある患者には勧める。

解説

かつらを使用することはAAの病勢に対する悪影響はなく、紫外線や外傷防御の点で推奨される。AA患者における使用前後のQoLの改善についての報告は少ない。かつらを使用していた49名のAA女性患者を対象として福祉用具心理評価スケール(Psychosocial Impact of Assistance Devices Scale: PIADS)によりQoLを評価した症例集積研究では、かつらの使用によりPIADS平均、効力感、積極的適応性、自尊心の3因子はともにベースラインに比べて有意に増加した。また、PIADS平均、効力感、積極的適応性、自尊心、かつら装着時の見た目への満足度を評価したVASスケールと正に相関した²⁷⁴⁾。また、SALTスコア50%以上で少なくとも4週以上ウィッグを着用した40名(男性11名、女性29名)の報告では、PIADSの他、QoL評価法として用いられるHairdex-29で検討され

た。その結果、PIADSの改善の他、Hairdex-29において症状、感情、機能の3因子のうち、感情、機能において有意な低下がみられ、ウィッグによりQoLの改善がみられたことを示している²⁷⁵⁾。以上の結果から、エビデンスレベルは高いとはいえないが、かつらはAA患者のQoLを改善させる効果があると考えられる。海外ではかつらが医療用具として健康保険の対象となっている国もある。本邦においても病的脱毛症に対してのかつらは、医療法上認知されるべきであろう。

文 献

274) Inui S, Inoue T, Itami S: Psychosocial impact of wigs or hairpieces on perceived quality of life level in female patients with alopecia areata, J Dermatol, 2013; 40: 225-226.

275) Park J, Kim DW, Park SK, Yun SK, Kim HU. Role of Hair Protheses (Wigs) in Patients with Severe Alopecia Areata, Ann Dermatol, 2018; 30: 505-507.