

## 尋常性白斑診療ガイドライン第2版 2025

尋常性白斑診療ガイドライン策定委員会

大磯直毅<sup>1</sup> 種村 篤<sup>2</sup> 岡村 賢<sup>3</sup> 廣保 翔<sup>4</sup> 荒木勇太<sup>3</sup> 楊 伶俐<sup>5</sup>  
下村 裕<sup>6</sup> 山崎研志<sup>7</sup> 室田浩之<sup>8</sup> 鶴田大輔<sup>4</sup> 川上民裕<sup>9</sup> 鳥山和宏<sup>10</sup>  
森田明理<sup>11</sup> 佐野栄紀<sup>12</sup> 井上紳太郎<sup>13</sup> 松永佳世子<sup>14,15</sup> 鈴木民夫<sup>3</sup> 片山一朗<sup>5</sup>

## 1. ガイドライン改定の背景

白斑・白皮症は色素異常症に分類される。先天性、後天性の病態や疾患が知られ、完全ないし不完全色素脱失を呈する<sup>1)</sup>。尋常性白斑は最も多い後天性白斑である。患者の生活の質（QOL [quality of life]）が著しく低下し、社会活動も障害する<sup>2)</sup>。特に皮膚色の濃い民族ではいわれのない差別や迫害を受けてきたという歴史的な事実が残されている<sup>3)</sup>。最新の科学的な根拠に基づいた尋常性白斑の診断基準や治療指針の作成とその改定は、患者の生命予後や社会的な QOL の改善のみならず、限られた医療経済の有効な活用、ひいては国家レベルでの医療費の削減に貢献しうる<sup>1)</sup>。

2012年に日本皮膚科学会ガイドライン「尋常性白斑診療ガイドライン」<sup>4)</sup>、2013年にその英語版が作成された<sup>5)</sup>。2013年に欧州の尋常性白斑研究班により診療ガイドラインが示された<sup>6)</sup>。2023年に尋常性白斑の患者の診療に関わる医師、医療従事者を対象としたグローバル治療指針が公表された<sup>7,8)</sup>。

日本皮膚科学会ガイドライン「尋常性白斑診療ガイ

ドライン第2版 2025」は、国内外で発表された尋常性白斑に関する新しい知見（\*）を加え、グローバル治療指針<sup>7,8)</sup>を参照して作成された改訂版である。ガイドラインは根拠（エビデンス）に基づく医療（EBM [evidence-based medicine]）の観点から記載されている。現時点（\*）における日本国内の尋常性白斑の治療方針や目標などについて、診療実地での意思決定に活用できる。臨床実地での主治医が、患者の価値観や治療に対する希望を診療に十分に反映し、患者と協働して診療行為の内容について最終的な判断を行わねばならない。

（\*）2023 年末

## 2. ガイドラインの位置づけ

尋常性白斑診療ガイドライン策定委員会は、日本白斑学会および日本皮膚科学会より委嘱された委員らにより構成され、2022年12月から委員会および書面審議を行い、本ガイドラインを改訂した。本ガイドラインは現時点（\*）における我が国の尋常性白斑の基本的、標準的治療の目安を示すものである。

（\*）2023 年末

## 3. 免責事項・利益相反

## 3.1 免責事項

本ガイドラインは報告書作成時点（\*）で入手可能なデータをもとに、ガイドライン作成委員の意見を集約的にまとめたものであるが、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。

アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2021<sup>9)</sup>に準じた免責事項を適用した。尋常性白斑診療ガイドライン第2版 2025 は、症例ごと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

- 1) 近畿大学奈良病院皮膚科（委員長）
- 2) 大阪大学大学院医学系研究科内科系臨床医学専攻情報統合医学講座皮膚科学（副委員長）
- 3) 山形大学医学部皮膚科学
- 4) 大阪公立大学大学院医学研究科皮膚病態学
- 5) 大阪公立大学大学院医学研究科色素異常症治療開発共同研究部門
- 6) 山口大学大学院医学系研究科皮膚科学
- 7) ALOOP CLINIC & LAB
- 8) 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚病態学
- 9) 東北医科薬科大学医学部皮膚科
- 10) 名古屋市立大学医薬学総合研究院大学院医学研究科感覚器・形成医学形成外科
- 11) 名古屋市立大学医薬学総合研究院大学院医学研究科感覚器・形成医学加齢・環境皮膚科学
- 12) 高知大学医学部皮膚科
- 13) 岐阜薬科大学化粧品健康学講座
- 14) 藤田医科大学
- 15) 医療法人大朋会刈谷整形外科病院皮膚科・アレルギー科

もない<sup>9)</sup>。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究する根拠に資するものでもない<sup>9)</sup>。本ガイドラインを医事紛争や医療訴訟の資料として用いることは、本来の目的から逸脱するものである<sup>9)</sup>。

保険適用外使用（未承認薬）であっても、国内または海外でエビデンスのある治療であれば、ガイドラインに記載し、推奨度を書き加えている<sup>9)</sup>。ガイドラインに記載されている薬剤や治療法が、実地診療において自由に使用可能であるという考えは正しくない<sup>9)</sup>。添付文書で禁忌や慎重投与などの記載がある薬剤の使用方法や使用対象についても同様で、ガイドラインへの記載をもってその制限を免れることはない<sup>9)</sup>。個々の薬剤については、添付文書等や安全性に関する最新の情報にもとづき、対応を行うことが大切である<sup>9)</sup>。

（\*）2023 年末

### 3.2 利益相反

アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2021<sup>9)</sup>に準じた利益相反が適用される。尋常性白斑診療ガイドライン委員会の各委員が所属する施設の利益相反に関する基準または日本医学会の「COI管理ガイドライン」<sup>10)</sup>および「診療ガイドライン策定参加資格基準ガイダンス」<sup>11)</sup>に基づき、作成委員が就任時に前年にさかのぼって過去3年間分とガイドライン公表までの1年ごとの利益相反（COI [conflict of interest]）の状況について自己申告を行った<sup>9)</sup>。尋常性白斑診療ガイドラインの作成に要した費用は、日本皮膚科学会ガイドライン作成委員会および日本白斑学会の研究費を用いた。各委員は、本ガイドラインの原稿作成、会議参加等に対する報酬を受けとっていない。厚生労働省、日本皮膚科学会、日本白斑学会によるガイドラインの内容に影響をおよぼすような介入はなかった。利益相反の存在がガイドラインの内容へ影響をおよぼすことがないように、すべての推奨決定は各担当ではなく全員投票によるコンセンサスを重視した<sup>9)</sup>。投票を行う CQ (Clinical Question) に関連して、規定を超える経済的 COI または学術的 COI、その他の COI を有する委員は、議論に参加可能だが投票を棄権、また、全く専門外と委員各自が判断した CQ については棄権を選択することも可能とした<sup>9)</sup>。また、学会代議員からの意見（パブリック・コメント）を参考にして推敲を進めた<sup>9)</sup>。

以下の項目について尋常性白斑診療ガイドライン委員会および一親等内の親族が、尋常性白斑の診断・治

療に関係する企業等から何らかの報酬を得たかを申告し、日本皮膚科学会ホームページ内に掲載した。

## 4. 尋常性白斑の根拠（エビデンス）に基づく医療

医療行為により患者アウトカムが最適化することを目指した推奨とエビデンスレベルを示した。評価はアトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2021<sup>9)</sup>に準拠した。

エビデンスレベルは、A～Cに分けられ、「A：結果はほぼ確実であり、今後研究が新しく行われても結果が大きく変化する可能性は少ない」「B：結果を支持する研究があるが十分ではないため、今後研究が行われた場合に結果が大きく変化する可能性がある」「C：結果を支持する質の高い研究がない」ことを示す<sup>9)</sup>。

研究デザインは、エビデンスレベルを決めるための出発点として使用し、A～Cに分けられ、「A：(1) 質の高い、かつ、多数の一致した結果の無作為化比較試験、(2) 無作為化比較試験のメタアナリシス」「B：(1) 不一致な結果の無作為化比較試験、(2) 質に疑問のある、または、少数の無作為化比較試験、(3) 非無作為化比較試験（クロスオーバー比較試験を含む）、(4) 多数の一致した結果の前後比較試験や観察研究（ランダム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」であることを示す<sup>9)</sup>。

推奨は、エビデンスレベルや臨床経験、益と害のバランス、価値観や治療に対する希望をもとに、推奨した治療によって得られると見込まれる利益の大きさと、利益と治療によって生じうる害や負担とのバランスから総合的に判断した<sup>9)</sup>。委員が各推奨文を「1：強い推奨」と考えるか、「2：弱い推奨」と考えるかについて討議を行い、推奨の強さに対する意見が分かれた場合には、「専門家の合意が得られるほどの強い推奨ではない」と考え、「弱い推奨」とすることを原則とした<sup>9)</sup>。一方、エビデンスレベルが「低い」「とても低い」であっても、委員が全員一致して「1：強い推奨」と判断した場合には、その決定を反映した<sup>9)</sup>。

「強い推奨」とは、得られているエビデンスと臨床経験から判断して、推奨した治療などによって得られる利益が大きく、かつ、治療によって生じうる害や負担を上回ると考えられることを指す<sup>9)</sup>。この場合、医師は、患者の価値観や好み、意向を踏まえたうえで、推

表1 尋常性白斑の分類

非分節型 (vitiligo [non-segmental])	分節型 (segmental vitiligo)	分類不能型 (undetermined/ unclassified vitiligo)
分節型（および分類不能型）以外の白斑を指す。 ・汎発型 (generalized) ・全身型 (universal) ・四肢顔面型 (acrofacial) ・粘膜型 (mucosal) ・混合型 (mixed)	片側性 (uni-) で分節性の分布を示すが、神経支配領域とは一致しないことが多い。対側 (bi-) や、複数分節 (pluri-) に出現することもある。	・限局型 (focal) ・粘膜型 (mucosal: 単一病変)

奨された治療を提案することが望ましい<sup>9)</sup>。「弱い推奨」とは、得られているエビデンスと臨床経験から判断して、推奨した治療によって得られる利益の大きさは不確実である<sup>9)</sup>、または、治療によって生じうる害や負担と利益が拮抗していると考えられることを指す<sup>9)</sup>。この場合、医師は、推奨された治療を行うかどうか、患者の価値観や好み、意向も踏まえたうえで、患者とよく相談する必要がある<sup>9)</sup>。なお、推奨度をつけにくい項目については、エビデンスレベルの評価のみを行った<sup>9)</sup>。

以上より本ガイドラインでは、推奨の強さとエビデンスレベルから組み合わせの推奨文がある<sup>9)</sup>。それぞれの臨床的意味を示す<sup>9)</sup>。

推奨の強さとエビデンスレベルによる推奨文<sup>9)</sup>

1A：根拠のレベルが高く、治療によって得られる利益は大きく、かつ、生じうる害や負担を上回ると考えられる<sup>9)</sup>。したがって、医師は、推奨した治療を行うことが勧められる<sup>9)</sup>。

1B, 1C：根拠のレベルは低い (B)、または、とても低い (C) が、治療によって得られる利益は大きく、かつ、生じうる害や負担を上回ると考えられる<sup>9)</sup>。したがって、医師は、根拠が十分でないことを理解したうえで、推奨した治療を行うことが勧められる<sup>9)</sup>。

2A, 2B, 2C：推奨した治療によって得られる利益の大きさは不確実である<sup>9)</sup>、または、治療によって生じる害や負担と拮抗していると考えられる<sup>9)</sup>。根拠のレベルは、高い (A)、低い (B)、とても低い (C)<sup>9)</sup>。したがって、医師は、治療を選択して提示し、患者と治療を行う（または行わない）か、相談することが勧められる<sup>9)</sup>。

## 5. 尋常性白斑の分類、疫学、病態

### 5.1 尋常性白斑の分類

日本語では白斑は疾患名としての白斑 (vitiligo) と原発疹としての白斑 (leukoderma) を意味する。このガイドラインでは混乱を避けるため、尋常性白斑 (vitiligo vulgaris) を用いる。

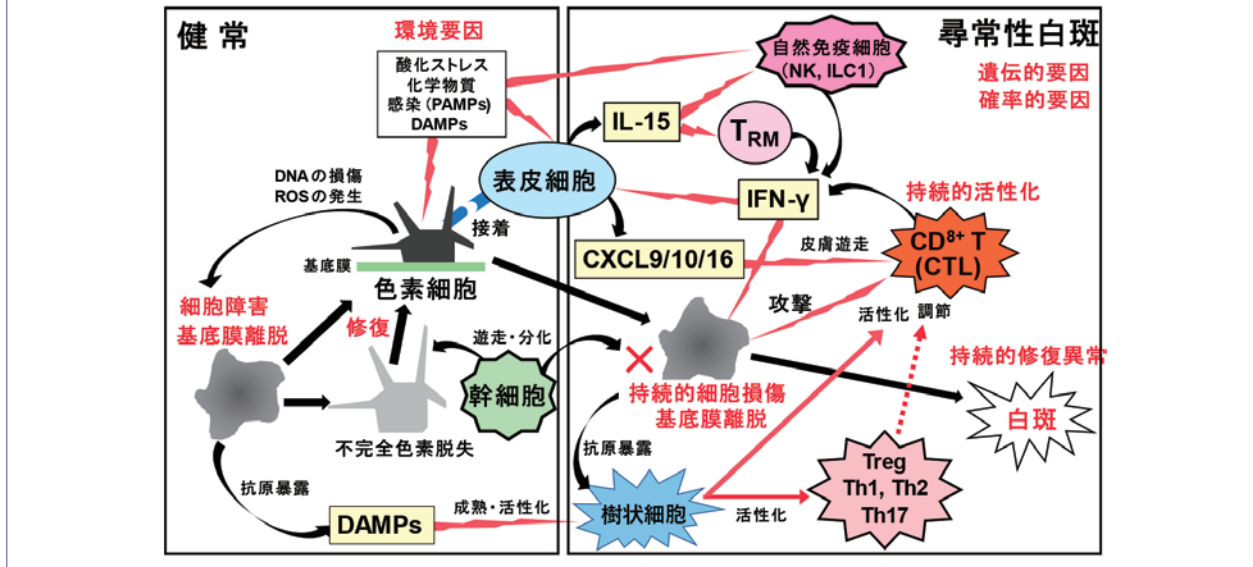
2012年のVitiligo Global Issues Consensus Conferenceでは、分節型尋常性白斑 (segmental vitiligo) を除くすべての非分節型尋常性白斑を単に“vitiligo”もしくは“non-segmental vitiligo”と呼ぶことで合意に至ったが<sup>12)</sup>、2023年の尋常性白斑の国際ガイドラインにおいては、分節型以外の尋常性白斑を“vitiligo [non-segmental]”と呼ぶことにしている<sup>7)</sup>。これは論文、臨床試験、日常診療における混乱を避けるためである。本邦における尋常性白斑の分類はグローバル治療指針に準じて表1の通りとする。本邦における2012年の尋常性白斑診療ガイドラインとの相違点は混合型 (mixed type) が非分節型の中に含まれることとした点と、限局的な白斑や粘膜の単一の白斑は分類不能型とした点である。

### 5.2 尋常性白斑の疫学

尋常性白斑は後天性に生じる脱色素性疾患のひとつで、全人口の約0.5~1%が罹患する<sup>13)</sup>。本邦における疫学調査で、白斑 (leukoderma) を呈する全ての疾患の約60%を占める最も頻度の高い色素異常症であることが示された<sup>1)</sup>。発症に男女差はなく、あらゆる年齢に生じうる<sup>14)</sup>。非分節型は10歳から30歳までの若年者に生じやすく、分節型は非分節型よりもさらに若年に生じやすい<sup>15)</sup>。日本人の非分節型尋常性白斑患者の20.3%に自己免疫疾患を合併し、甲状腺疾患12.0%、

図1 尋常性白斑におけるメラノサイトの持続的損傷に関わる要因

PAMPs, pathogen-associated molecular patterns : DAMPs, damage-associated molecular patterns : ROS, reactive oxygen species : NK, natural killer : ILC1, type-1 innate lymphoid cell : T<sub>RM</sub>, resident memory T cell : Treg, regulatory memory T cell : CTL, cytotoxic T cell  
 確率的要因, 特定の遺伝的要因や環境要因が重なった状態(未発症)で, 白斑発症確率を増加させる複合的な物理的・生理的要因



円形脱毛症 5.3%であった<sup>16)</sup>。日本人では 11.3%に家系内発症を認めた<sup>16)</sup>。欧米では尋常性白斑患者の 20～30%に家系内発症がみられる<sup>17)</sup>。思春期前の子小児における尋常性白斑は、思春期以降の発症例と比べて、ケプネル現象と自然消退傾向が生じやすく、尋常性白斑の家族歴を有する割合が高い<sup>18)</sup>。近年、1970 年から 2004 年にかけて尋常性白斑の発症年齢が上昇し成人尋常性白斑では 2 相性の発症ピークがあること<sup>19)</sup>や、尋常性白斑患者の配偶者で尋常性白斑の発症リスクが 1.89～1.96 倍高いこと<sup>20)</sup>が明らかとなった。現在の生活環境が尋常性白斑発症により影響をおよぼしている可能性がある。

### 5.3 尋常性白斑の病態

#### (1) 遺伝因子と環境因子

尋常性白斑の発症には、1 親等の患者親族や尋常性白斑を発症した 1 卵性双生児の 2 人目の発症リスクが高いこと、しばしば他の自己免疫疾患が併発すること、さらにリスク遺伝子として自然免疫や獲得免疫関連遺伝子が同定されていることから遺伝的要因が関与することは明白である<sup>21～23)</sup>。一方、ゲノムワイド関連研究により、尋常性白斑感受性遺伝子の約半数は免疫制御タンパク質をコードしているが同定遺伝子の発症リスクをすべて合計しても全遺伝的リスクの 25%にしか

相当しないこと<sup>23)</sup>、HLA (human leukocyte antigen) クラス II 発現制御遺伝子座と関連するのは小児発症例で優位であること(総数の 1/3)、などの事実から環境要因の関与も示されている<sup>22, 23)</sup>。

#### (2) 尋常性白斑の発症期, 進行期～非進行期/安定期, 回復期

尋常性白斑は、発症期, 進行期～非進行期/安定期, 回復期の経過を示す。化粧品成分のロドデンドロール(7. 化学白斑 参照)による化学白斑やメラノーマ治療におけるニボルマブ誘導白斑の知見から<sup>24～26)</sup>、まず酸化ストレスなどの環境要因によりメラノサイトが障害・破壊されることが尋常性白斑の発症と進展および病態の維持に重要であることが明らかになってきた<sup>27～29)</sup>。

発症期では、メラノサイトが障害されると HMGB1 などのメラノサイト由来抗原が暴露され、樹状細胞の成熟・活性化を介して抗原特異的な CD8<sup>+</sup>T 細胞(細胞傷害性 T 細胞)および CD4<sup>+</sup>T 細胞(Th1/Th2, 制御性 T 細胞など)が持続的に活性化され、メラノサイト破壊が継続する<sup>30, 31)</sup>(図 1, 2)。HMGB1 は NF-κB (nuclear factor kappa B) 経路を介し<sup>30)</sup>、酸化ストレスは小胞体ストレス(unfolded protein response)経路を経て、ケラチノサイトからの CXCL16 (C-X-C motif chemokine ligand 16) 産生を亢進させ<sup>32)</sup>、細胞

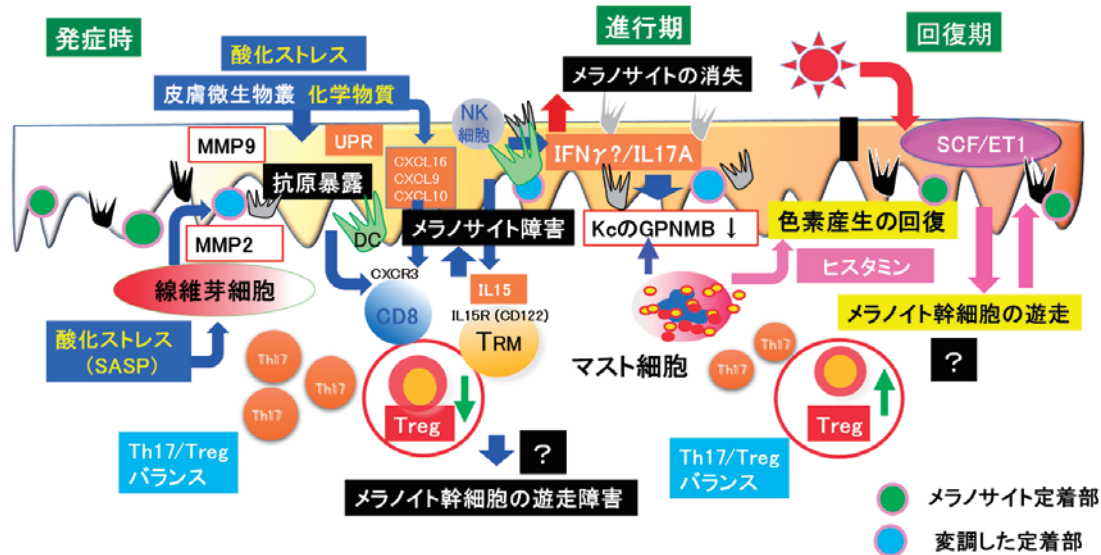
図2 尋常性白斑の発症、進展、回復に関与する細胞と分子

尋常性白斑患者の病変部で観察され、報告された論文、総説、教科書から引用し、検討した発症、進行期～非進行期/安定期、回復期における病因論を示す。一部はマウスモデル、培養皮膚組織の解析結果を交えて作成した。

青線、発症刺激；赤線、回復刺激。

MMP2, 9, matrix metalloproteinase 2, 9 : SASP, senescence associated secretory phenotype : Treg, regulatory T cell : T<sub>RM</sub>, resident memory T cell : UPR, unfolded protein response : GPNMB, glycoprotein nonmetastatic melanoma protein B : SCF, stem cell factor : DC, dendritic cell : Kc, keratinocyte :

2023年末



傷害性 T 細胞の皮膚への遊走を促す。ケラチノサイトはストレス刺激により IL-15 (interleukin-15) を細胞膜上に提示し、レジデントメモリー T 細胞の維持や IFN- $\gamma$  (interferon-gamma), パーフォリン, およびグランザイム B の産生を刺激する<sup>33,34)</sup>。

進行期では、IL-15 が表皮に存在する自然リンパ球である NK (natural killer) 細胞の分化・維持や ICL1 (type-1 innate lymphoid cell) への移行・活性化に寄与し、両細胞の IFN- $\gamma$  産生を促す<sup>35)</sup> (図 1, 2)。IFN- $\gamma$  はケラチノサイトからの CXCL9/10 産生刺激を介して細胞傷害性 T 細胞, NK 細胞, 樹状細胞, 制御性 T 細胞などを皮膚に集積し、さらなる IFN- $\gamma$  の産生とメラノサイトの傷害を促す。また、IFN- $\gamma$  はメラノサイトとインテグリンを介して結合可能なケラチノサイトの接着性膜タンパク質 GPNMB の発現を JAK (Janus kinase) 依存的に低下させる<sup>36~39)</sup> (図 2)。メラノサイトに対してはメラニン合成の抑制, アポトーシスおよび老化を促進する<sup>40,41)</sup>。尋常性白斑表皮組織では、表皮の肥厚と角化亢進, ケラチノサイトのアポトーシスの増加, メラノサイトと基底膜との接着低下などが観察されており<sup>28,29,39)</sup>, IFN- $\gamma$  はこれらの病態にも寄与する可

能性がある。

進行期や非進行期/安定期を通じて、尋常性白斑病変部や傍病変部の真皮上層に著明なリンパ球浸潤は通常観察されない。ケラチノサイト, 線維芽細胞<sup>42~44)</sup>, 肥満細胞, マクロファージなど複数の細胞群の寄与も示唆されている<sup>45~47)</sup>。

非免疫学的なメラノサイト消失機序として, floating melanocyte が近年注目されている。持続的酸化ストレスによりメラノサイトの接着分子である E-cadherin 発現が低下し, ケラチノサイトとの接着が減弱してメラノサイトが表皮外に排除される現象である<sup>48)</sup>。その誘導にケラチノサイト由来の MMP-9 (matrix metalloproteinase 9) が関与する可能性が報告された<sup>29)</sup> (図 1, 2)。IFN- $\gamma$  による基底層ケラチノサイトの GPNMB 発現の低下もメラノサイト消失に関わる可能性がある<sup>39)</sup>。

尋常性白斑の進行期にケラチノサイトの SCF (stem cell factor) 発現が亢進するという報告<sup>49)</sup>と逆に低下しているという報告があり<sup>50)</sup>, 結果としてのメラノサイトのメラニン産生やアポトーシス誘導との関係が議論されている。病変部での肥満細胞の増加<sup>49)</sup>によるヒス

タミンは、尋常性白斑辺縁部の色素産生誘導やメラノサイトの増殖・移動、尋常性白斑部ケラチノサイトの増殖を促すと報告がある<sup>51-53</sup>。

Mishima や Breathnach は、尋常性白斑では $\alpha$ 樹状細胞と呼ばれるメラノソームやバーベック顆粒を欠く樹状細胞が増加すること、 $\alpha$ 樹状細胞とメラノサイトの総和が発症から安定期までほぼ一定の割合で存在することを観察し、両細胞間で移行が見られる可能性を報告している<sup>54,55</sup>。また、Tobin らは、20年以上難治の尋常性白斑部でメラニン顆粒を持たない澄明細胞が存在すること、培養系で樹状突起を消失したメラノサイトを過酸化水素処理することで、樹状突起が出現することを報告している<sup>56</sup>。このような細胞が回復の過程や治療によりどう変化するか今後の解明が期待される。

### (3) 分節型尋常性白斑の病態

分節型については、病因としてニューロン機構、体細胞モザイク、神経原性メカニズム、微小血管皮膚ホーミング、酸化ストレスなど、いくつかの仮説が提案されている<sup>57,58</sup>。IFN- $\gamma$ を産生するメラノサイト抗原反応性細胞傷害性T細胞が病変部の基底層に移動していることから、細胞傷害性破壊を示す証拠が増えている<sup>59-61</sup>。全身性の自己免疫疾患の併存は少なく<sup>62,63</sup>、表皮メラノサイトに対する局所的な細胞傷害反応の関与が示唆される。

## 6. 尋常性白斑患者の皮膚癌罹患率

### 6.1 尋常性白斑パラドックス

表皮メラニンは紫外線を吸収・遮蔽して皮膚発癌を抑制する。有色人種より白人、白皮症などの表皮メラニンの減少や欠失した患者では紫外線誘発性発癌リスクが高い。しかし、尋常性白斑は表皮のメラノサイト減少、消失があるが、発癌リスクが有意に低い<sup>64</sup>。紫外線遮蔽というメラニンの本来の役割からすると逆説的な現象が尋常性白斑パラドックスである。尋常性白斑のメラニン減少・消失は必ずしも紫外線発癌のリスクになり得ないだけでなく、尋常性白斑患者には発癌リスクを回避する遺伝的・免疫学的要因があることを示唆する。

### 6.2 尋常性白斑患者のコホート研究：悪性黒色腫、悪性黒色腫を除く皮膚癌発症リスク

Hammond らは、尋常性白斑患者での悪性黒色腫、

悪性黒色腫を除く皮膚癌発症リスクにつき既出論文やデータベース 1,000 余りを解析した結果、症例数が多く信頼度の高い以下5つの論文を抽出した<sup>65</sup>。1) Paradisi らは、2万5千人の対照群に比べ1万人の尋常性白斑コホートでは悪性黒色腫、悪性黒色腫を除く皮膚癌合わせて相対リスク(RR)が0.24(95% CI 0.13~0.45)、悪性黒色腫を除く皮膚癌だけの比較でRRが0.19(95% CI 0.14~0.17)と、いずれも著明に低下していた<sup>66</sup>。2) Teulings らは、1,300人の尋常性白斑患者につき、対照と比べた悪性黒色腫発症率はodds ratio (OR)で0.32(95% CI 0.12~0.88)、悪性黒色腫を除く皮膚癌発症率はORが0.28(95% CI 0.16~0.50)と著しく低下していた<sup>67</sup>。さらに、過去における紫外線暴露(日光浴の習慣や治療)の期間・程度など交絡因子を除き補正コントロールした解析結果も同様であり尋常性白斑患者での発症率は低いと結論づけた。3) Lindelof らの千人余りの患者コホートでは、悪性黒色腫発症例は1例のみで悪性黒色腫を除く皮膚癌発症者はいなかった<sup>68</sup>。これは絶対リスクが0.001(95% CI 0.0002~0.0054)で極端に低い値である<sup>65</sup>。4) Hexsel らは、200人の白人と277人の非白人の尋常性白斑患者の遡及的解析で、女性患者で基底細胞癌が認められなかった以外、悪性黒色腫を除く皮膚癌発症率は対照データと変わらないと報告した<sup>69</sup>。5) Schallreuter らは、136例の白人の白斑患者で遡及的検索した結果、1例も悪性黒色腫を除く皮膚癌を発症しなかったと報告した。同時に検討した生検で表皮にはphoto-agingの所見が欠如し、临床上、多型日光疹、日光尋麻疹、日光皮膚炎などの光線性皮膚障害もみられないと報告した<sup>70</sup>。

英国の1万5千人以上の尋常性白斑患者と6万人の対照を比較としたコホート研究でも、38%皮膚癌の発症率が低下していた<sup>71</sup>。台湾健康保険研究データベースによる1万3千人以上の尋常性白斑患者コホート研究でも同様に、対照群に比べ皮膚癌ハザード比が低下していた<sup>72</sup>。

一方、韓国健康保険研究データベースの13万人以上の尋常性白斑コホートにおいて皮膚発癌リスクは悪性黒色腫、悪性黒色腫を除く皮膚癌でハザード比がそれぞれ3.32、1.29と逆に対照群より高いことが明らかとなった。ただし、紫外線療法を施行した白斑患者でハザード比が上昇しないことを確認している。健常人において白人にくらべ韓国人の皮膚癌発症率が著明に低いことも考慮すると、コホート研究に人種差が影響す

る可能性が指摘された<sup>73)</sup>。

### 6.3 紫外線療法は安全か

尋常性白斑患者と健常者対照群との比較におけるコホート研究結果と同様、尋常性白斑では長期にわたるNB (narrowband)-UVB (ultraviolet B) 療法によっても悪性黒色腫や悪性黒色腫を除く皮膚癌の発症率は有意に上昇しないことが示されている<sup>74, 75)</sup>。Baeらは、計6万人の尋常性白斑患者をNB-UVBの照射回数(0, 50, 100, 200回)の群間比較で10年間の皮膚発癌リスクは、200回以上照射で有意に日光角化症の発症率が増加するが、いずれの群でも悪性黒色腫や悪性黒色腫を除く皮膚癌のハザード比は不変であった<sup>75)</sup>。

### 6.4 尋常性白斑患者の他臓器癌発症率

最近中国と台湾からの報告で、尋常性白斑患者は皮膚癌以外に肺癌、乳癌などいかなる癌についても発症リスクが低いとされた<sup>72, 76)</sup>。尋常性白斑患者の免疫機構の特性やDNA修復機構などの遺伝的要因が、皮膚のみならず他臓器の発癌抑制にも働いていることを示唆している<sup>77)</sup>。

### 6.5 今後の治療方針と問題点

1. 尋常性白斑治療で、NB-UVB療法はエキシマレーザー・ライト・LEDを含めて皮膚癌の発癌リスクは低いということが現時点(\*)での世界的なコンセンサスである<sup>78)</sup>。

2. NB-UVBを200回以上照射すると優位に日光角化症の発症率が増加するとの報告は<sup>75)</sup>、尋常性白斑に対する光線療法の総照射回数の上限を示唆する。

3. 尋常性白斑の新たな治療薬JAK阻害薬などが、最近皮膚癌発症リスクを上昇させる危険性が報告されている<sup>79)</sup>。今後、過去の紫外線療法や免疫抑制療法の使用歴にも留意すべきである。

(\*) 2023年末

## 7. 化学白斑

### 7.1 化学白斑の経緯

原因化学物質が特定される化学白斑 (chemical-induced vitiligo/chemical vitiligo) は、尋常性白斑との鑑別、あるいはその誘因として検討が必要な疾患であり、尋常性白斑の発症機序を考えるモデルともなる。

化学白斑は、1939年 Oliverらによりゴム手袋に含ま

れるハイドロキノンモノベンジルエーテルに暴露された革手袋製造労働者48人中25人の上肢・手に斑状の脱色素斑を生じた報告が第1報である<sup>80)</sup>。その内の数名にはハイドロキノンモノベンジルエーテルに接触していなかった遠隔部にも同様の脱色素斑が生じた。その成分をすべてパッチテストしたところ、抗酸化剤であるハイドロキノンモノベンジルエーテルだけが、パッチ部位に炎症反応を生じ、その後脱色素斑を生じた結果、白斑の原因化学物質として特定された。今日まで様々な化学物質が白斑を生じた原因物質として報告されている<sup>80, 81)</sup>。

メラニン生成抑制物質であるロドデンドロール (4-[4-ヒドロキシフェニル]-2-ブタノール, rhododendrol, Rhododenol) (RD) を配合する薬用化粧品は2008年に厚生労働省から認可されたが、使用者の皮膚適応部位に高頻度に白斑が生じていることが判明し、2013年7月より製品の自主回収が行われた。その後の調査により、使用者の2.4%、19,600人余に「白斑」が確認されて社会問題となった<sup>24, 82)</sup>。本ガイドラインではRD白斑の臨床的研究<sup>24, 82~87)</sup>、また、基礎的研究<sup>24, 88~96)</sup>で、明らかになった最近の知見をもとに、化学白斑を概説する。

### 7.2 名称と定義

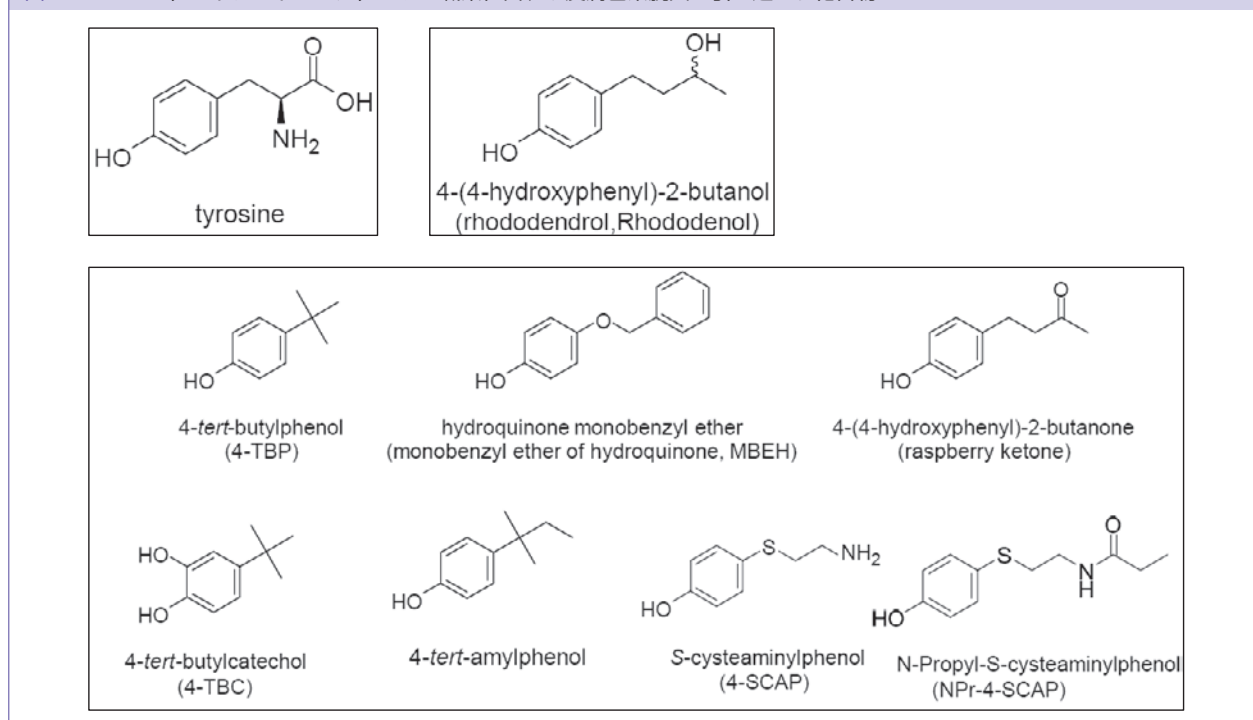
化学白斑は表皮メラノサイトを選択的に破壊する種々の化学物質に繰り返し暴露することにより発症し、メラノサイトに対する自己免疫により発症する尋常性白斑に類似した皮膚の色素欠損の病型であると定義される<sup>81, 97)</sup>。

Harris<sup>81)</sup>はchemical-induced vitiligoを、Ghosh<sup>97)</sup>はより簡明なchemical vitiligoを提唱した。Chemical-induced leukoderma/depigmentationは臨床的にも病理組織学的にもnon-chemically induced vitiligoと鑑別困難である<sup>81, 97)</sup>。また、化学物質はメラノサイトに対する自己免疫を誘導しうる<sup>81, 97)</sup>。

日本皮膚科学会は「RD含有化粧品の安全性に関する特別委員会」を設置し、RDによる脱色素斑の疾患名を和名「RD誘発性脱色素斑」、英名Rhododenol-induced leukodermaとし、その後、一般名称を使用したrhododendrol-induced leukodermaが使用されている<sup>24, 25, 82, 86, 87)</sup>。

RD誘発性脱色素斑の治療経過は大きく3つに分けられた。患者の86%は、白斑がRD化粧品塗布部位に限局し、その中に、使用中止のみで治癒した群と、紫

図3 チロシン、ロドデンドロール、および職業性白斑や皮膚色素脱失を引き起こす化合物



最上 (西巻) 知子：化学物質による白斑—職業性白斑の機序とロドデノール白斑—, Bull Natl Inst Health Scie, 2015 ; 133 : 13-20. より転載

表2 化学白斑の代表的な原因物質

アレルギー性接触皮膚炎		伴う	伴わない
パッチテスト		陽性	陰性
代表的 原因物質	フェノール類	4-tert-ブチルフェノール <sup>109)</sup> ロドデンドロール (ロドデノール) <sup>24, 25, 82, 86, 87)</sup> ハイドロキノンモノベンジルエーテル <sup>80)</sup> ハイドロキノン <sup>102)</sup> ラズベリーケトン <sup>105)</sup> 4-tert-アミルフェノール <sup>101)</sup>	4-tert-ブチルフェノール <sup>99, 100)</sup> ロドデンドロール (ロドデノール) <sup>24, 25, 82, 86, 87)</sup> 4-tert-アミルフェノール <sup>101)</sup> ハイドロキノン <sup>102)</sup> ハイドロキノンモノベンジルエーテル <sup>80)</sup> ハイドロキノンモノメチルエーテル <sup>98)</sup> コウジ酸 <sup>103)</sup> チモール <sup>104)</sup>
	カテコール類	4-tert-ブチル-カテコール <sup>106)</sup>	p-tert-ブチル-カテコール <sup>106)</sup> p-イソプロピルカテコール <sup>107)</sup>
	その他	パラフェニレンジアミン <sup>110~112)</sup> アゾ染料 <sup>113)</sup> 没食子酸プロピル <sup>114)</sup> フマル酸ジメチル <sup>115)</sup> 塩基性青 75 <sup>116)</sup>	

外線治療等が色素再生に必要であった群が存在した。この2つの群は、RD-induced leukodermaが相応しい。しかし、患者の14%はRD化粧品を塗布した部位を超えて白斑が拡大し、メラノサイトの自己免疫が関与するRD-induced vitiligoあるいはRD vitiligoと呼ぶべき群になる<sup>25,87)</sup>。本ガイドラインでは、これらを含み

ながら、本疾患を以後「RD白斑」と略す。

### 7.3 原因化学物質とその特徴

化学白斑を生じた化学物質の多くはフェノール類、カテコール類で、フェノール類はメラニン合成に必要なアミノ酸であるチロシンの構造類似物質である<sup>81,97)</sup>



(図3, 表2). フェノール類では, ハイドロキノンモノベンジルエーテル<sup>80)</sup>, ハイドロキノンモノメチルエーテル<sup>98)</sup>, 4-tert-ブチルフェノール<sup>99,100)</sup>, 4-tert-オクチルフェノール<sup>100)</sup>, 4-tert-アミルフェノール<sup>101)</sup>, ハイドロキノン<sup>102)</sup>, コウジ酸<sup>103)</sup>, チモール<sup>104)</sup>, およびRD<sup>24, 25, 82, 86, 87)</sup>が, また, RDのカルボニル誘導体である4-(4ヒドロキシフェニル)-2-ブタノン(ラズベリーケトン)<sup>105)</sup>, カテコール類では4-tert-ブチルカテコール<sup>106)</sup>と4イソプロピルカテコール<sup>107)</sup>などが報告されている。

これらの中には, 皮膚炎が先行し, パッチテストで陽性になったアレルギー性接触皮膚炎を伴った白斑症例を含む報告がある。フェノール類ではハイドロキノンモノベンジルエーテル<sup>80)</sup>, 4-tert-ブチルフェノール<sup>109)</sup>, 4-tert-アミルフェノール<sup>101)</sup>, ハイドロキノン, RD<sup>24, 82)</sup>, ならびに, ラズベリーケトン<sup>105)</sup>, カテコール類では4-tert-ブチル-カテコール<sup>106)</sup>が報告されている。

その他の化学物質としてアレルギー性接触皮膚炎後に白斑を生じた症例は, パラフェニレンジアミン<sup>110~112)</sup>, アゾ染料<sup>113)</sup>, 没食子酸プロピル<sup>114)</sup>, フマル酸ジメチル<sup>115)</sup>, 塩基性青75<sup>116)</sup>などの報告がある。

RD白斑患者では, 約4割が白斑発症前に紅斑や瘙痒などの炎症症状を生じていた。RD 2%ワセリンのパッチテストにより, 患者の13.5% (25/185例) が陽性であった。炎症症状を伴った症例では20% (20/100例), 炎症症状を伴わなかった症例では6.8% (5/74例) が陽性であった<sup>82, 86)</sup>。なお, パッチテスト部位に色素脱失を生じたのはパッチテスト陽性であった1例 (1/185例) に過ぎなかった。また, 白斑部と健常部にパッチテストした症例では, 白斑部, 健常皮膚部両者に陽性反応があり, 白斑部の反応が強い場合もあった。惹起反応にメラノサイトの存在は不要と考えられた。なお, 白斑を伴わないRDのアレルギー性接触皮膚炎例は報告がなく, アレルギー性接触皮膚炎はRDのメラノサイトの細胞毒性に関与している可能性がある。

#### 7.4 化学白斑の臨床症状

RD白斑の多くはRD化粧品を使用した30歳以上の成人女性で, 最も多い年齢層は60代であった<sup>83~85)</sup>。患者の2.8%に尋常性白斑の既往があった<sup>83)</sup>。臨床症状は, まず, RD化粧品を使用した部位の皮膚の色が薄くなり, 症状が進行すると, 毛の色は正常で小斑状のまだらな脱色素斑: 紙吹雪様脱色素斑 (confetti-like depigmentation) と, 境界の明瞭な毛の色も白い完全脱色素斑がみられた。RD化粧品塗布部位を超えて脱

色素斑が拡大する。尋常性白斑と類似する経過を示した症例が当初4% (使用者の0.09%)。1年5カ月後には14% (使用者の0.34%) であった<sup>24, 82~87)</sup>。この割合は, 尋常性白斑が世界的に全人口の約0.5~1%に見られるとするなら, 尋常性白斑と類似した素因を有したと考えても矛盾しない。

化学白斑では, 暴露された部位に初めに色素脱失が生じるが, 不完全色素脱失, 完全色素脱失の両者があり, また, 暴露された部位を超えて白斑が拡大する場合があるなど, 尋常性白斑と肉眼的に鑑別は困難である場合が多い<sup>81, 97)</sup>。尋常性白斑の鑑別に化学白斑を念頭に置き, 白斑が初発した部位へフェノール類・カテコール類等の化学物質の暴露の有無を検討する必要がある。

#### 7.5 化学白斑の診断

RD白斑の診断は, 1) RD化粧品の使用前には脱色素斑がなく, 2) 使用後に使用部位に脱色素斑を生じ, 3) 使用中止後1カ月で脱色素斑の拡大が止まる, ないしは色素再生が認められる場合を確実例とした<sup>82, 86)</sup>。

化学白斑の診断基準は, 確定されたものがないが, Ghoshは1) 後天的白斑類似脱色素斑病変, 2) ある特定の化学物質に繰り返し暴露された履歴, 3) 化学物質暴露部位に一致した白斑類似斑, 4) 紙吹雪様脱色素斑の4つの条件の3つを満たす場合をchemical leukoderma syndromeと診断し, また, そのstage分類を提唱している<sup>97, 117)</sup>。

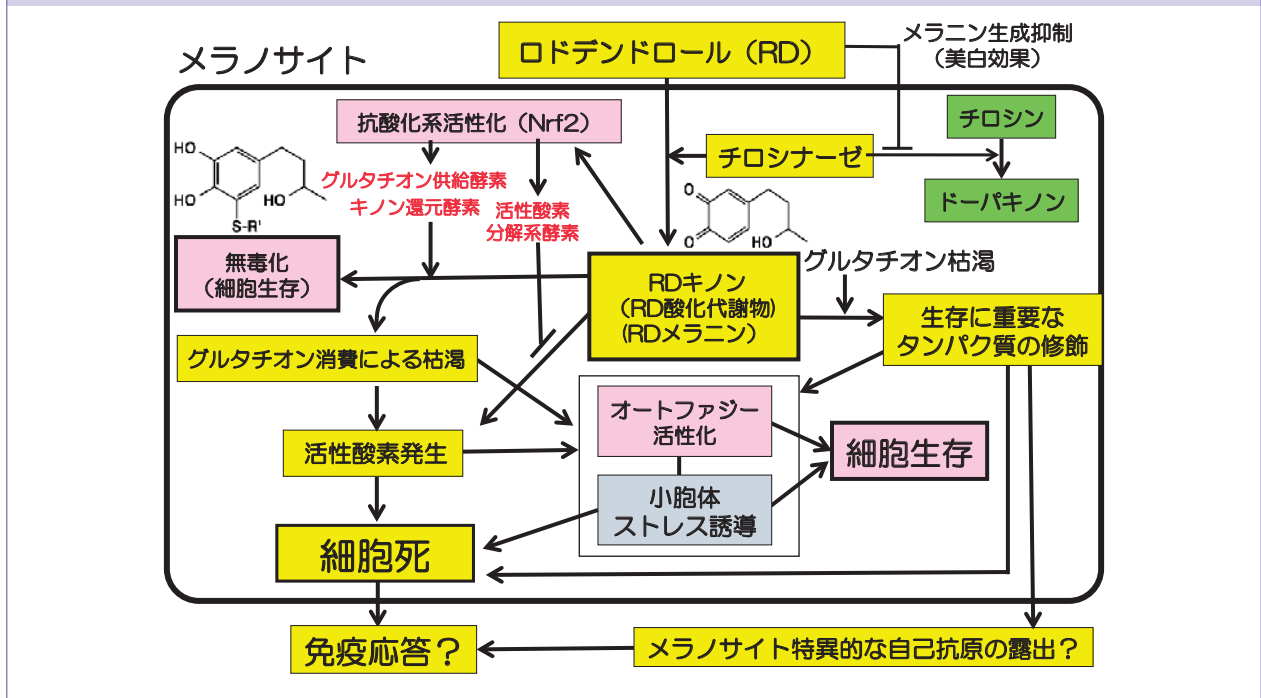
原因化学物質の診断には被疑化学物質のパッチテストと小範囲での連続塗布試験は試みしてみる価値はあるが, 偽陰性があること, 白斑が生じた場合に難治であることへの理解を得て実施する必要がある。

#### 7.6 化学白斑の予後

RD化粧品の自主回収1年5カ月後の予後調査では, RD白斑965例のうち「完治」3%, 「ほぼ治癒」13%, 「軽快」65%, 「やや軽快」1%で, 82%の患者が軽快以上であった。しかし「不変」14%, 「悪化」2%で, 16%は今後も治療の必要な難治例であった<sup>85)</sup>。

自主回収5年後のRD-Team 2018年調査で経過を追えたRD白斑329例では, 脱色素斑が「治癒」13%, 「軽快してきている」71%, 「不変」14%, 「増えている」2%で, 全体の84%が軽快していた。患者の23%は調査当時も通院中で, 77%は通院を終了していた。5年後の対象の約16%は難治な症例であり, 14%は明

図4 RDによるメラノサイト特異的な細胞障害誘導と回避のメカニズム



らかに塗布部位を超えて白斑が生じている尋常性白斑と同等の状態と考えられる。

### 7.7 発症メカニズム

RD化粧品を使用した2.4%がRD白斑を発症し、多様な病態を示し、先に述べた通り治療過程は大きく3タイプに分類された<sup>25,87)</sup>。

これらの事実は、発症の個人差を生む理由に加え、発症と治療経過に複数のメカニズムが存在する可能性を示唆している<sup>25,87)</sup>。

RDが多量にあると、RDはチロシナーゼによってメラノサイトの生存をおびやかす物質であるRD代謝物(RDキノン)に変化する<sup>88,89)</sup>。RDキンは細胞内の抗酸化(解毒)物質であるグルタチオンを消費して活性酸素ができやすい状態を作る<sup>90)</sup>。過剰な活性酸素は細胞を障害し、メラノサイトが減少する原因になる<sup>91)</sup>。RD代謝物はメラノサイトが生きていくうえで必要なタンパク質と結合して変性させるので、結果的に細胞の減少につながる<sup>92)</sup>。解毒のためにグルタチオンが多量に使われて新たな供給が間に合わなくなると、この変性反応がより起こりやすくなる(図4)。

これらの一連のできごとは、RDの使用中止により生じなくなり、新たなメラノサイトによって補われる。また、これらの反応は通常のチロシンからメラニンが

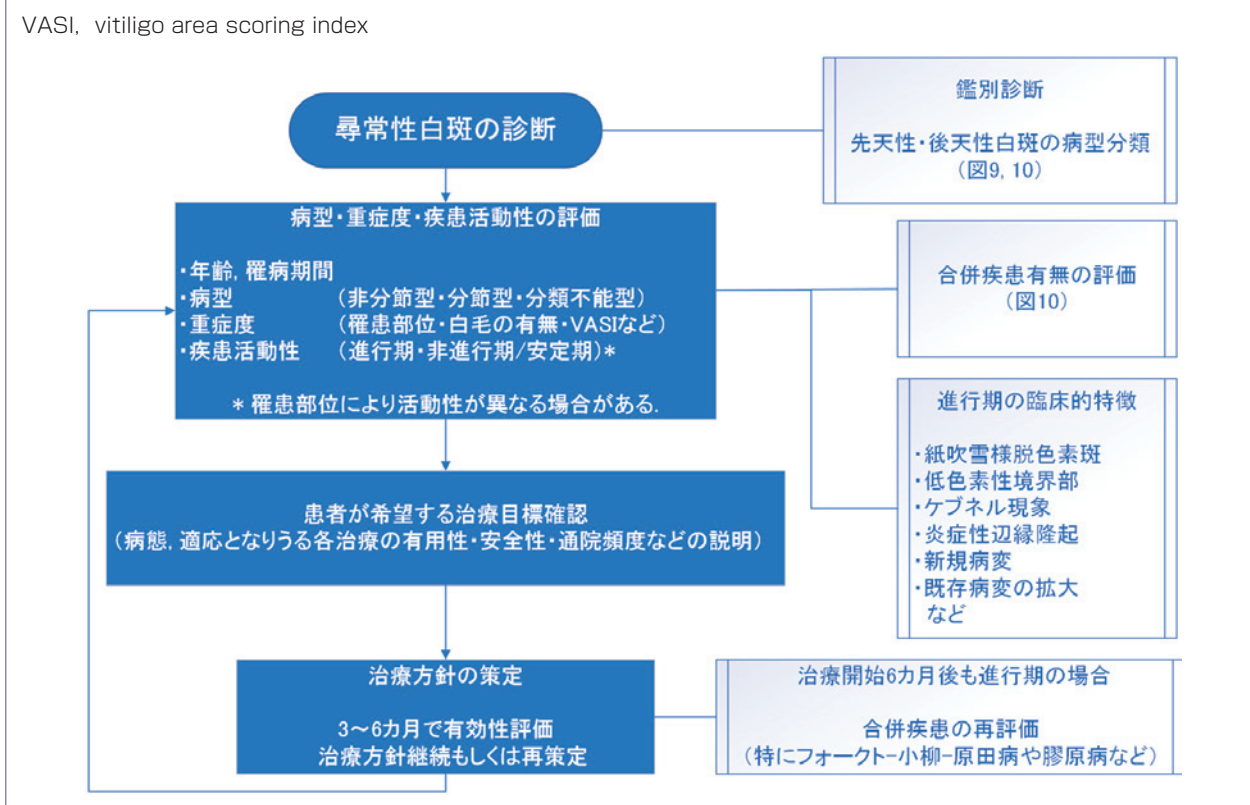
できるときにも同様に起こると考えられるが、RDの使用で脱色素斑が起こるのはRD由来の代謝物のほうが細胞により悪影響を与えるからと考えられている。

RD白斑発症と治療経過の個人差を生む6つの要因が報告されている。1)メラノサイトの細胞障害性の引き金となるRDキンを生成するには、メラノソーム内での成熟したチロシナーゼが必須であり、さらに基質となるべきRDがメラノソーム内へ効率よく取り込まれる必要がある。紫外線やサイトカインなどがチロシナーゼ誘導要因となる<sup>25,87)</sup>。チロシナーゼ発現およびアポトーシス過程に関連するCDH13/T-cadherinがRD白斑の感受性遺伝子であることが明らかにされている<sup>94)</sup>。2)RDキンの解毒能力とROS(reactive oxygen species)捕捉能力が関与する<sup>95,96)</sup>。3)オートファジーの活性化および小胞体ストレス応答能力があればRD障害性を回避できると考えられる<sup>118)</sup>。4)メラノサイト特異的タンパク質の抗原提示能<sup>93,119)</sup>。5)毛包由来メラノサイト前駆細胞の増殖・遊走・分化能などである<sup>120)</sup>。6)色素脱失や過剰な色素再生に関わるメラノサイト以外の細胞の関与の程度差は、発症リスク、症状、および予後に影響を与える可能性がある。

### 7.8 治療

RD白斑では、RD化粧品の使用を中止することで自

図5 診療アルゴリズム その1



然回復する症例が多かった<sup>83-85)</sup>。三次全国調査<sup>85)</sup>では約20%の症例に紫外線療法が施行され、顔面の白斑が約50%、手背は約30%で有効以上の効果ありと医師が判断し、医師と患者、双方へのアンケート調査では医師の59%、患者の63%が紫外線療法は有効と答えている。RD-Team 2018年調査では、紫外線療法を17%の患者に施行し、72% (46/64名) で治療効果を認めた。発症から1年以内に照射を始めた89% (8/9名)、1~2年で始めた78% (14/18名)、2年以上で始めた86% (12/14名) に有効であった。

その他、天然型ビタミンD3の内服により、RD白斑の症状が改善するとの報告がある<sup>121)</sup>。RD白斑が長期間残存する場合は、色素細胞が破壊される尋常性白斑と同じ状態になっていると考えられる。現在、JAK阻害薬で炎症や免疫反応を抑制することで尋常性白斑を改善させる研究が行われている<sup>122, 123)</sup>。

## 7.9 生活指導

カモフラージュ化粧品を用いた化粧は色調を整え、色の差をより目立たなくすることができる (11.11 カモフラージュメイク療法 参照)。

## 8. 診療アルゴリズムと白斑・白皮症の病型分類

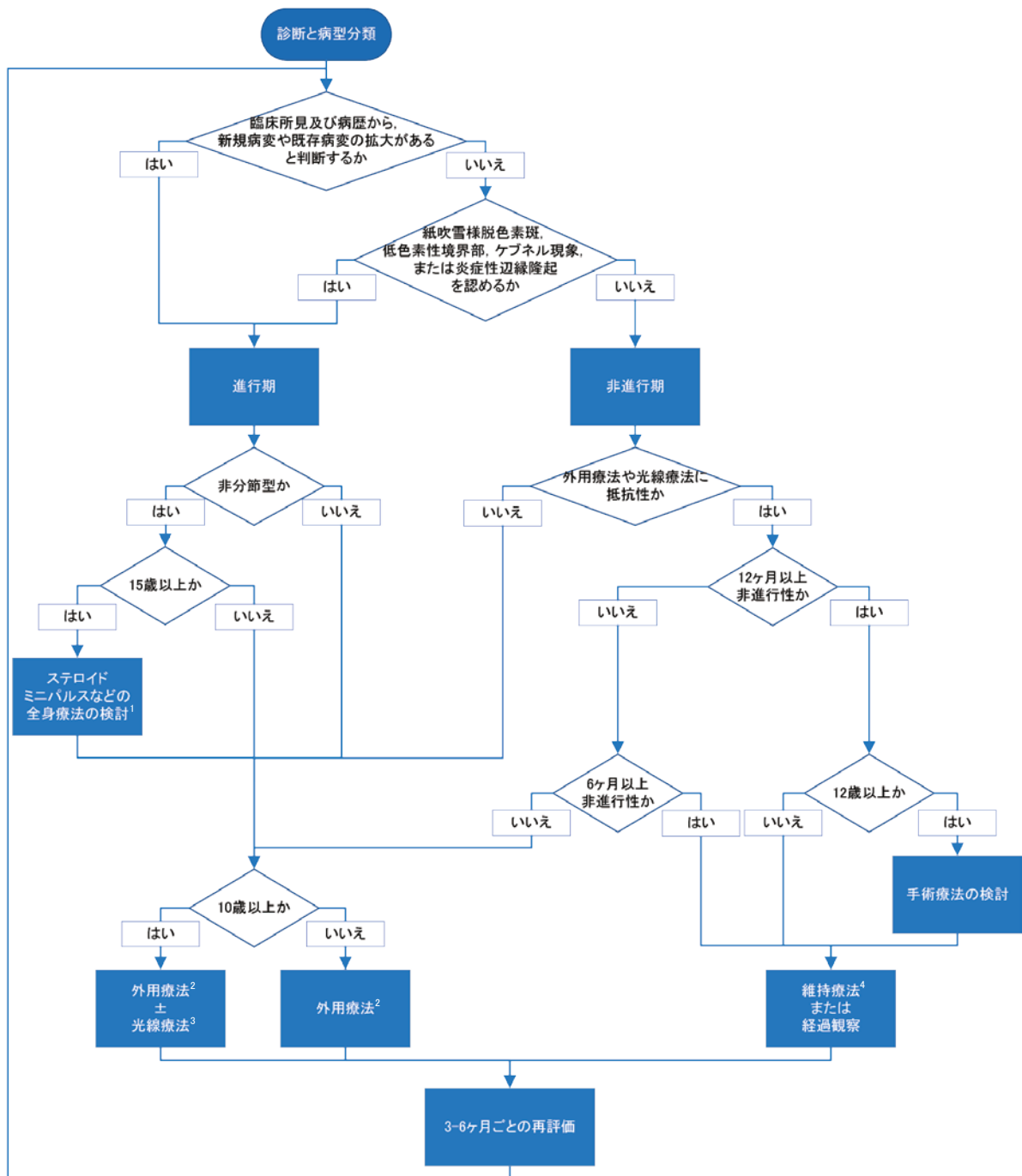
診療アルゴリズム (図5~7)、尋常性白斑の評価法: VSAS (vitiligo signs of active score) (図8)<sup>124)</sup>、先天性白斑・白皮症の病型分類 (図9)、後天性白斑の病型分類 (図10) を示す。VSASを用い、進行期か非進行期/安定期か、進行期ならその病勢を評価する。それぞれの詳細は各項目で記載されている。

## 9. 鑑別診断、診断、臨床症状の評価

### 9.1 鑑別診断

まだら症やワールデンブルグ症候群などの遺伝性色素異常症、フォークト-小柳-原田病、脱色素性母斑、炎症後脱色素斑、白色枇糠疹、progressive macular hypomelanosis、老人性白斑 (国際的にはおもに idiopathic guttate hypomelanosis と診断される)、感染症 (癩風・梅毒・ハンセン病など)、線状苔癬、サットン母斑、色素脱失性菌状肉疣症、悪性黒色腫/免疫チェックポイント阻害薬関連白斑、薬剤誘発性脱色素斑、

図 6 診療アルゴリズム その2



一般的な注意点

- 本文中の情報や推奨を参考にしつつアルゴリズムを使用する。
- 合併症がある場合は当該科に紹介する。
- 治療のメリット・デメリット、疾患が患者に与える影響、疾患活動性、皮疹活動部位に基づき、共有意思決定支援を用い、治療目標を決定する。
- ケプネル現象の回避、メディカルメイクアップ、サンスクリーン使用などの情報提供を行う。

<sup>1</sup>F-VASI 0.5以上またはT-VASI 3以上の重症度を目安とする。  
<sup>2</sup>ステロイド外用(部位に応じランクを調整し、長期使用を避ける。小児の場合は2-4ヶ月の使用を目安とする)/タクロリムス外用(添付文書の文言を考慮する)\*  
 /JAK阻害剤外用(有効性、安全性ともにエビデンスは少なく慎重に使用する)\*/ビタミンD3外用\*が含まれる。  
<sup>3</sup>累積照射回数は200回までとする(Bae JM, et al, JAMA Dermatol, 2020)。陰部、眼は防御する。それぞれの光線療法の特徴や適応については本文を参照する。  
<sup>4</sup>2回/週のステロイドまたは隔週のタクロリムス外用などを用いる。  
 \*2023年末、本邦で保険収載されていない。

図7 診療アルゴリズム その3 光線療法

NB-UVB, narrowband-ultraviolet B

	照射頻度	初回照射量	漸増照射量	最大照射量	累積照射回数
<b>全身照射</b>					
NB-UVB	週1～2回	200-300 mJ/cm <sup>2</sup>	50-100 mJ/cm <sup>2</sup>	1,500 mJ/cm <sup>2</sup>	200回まで
<b>ターゲット照射</b>					
エキシマレーザー/ ライト	週1～2回	100 mJ/cm <sup>2</sup>	50 mJ/cm <sup>2</sup>	750 mJ/cm <sup>2</sup>	200回まで

# 陰部・眼は保護する。それぞれの光線療法の特徴や適応については本文を参照する。

COVID-19 関連白斑などが鑑別にあがる<sup>125-128)</sup>。

フォークト-小柳-原田病は全身の白斑にブドウ膜炎・髄膜炎・難聴を三徴として合併する疾患である。メラノサイトを含むブドウ膜・髄膜・内耳・皮膚・毛根などへの自己免疫応答がその原因と言われており、実際に患者末梢血中にはチロシナーゼなどのメラノサイト合成に関わる蛋白のペプチドを認識するT細胞が同定されている<sup>129)</sup>。尋常性白斑が皮膚・毛根のメラノサイトのみをターゲットとしているのに対し、フォークト-小柳-原田病では何故、他臓器のメラノサイトもターゲットとしているのかは不明である。しかし、近年のゲノムワイド関連解析などの遺伝学的解析により、両者では遺伝的背景がやや異なっていることがわかっており<sup>130, 131)</sup>、ひいては異なる免疫学的プロファイルがその一因であることが想定される。

悪性黒色腫の患者において、特に免疫チェックポイント阻害薬の投与やイミキモド外用の副反応としての白斑は、その発症メカニズム自体は尋常性白斑やサットン母斑と類似しており、臨床的には尋常性白斑と鑑別するのは困難である<sup>125, 132)</sup>。また、皮膚が色白である場合、肝斑などの色素斑に挟まれた正常の皮膚が白斑様の外観となり、誤って尋常性白斑と判断される場合があるので注意が必要である。

## 9.2 診断

尋常性白斑はメラノサイトが進行性に消失することで全身に脱色素斑が生じる疾患であり、通常その診断は臨床診察のみで可能なことが多い(表3)。ウッド灯による観察は病変の範囲や重症度の判定に有用である。臨床診察のみによる診断が困難な場合は、詳細な発症経過の聴取や皮膚生検、KOH直接鏡検などの真菌検査、血液検査などを行い、先天性疾患、感染症、皮

膚リンパ腫といった上述の鑑別診断を除外する。自己免疫性甲状腺炎の合併頻度は特に高いため、血清中の甲状腺自己抗体と甲状腺ホルモン値の測定はスクリーニング検査として行うことを推奨する<sup>7, 12)</sup>。もし患者の既往歴や血液検査などで他の自己免疫疾患の合併が疑われる場合はさらなる検査を行う。

## 9.3 臨床症状の評価

### (1) 初診時アセスメント

初診時には、患者の病態を把握するとともに、尋常性白斑の病因・臨床経過・治療の選択肢などについて説明するために、十分な時間をかけることを推奨する<sup>7, 12)</sup>。初診アセスメントチェックリストを表4に示す。特に尋常性白斑の病型、病勢、罹患部位、罹病期間、白毛の有無などを詳細に把握することは、治療方針の決定や予後を予測する上で非常に重要である。臨床写真に関して、2020年に公開された標準方法を用いて撮影することが望ましい(図11, 12)<sup>133)</sup>。合併症状評価として、他の自己免疫疾患を示唆する臨床症状の有無、聴覚障害や神経障害の有無(フォークト-小柳-原田病などの鑑別)などを確認する。また、円形脱毛症やアトピー性皮膚炎、乾癬などの皮膚疾患においても尋常性白斑の合併が報告されており<sup>62)</sup>、評価しておくべきである。

### (2) 重症度判定, 疾患活動性判定, 疾病負荷度判定, 治療効果判定

治療効果を客観的に評価するために、尋常性白斑の重症度判定, 疾患活動性判定, 疾病負荷度判定, 治療効果判定法が必要となる。

#### 1) 重症度判定

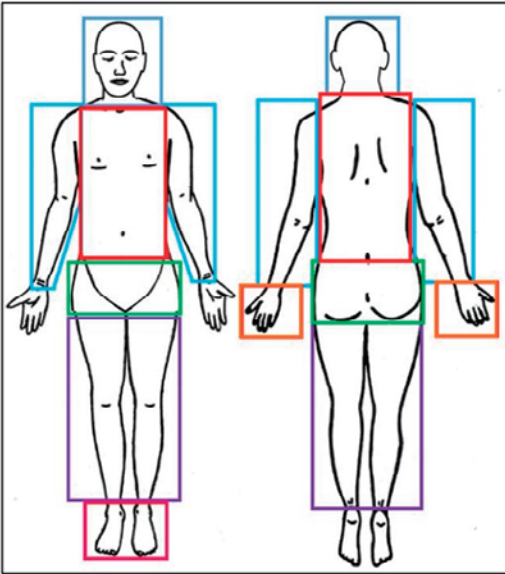
尋常性白斑の重症度判定法として、VASI (Vitiligo Area Scoring Index), VETFa (Vitiligo European

図 8 尋常性白斑の評価法：VSAS

VSAS, Vitiligo Signs of Activity Score

VSAS は尋常性白斑の疾患活動性に関連する臨床症状を評価、および定量化する方法である。(9.3 (2) 2) 疾患活動性判定 の項参照)

### Vitiligo Signs of Activity Score (VSAS)




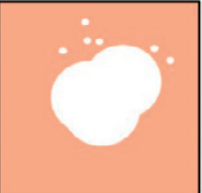
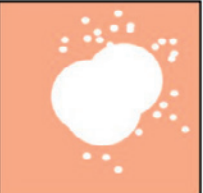

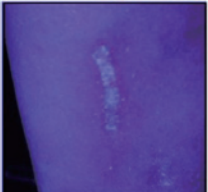
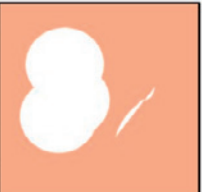
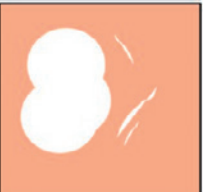
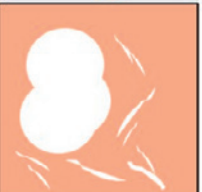


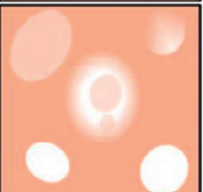

**Confetti-like depigmentation:**  
Present: Yes  No   
Global grade\*: **C1 C2 C3**

**Koebner type 2B:**  
Present: Yes  No   
Global grade\*: **K1 K2 K3**

**Hypochromic areas/borders**  
Present: Yes  No   
Global grade\*: **H1 H2 H3**

*	Grade 1	Grade 2	Grade 3
Confetti-like depigmentation	< 10	10-50	> 50
Koebner phenomenon type 2B	1	2-5	>5
Hypochromic areas/borders	1	2-5	> 5

Number of locations with (at least 1) disease activity signs	.../15	VSAS
Number of locations with confetti-like depigmentation	.../15	c-VSAS
Number of locations with Koebner phenomenon type 2B	.../15	k-VSAS
Number of locations with hypochromic areas/borders	.../15	h-VSAS

Vitiligo disease activity signs		Grade 1	Grade 2	Grade 3
<b>C</b> Confetti-like depigmentation				
<b>K</b> Koebner phenomenon				
<b>H</b> Hypochromic areas/borders				

van Geel N, Passeron T, Wolkerstorfer A, Speckaert R, Ezzedine K : Reliability and validity of the vitiligo signs of activity score (VSAS). Br J Dermatol. 2020 ; 183 : 883-890. より転載

図9 先天性白斑・白皮症の病型分類

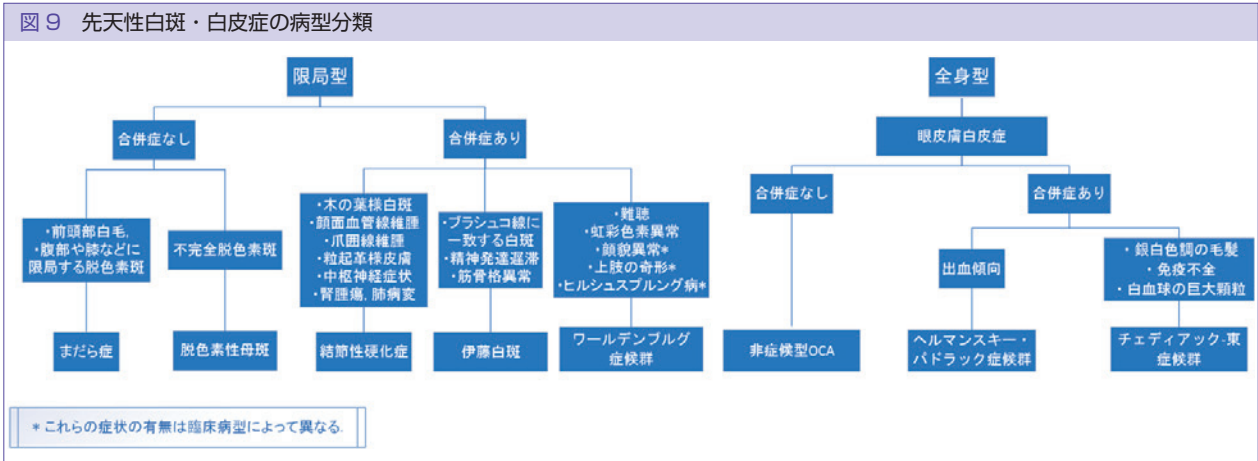


図10 後天性白斑の病型分類

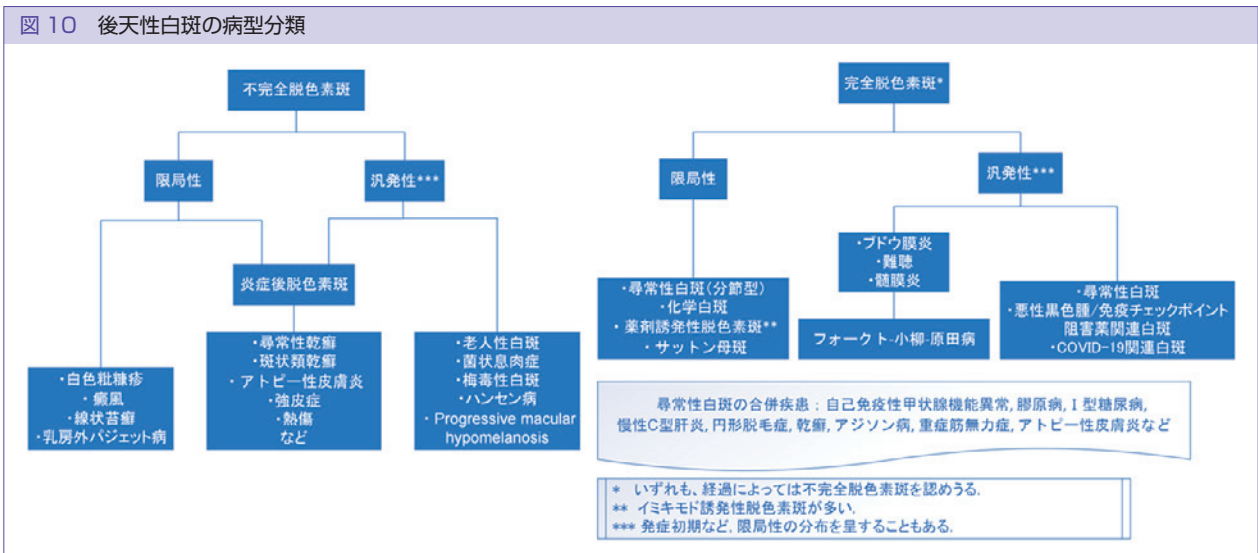


表3 尋常性白斑の診断手順

診断が確実な場合	診断が不確実な場合の追加項目
<ul style="list-style-type: none"> <li>抗サイログロブリン (Tg) 抗体や抗甲状腺ペルオキシダーゼ (TPO) 抗体、TSH、FT3、FT4などを測定し、自己免疫性甲状腺炎の合併や甲状腺機能をチェックする。</li> <li>患者の既往歴や家族歴、一般採血結果などから他の自己免疫疾患の合併が疑われる場合は該当の自己抗体を追加で測定する。</li> <li>複数の自己免疫疾患が合併している場合は各専門科にコンサルトする。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ウッド灯による観察により脱色素斑が低色素かを鑑別する。</li> <li>尋常性白斑部（必要に応じて尋常性白斑境界部や非尋常性白斑部）から皮膚生検を行う。</li> <li>必要に応じて他の検査（真菌検査や分子学的検査、遺伝子検査など）の追加を検討する。</li> </ul>

Task Force assessment tool), VES (Vitiligo Extent Score), VESplus (Vitiligo Extent Score-plus)などの指標が利用可能であり、それらの信頼性、妥当性および反応性が報告されている<sup>134-137)</sup>。これらはすべて医師が患者の臨床症状を評価する方法である。VASIはHand Unitを用いて測定した尋常性白斑の面積と6段階の脱色素の程度を組み合わせる<sup>134)</sup>。VETFa

は9の法則で尋常性白斑の面積を求め、皮膚と毛髪の色素沈着に基づき、0~4の病期を決定する<sup>135)</sup>。VESは6段階の尋常性白斑病変の程度を反映した19の異なる身体領域を含む臨床写真のテンプレートを使用し、オンラインの計算機を用いて尋常性白斑の面積を評価する<sup>136)</sup>。VESplusはVESに6つの毛包周囲の色素再生スケールによる評価を加えて評価する<sup>137)</sup>。

表 4 初診アセスメントチェックリスト

患者の一般的特徴
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ スキンタイプや人種</li> <li>・ 自己免疫疾患の既往の有無</li> <li>・ 聴覚障害や神経障害の有無</li> <li>・ 円形脱毛症やアトピー性皮膚炎、乾癬などの他の皮膚疾患の合併の有無</li> <li>・ その他健康状態や投薬状況など</li> </ul>
尋常性白斑の特徴
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 尋常性白斑の病型（非分節型、分節型、分類不能型）</li> <li>・ 発症時期・罹病期間</li> <li>・ 尋常性白斑の範囲・重症度の評価（VES* [Vitiligo Extent Score], VASI [Vitiligo Area Scoring Index], SAVES* [Self-Assessment Vitiligo Extent Score], PGA [Physician Global Assessment], PtGA [Patient Global Assessment] など</li> <li>・ 罹患部位</li> <li>・ サットン母斑の有無とその数</li> <li>・ 白毛（白毛症）の有無</li> <li>・ 過去 6 カ月における病勢（進行期 [progressive phase], 非進行期/安定期 [stable phase], 回復期 [regressive phase]）；標準方法<sup>133)</sup>により写真撮影を行う。</li> <li>・ 病勢の強さを反映する臨床的特徴（紙吹雪様脱色素斑 [confetti-like depigmentation], ケブネル現象 [Koebner phenomenon], 低色素性境界部 [hypochromic lesions/borders], 炎症性辺縁隆起など）。VSAS*（Vitiligo Signs of Activity Score）が有用である。</li> <li>・ 誘発因子の有無</li> </ul>
疾病負荷
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ QOL（VitQol [Vitiligo Quality of Life scale] など）</li> <li>・ 疾病による影響（VIPs [Vitiligo Impact Patient Scale], VIS-22 [Vitiligo Impact Scale-22], vitiligo 0-10 impact scale など）</li> </ul>
家族歴
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 尋常性白斑の有無</li> <li>・ 自己免疫/自己炎症性疾患の有無</li> </ul>
過去・現在の治療介入
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 尋常性白斑に対する治療の種類、期間、治療効果などについて</li> <li>・ 関連疾患に対する治療介入について</li> </ul>
* www.vitiligo-calculator.com

van Geel N, Speeckaert R, Taïeb A, et al : Worldwide expert recommendations for the diagnosis and management of vitiligo : position statement from the International Vitiligo Task Force Part 1 : towards a new management algorithm, J Eur Acad Dermatol Venereol, 2023 ; 37 : 2173-2184. より翻訳して転載

また一方で、患者自身が自分の症状を評価する方法として、VESの改良版であるSA-VES（Self Assessment Vitiligo Extent Score）があり、これは日常診療で容易に使用でき、国際的に用いられている評価法の一つである<sup>138)</sup>。6段階の尋常性白斑病変の程度（1%、5%、10%、25%、50%、75%）を反映した12の異なる身体領域を含む臨床写真のテンプレートを患者自身が選び、webサイトwww.vitiligo-calculator.com上で尋常性白斑の面積を評価する方法である（図13）<sup>136,138)</sup>。315人の尋常性白斑患者にSA-VESと5段階のグローバル評価スケールを用いて体表面積と主観的重症度と日常生活への影響度について層別化した報告があり、日常生活への影響度がDLQI（Dermatology Life Quality Index）と最もよく相関していた<sup>139)</sup>。ただし、これは患者から見た重症度の認識の一面のみを表しているため、QOLが著しく障害されている場合（とくに顔面

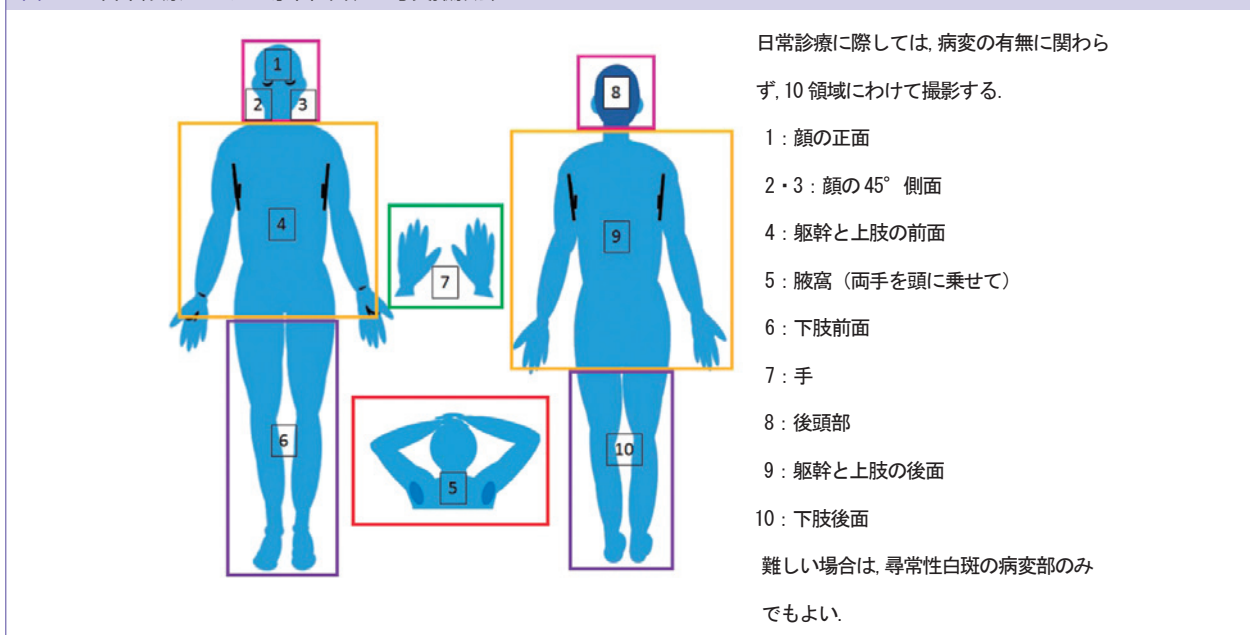
など）は、尋常性白斑面積に関わらず重症と診断する必要がある。

尋常性白斑の広がりと程度の評価方法としてVASIがある<sup>134)</sup>。顔面のみでの評価にはF-VASI（Facial VASI）、全身の評価にはT-VASI（Total VASI）がある。

$$VASI = \sum_{\text{All Body Sites}} [\text{Hand Units}] \times [\text{Residual Depigmentation}]$$

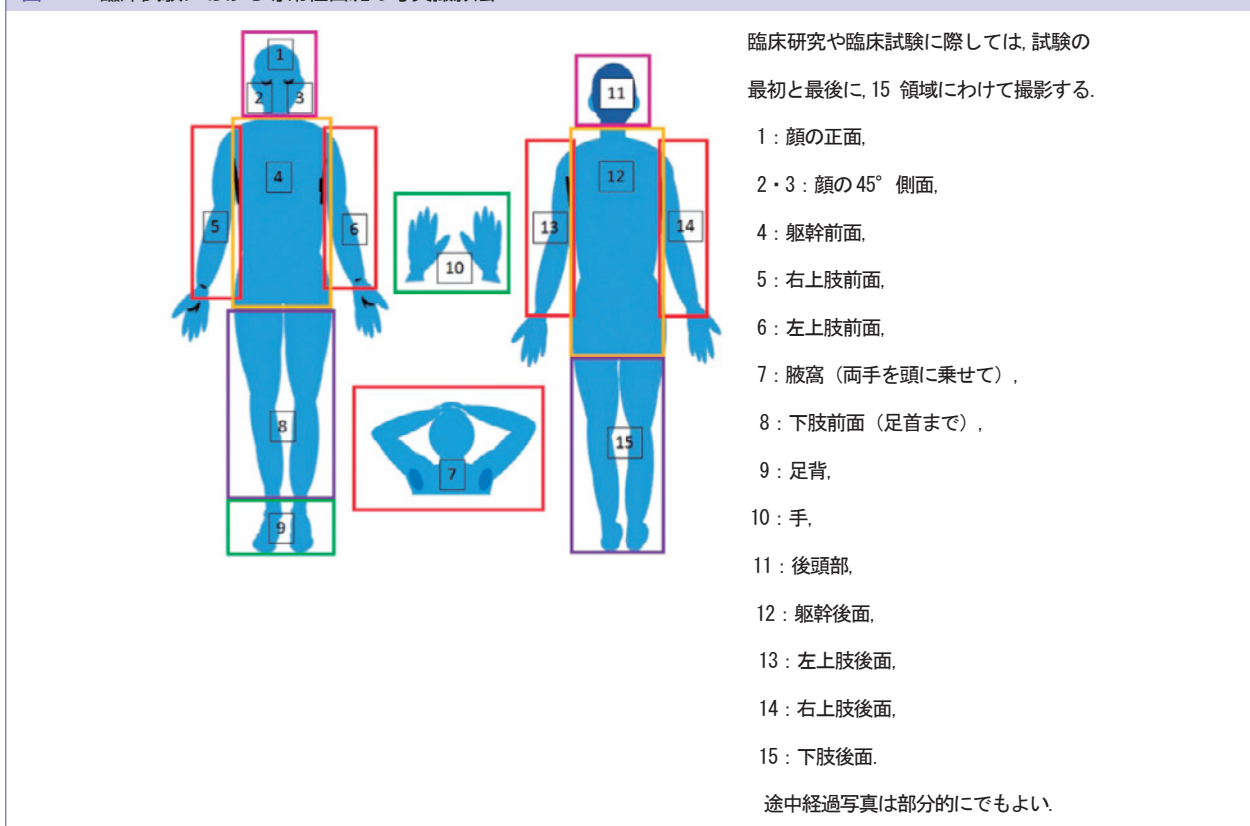
Hand Unitは1%に相当する。Residual Depigmentation（脱色素の程度）は、次の6段階とする（図14）。  
 100% : depigmentation, no pigment is present  
 90% : specks of pigment are present  
 75% : the depigmented area exceeds the pigmented area  
 50% : the depigmented and pigmented areas are equal



図 11 日常診療における尋常性白斑の写真撮影法<sup>133)</sup>

van Geel N, Hamzavi I, Kohli I, et al : Standardizing serial photography for assessing and monitoring vitiligo : a core set of international recommendations for essential clinical and technical specifications, J Am Acad Dermatol, 2020 ; 83 : 1639-1646. より転載  
著作権者から本書への転載の許諾済み：本書からこの図の無断複製・配布をお控えください。

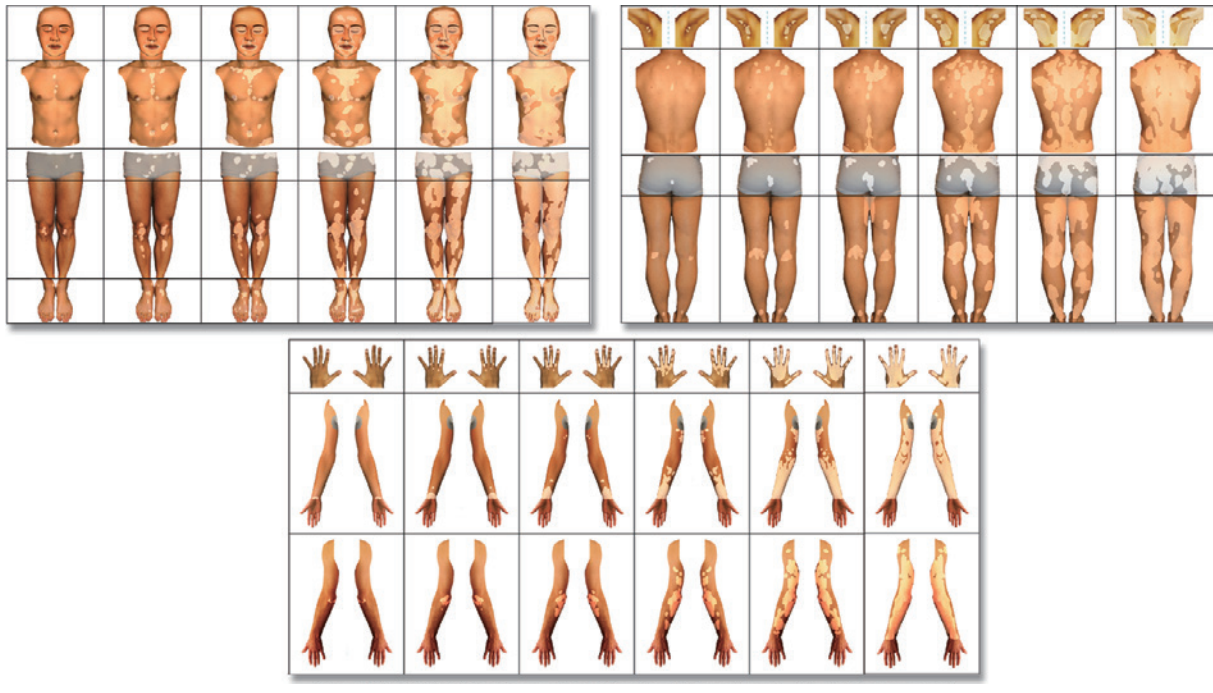
図 12 臨床試験における尋常性白斑の写真撮影法



van Geel N, Hamzavi I, Kohli I, et al : Standardizing serial photography for assessing and monitoring vitiligo : a core set of international recommendations for essential clinical and technical specifications, J Am Acad Dermatol, 2020 ; 83 : 1639-1646. より転載  
著作権者から本書への転載の許諾済み：本書からこの図の無断複製・配布をお控えください。

図 13 12の身体評価領域と6段階の脱色素斑スケール

Copyright©2016 Nanja van Geel, Reinhart Speeckaert. All rights reserved.



van Geel N, Lommerts JE, Bekkenk MW, et al : Development and validation of a patient-reported outcome measure in vitiligo : the Self Assessment Vitiligo Extent Score (SA-VES), J Am Acad Dermatol, 2017 ; 76 : 464-471. より転載  
 著作権者から本書への転載の許諾済み : 本書からこの図の無断複製・配布をお控えください.

25% : the pigmented area exceeds the depigmented area

10% : only specks of depigmentation

頭部, 体幹, 上肢, 下肢の部位ごとに評価する.

## 2) 疾患活動性判定

尋常性白斑の疾患活動性に関連する臨床症状を評価, および定量化する方法として, VSAS があげられる (図 8)<sup>124)</sup>. 対象となる臨床症状は次の 3 つに定義される. 1) 紙吹雪様脱色素斑 : 小さなもしくはピンポイント大の低色素または脱色素斑<sup>140)</sup>. 2) ケブネル現象 : 臨床的およびウッド灯で色素脱失が存在し, 外傷によって明らかに誘発された場合 (線状, 点状, 円鋸歯状)<sup>12)</sup>. 3) 低色素性境界部 (hypochromic lesions/borders) : 尋常性白斑病変の輪郭に位置する不明瞭な境界または低色素沈着領域. 15 の領域が評価対象であり, 特定の領域に 3 つの臨床症状の少なくとも 1 つが存在する場合はスコア 1, 3 つの臨床症状のいずれも存在しない場合はスコア 0 となり, スコアの合計は 0 ~ 15 となる. さらに, サブスコアとして同様のスコアが各臨床症状別に設けられた : 紙吹雪様脱色素斑

(c-VSAS), ケブネル現象 (k-VSAS), 低色素性境界部 (h-VSAS). また, 領域ごとにそれぞれの臨床症状の程度を等級分けしている (Grade 1 : somewhat present, Grade 2 : clearly present, Grade 3 : very clearly present).

## 3) 疾病負荷度判定

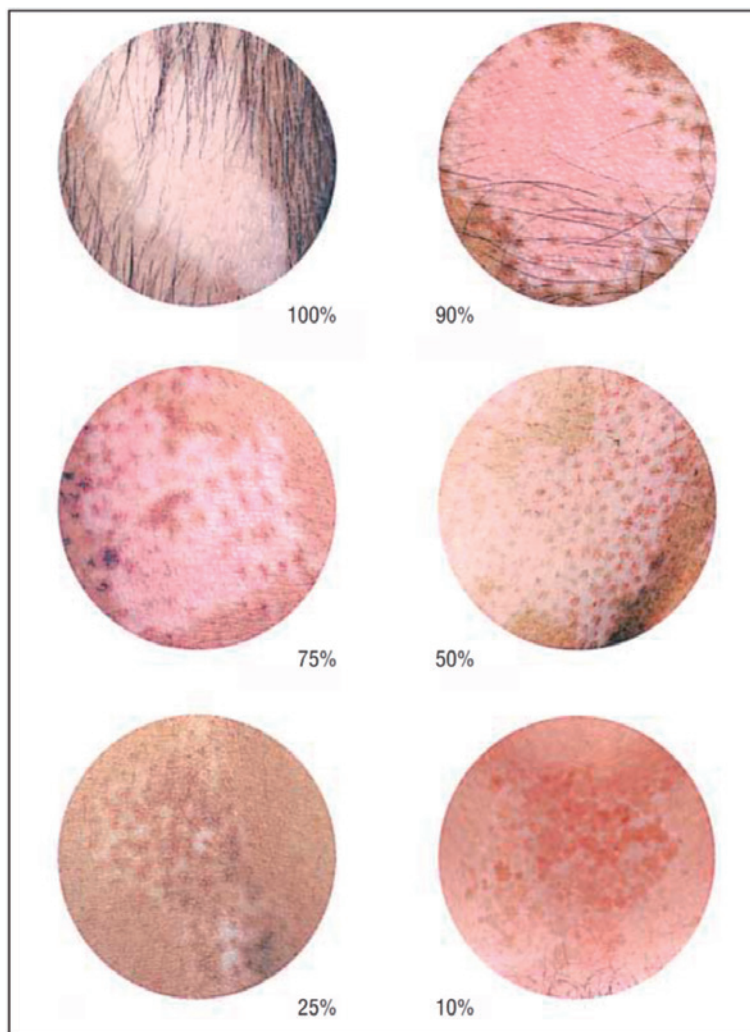
尋常性白斑は罹患者に疾病負荷が生じやすい. 尋常性白斑に対する QOL 評価には VitiQoL (Vitiligo-specific QoL instrument) が使用される (表 5)<sup>141)</sup>.

## 4) 治療効果判定 : 色素再生改善度, 進行期改善度, QOL 改善度など

先述した VSAS に, VDAS (Vitiligo Disease Activity Score) と VDIS (Vitiligo Disease Improvement Score) を組み合わせることで, 疾患活動性と改善度を評価する<sup>142)</sup>. VDAS は尋常性白斑の活動性を評価するスコアで, VDIS は尋常性白斑の改善度 (色素再生) を評価するスコアで, 次のように測定する. 治療開始時期と 6 カ月後の臨床写真を比較して, 図 15 のように, 15 の領域のどこに尋常性白斑が存在するか, さらに活動性がある部位, 色素再生がある部位をチェックする

図 14 尋常性白斑の評価法：VASI

VASI, vitiligo area scoring index



Hamzavi I, Jain H, McLean D, Shapiro J, Zeng H, Lui H : Parametric modeling of narrowband UV-B phototherapy for vitiligo using a novel quantitative tool : the vitiligo area scoring index, Arch Dermatol, 2004 ; 140 : 677-683. より転載  
 著作権者から本書への転載の許諾済み：本書からこの図の無断複製・配布をお控えください。

(VDAS<sub>15</sub>, VDIS<sub>15</sub>). また、活動性と色素再生を、領域ごとに-4から+4までスコアをつけ、計0~60で判定する (VDAS<sub>60</sub>, VDIS<sub>60</sub>).

また、T-VASIとF-VASIを用いて治療効果判定を実施できる<sup>143)</sup>。例えばT-VASI75は一定期間の治療前後で全身病変部の75%以上改善を示す。同様にF-VASI75は治療前後で顔面病変部の75%以上改善を示す。

## 10. 治療

### 10.1 (疫学調査による) 本邦での治療の実態

全国262施設でのアンケート調査で副腎皮質ステロイド外用剤がほぼ100%の施設で使用されていた<sup>1)</sup>。活性型ビタミンD3外用剤が90%、カルシニューリン阻害剤であるタクロリムス軟膏が70%程度使用されていた<sup>1)</sup>。JAK阻害剤外用は今後広く用いられる可能性がある。PUVA (ソラレン [8-MOPS] +UVA), BB (broad-band)-UVB, NB-UVB, 308 nm エキシマライト, 308 nm エキシマレーザーなどの紫外線療法があ

表5 尋常性白斑の評価法：VitiQoL

VitiQoL							
これらの質問の目的は、過去1か月間にあなたの皮膚が、あなたにどの程度影響を与えたかを測定することです。							
過去1か月間、	全くない			.			いつも
	↓						↓
1. 自分の皮膚の状態が気になったことはありますか？	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
2. 自分の皮膚の状態についてフラストレーション（苛立ち、不快な感情、ストレス）を感じたことはありますか？	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
3. 皮膚の状態のせいで愛情表現が難しくなったことがありますか？	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
4. 皮膚の状態は日常生活に影響を及ぼしていますか？	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
5. 誰かと話している時に、相手が自分のことをどう思っているか心配になったことはありますか？	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
6. 人々があなたのあらい探しをすることを恐れたことがありますか？	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
7. 自分の皮膚のせいで恥ずかしい思いをしたり、自意識過剰になったりしたことはありますか？	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
8. 皮膚の状態が着る服に影響を及ぼしましたか？	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
9. 皮膚の状態は社会活動やレジャー活動に影響を及ぼしましたか？	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
10. 皮膚の状態は精神的な健康に影響を与えましたか？	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
11. 皮膚の状態は身体全体の健康に影響を及ぼしましたか？	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
12. 白斑を目立たなくするために皮膚の状態があなたの身だしなみ（髪型、化粧品の使用など）に影響を及ぼしましたか？	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
13. 皮膚の状態は、レクリエーション中の日焼け止めの取り組みに影響を及ぼしましたか（つまり、太陽のピーク時の露出時間を制限する、日陰を探す、帽子、長袖またはスポンを着用するなど）？	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
14. 皮膚の状態は新しい友人を作る機会に影響を与えましたか？	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
15. 病気の進行や広がりについて心配したことがありますか？	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
現在自分の皮膚の状態がどの程度深刻だと感じているかを確認してください。	影響なし			.			最も深刻なケース
	↓						↓
16. 皮膚の状態の重症度。	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6

Lilly E, Lu PD, Borovicka JH, et al : Development and validation of a vitiligo-specific quality-of-life instrument (VitiQoL), J Am Acad Dermatol, 2013 ; 69 : e11-18. より翻訳して転載

著作権者から本書への転載ならびに日本語への翻訳の許諾済み：本書からこの図の無断複製・配布をお控えください。

日本語の翻訳担当者：荒木勇太

る。広範囲病変にはNB-UVBが用いられ、局所病変には308 nm エキシマライトが使用される傾向にある。本邦では308 nm エキシマライトは2023年4月時点で4社からの7機種が使用可能である。308 nm エキシマレーザー治療は2019年に保険収載され、2022年時点で34施設にて用いられている<sup>144)</sup>。各種外用剤と紫外線の併用療法の報告が増加傾向にある。1年以上進行のない病変部に対し整容上の改善を図る目的で、表皮移植術やミニグラフトを含む植皮術・外科手術が施行される。メラノサイト含有自家培養表皮 ジャスミン<sup>TM</sup>（株式会社ジャパン・ティッシュエンジニアリング、蒲郡市）を用いた植皮術<sup>145)</sup>が新規治療法として開発された。進行期広範例や急速進行例に対し点滴ステロイドパルス療法<sup>146,147)</sup>や内服ステロイドミニパルス療法が施行される。カモフラージュは90%近い施設で行われている。

## 10.2 治療法

### (1) 治療法選択についての総論

尋常性白斑の治療には、ステロイドやカルシニューリン阻害剤、JAK 阻害剤、活性型ビタミン D3 などの外用療法、NB-UVB やエキシマレーザー/ライトなどの光線療法、ステロイドミニパルスなどの全身療法、水疱蓋移植やメラノサイト含有自家培養表皮 ジャスミン<sup>TM</sup>を用いた移植術などの外科治療などがある。それぞれ作用機序が異なり期待される効果も違うため、特性をよく理解して治療法を選択する。

グローバル治療指針では治療法選択に際して臨床型（分節型または非分節型）とその時点の疾患活動性を評価することを提唱している<sup>7)</sup>。共有意思決定支援/SDM (shared decision making) を用い、尋常性白斑の進行を抑制するか色素再生を図るかの治療目標を決め、そ

図 15 尋常性白斑の治療効果判定：VDAS, VDIS

VDAS, Vitiligo Disease Activity Score

VDIS, Vitiligo Disease Improvement Score

Date:..... This assessment is based on an interval of .....months

Mark an X (for paper version) or click (for digital version) on the location(s) of involvement with vitiligo, location(s) of improvement (repigmentation) and location(s) of worsening (activity) in this patient with vitiligo. One X/click per demarcated body area is sufficient. Palm of the hands and sole of the feet can be marked on the opposite side of the same body area (back of hand/dorsum of feet).

Indicate the AREAS INVOLVED with vitiligo in this patient	Is there any IMPROVEMENT (repigmentation)?	Is there any WORSENING (activity)?						
<input type="checkbox"/> There are no vitiligo lesions anymore	<input type="checkbox"/> Yes; mark/click below <input type="checkbox"/> No, there has been no improvement <input type="checkbox"/> I don't know	<input type="checkbox"/> Yes; mark/click below <input type="checkbox"/> No, there has been no worsening <input type="checkbox"/> I don't know						
Optional: Add the level of 'improvement' and/or 'worsening' of the vitiligo in each area according to the following scale(s):	<p>Completely improved (no vitiligo anymore) (4+)</p> <p>Much improved (3+)</p> <p>Moderately improved (2+)</p> <p>Slightly improved (1+)</p> <p>Stable (0)</p> <p>Slightly worse (1-)</p> <p>Moderately worse (2-)</p> <p>Much worse (3-)</p> <p>Very much worse (4-)</p>							
	<table border="1"> <tr> <td>Number of locations involved with vitiligo</td> <td>..../15</td> </tr> <tr> <td>Number of locations with improvement</td> <td>..../15</td> </tr> <tr> <td>Number of locations with worsening</td> <td>..../15</td> </tr> </table>		Number of locations involved with vitiligo	..../15	Number of locations with improvement	..../15	Number of locations with worsening	..../15
Number of locations involved with vitiligo	..../15							
Number of locations with improvement	..../15							
Number of locations with worsening	..../15							

Copyright © 2022, Nanja van Geel, Reinhart Speeckaert. All rights reserved

van Geel N, Depaepe L, Vandaele V, et al : Assessing the dynamic changes in vitiligo : reliability and validity of the Vitiligo Disease Activity Score (VDAS) and Vitiligo Disease Improvement Score (VDIS), J Eur Acad Dermatol Venereol, 2022 ; 36 : 1334-1341. より転載

れぞれに適した治療法を選択する。進行期は、いずれの目標でも外用療法、光線療法、全身療法を単独もしくは組み合わせた治療法を検討する。非進行期/安定期は、尋常性白斑の進行を抑制する目標に経過観察もしくは維持療法としての外用療法などを検討する。進行停止後1年未満の非進行期/安定期は、尋常性白斑の色素再生を図る目標に進行期に準じた治療法を検討する。1年以上続く非進行期/安定期は、尋常性白斑の色素再生を図る目標に外科療法を検討できる。

安全性と有効性を3から6カ月ごとに評価し、共有意思決定支援/SDMを用いて治療目標の再確認と、治療法の継続もしくは変更を決定する。治療期間は長期にわたる可能性がある。共有意思決定支援/SDMでは、患者は各々に考え方や生活背景が異なるため、それぞれの治療の有益性と危険性をよく説明し、患者本人の

治療意思に沿った治療を選択する。

## (2) 治療選択肢

外用治療には、ステロイド、カルシニューリン阻害剤（保険適用外使用\*）、JAK阻害剤（保険適用外使用\*）、活性型ビタミンD3（保険適用外使用\*）などがある。日本で使用できるカルシニューリン阻害剤としてタクロリムス、JAK阻害剤としてデルゴシチニブがある（\*）。ルキソリチニブはアメリカ食品医薬品局が国内での尋常性白斑治療に対し認可しているが、現時点で日本国内での販売はない（\*）。

光線療法には、NB-UVBやエキシマレーザー/ライト/LEDなどがある。光線療法は10歳未満には推奨しない。光線に対する発痛作用に加え色素残存部に色素斑が発生するリスク、一人で全身照射装置内に入ることには耐えうる年齢を考慮した<sup>8,148)</sup>。施行する場合は保護

者に発癌作用に加え、将来的に色素残存部に色素斑が発生するリスクを十分に説明して同意を得る。光発癌は累積 200 回以上照射療法を受けると日光角化症の発症率が上昇するとの報告がある<sup>75)</sup> (6. 尋常性白斑患者の皮膚癌罹患率 参照)。光線療法を半年～1 年照射 (週 2 回半年で約 50 回に相当) しても色素再生が乏しいときは、中止を検討する。光線療法を施行した際に光線過敏を生じた症例では抗核抗体の測定を推奨する。

全身療法として進行期広範例や急速進行例に対し点滴ステロイドパルス療法や内服ステロイドミニパルス療法が検討できる。メトトレキサート、シクロスポリン、アザチオプリン、ミノサイクリンなどの使用報告があるが、これらの使用を推奨するエビデンスは乏しい。

(\*) 2023 年末

### (3) 維持療法

尋常性白斑は色素再生部位にしばしば再発する。治療中止後 1 年以内に約 44% が再発する<sup>149)</sup>。維持療法は再燃予防に重要である。維持療法をどれだけの期間継続すべきかに関しても明確な答えはないが、少なくとも半年以上行うべきというエキスパートオピニオンがある<sup>7)</sup>。

色素再生部位にタクロリムス軟膏を隔週外用すると、6 カ月後の再発率が 9.7% と、プラセボ群の 40% に比べて有意に低下した報告がある<sup>150)</sup>。外用ステロイドを用いた同様の維持療法の臨床試験はこれまでにないが、週に 2 回のストロングクラス (III 群) のステロイド外用が皮疹の再燃を抑制するというエキスパートオピニオンがある<sup>7)</sup>。NB-UVB やエキシマレーザーが維持療法に用いられるが<sup>151)</sup>、累積照射回数が 200 回を超えないようにする。JAK 阻害薬を用いた維持療法の報告はルキソリチニブを含めてこれまでにない。汎発型の維持療法時に全身の外用が必要かどうかについてもこれまでに検討した報告はない。全身療法を用いた維持療法の報告もこれまでにない。

### (4) 小児例での治療選択について

小児の白斑治療では、皮疹の遷延による精神的ストレスとそれに伴う精神発達や社会活動への悪影響などを避け、長期的な安全性に配慮する。これまで小児期における治療の効果や安全性に対する研究は少ない。2023 年のグローバル治療指針<sup>7,8)</sup>でも小児期特異的な治療アルゴリズムは提唱されていないが、2016 年にエキスパートオピニオンとしての診療アルゴリズムが提唱されている<sup>152)</sup>。小児期は早期の治療介入がより良い

結果をもたらすという報告があるため<sup>153)</sup>、特段の理由なく無治療で経過を観察することは避ける。

小児に対するステロイド外用療法は、成人と同様に皮膚萎縮を防ぐため 3 カ月以内にとどめることが推奨される<sup>6)</sup>。小児に対する紫外線療法は、長期的な安全性に関するデータがほぼなく、10 歳未満には推奨しない。施行する場合は十分な説明のもとに行うべきである<sup>154)</sup>。小児例に対するステロイド全身投与は、成長障害や副作用の観点から用いにくい。手術療法は思春期ごろから実施可能か検討する。脱色素療法は小児例には推奨しない。

### (5) 妊婦での治療選択について

妊婦や授乳婦の尋常性白斑治療は、患者のみならず胎児や乳児への安全性にも配慮する。妊娠中や妊娠直後に尋常性白斑が増悪したという症例報告があり、妊婦では尋常性白斑の急性増悪に注意して経過観察すべきである<sup>155)</sup>。尋常性白斑が自然流産の危険因子であるとの疫学研究があるため妊娠維持に配慮する<sup>156)</sup>。妊娠中および授乳中においても、NB-UVB や限局した部位のステロイド外用は安全であると報告されている<sup>7)</sup>。低体重出生を防ぐため、ストロングストクラス (I 群) のステロイド外用の積算量は 300 g 以下に抑える<sup>157)</sup>。

## 10.3 併用療法 (総論)

外用療法、紫外線療法、手術療法の併用は病態の様々な側面にアプローチする目的で行われる。適切に組み合わせることで色素再生率向上を期待できる。ステロイド外用と NB-UVB あるいは 308 nm エキシマレーザー/ライトの併用療法は単独療法より高い有効性を示す<sup>158,159)</sup>。タクロリムス軟膏と紫外線の併用療法はエビデンスレベルの高い有効性が示されている<sup>160,161)</sup>。近年、カルシニューリン阻害剤外用による免疫抑制にともなう重篤な感染症や悪性リンパ腫を含む悪性腫瘍発生リスクは上昇しないと考えられている<sup>162)</sup>。活性型ビタミン D3 外用剤と紫外線の併用療法は、紫外線療法単独よりも有効であるとの報告<sup>163)</sup>と、NB-UVB 単独療法よりも有意に有効とはいえないとする報告<sup>164)</sup>がある。手術後の紫外線療法との併用が色素再生を促進しうることから、術後 3～4 週間で紫外線療法を検討できる<sup>165,166)</sup>。NB-UVB との併用療法として、エルビウム YAG レーザー、フラクショナル CO<sub>2</sub> レーザー、5-FU 外用、ベタメタゾン筋注も色素再生効果が向上するとするシステマティックレビューがある<sup>167)</sup>。

## 11. 治療法

### 11.1 ステロイド外用療法

#### CQ1. 尋常性白斑にステロイド外用療法は有効か？

推奨度	推奨文
非分節型（顔面・頸部を除く）1A 非分節型（顔面・頸部）2A 分節型および分類不能型 2B	尋常性白斑にステロイド外用療法は有効である。ただし、長期使用に伴う合併症に留意する必要がある。

**解説：**ステロイド外用療法は尋常性白斑に対して長年にわたり用いられている治療法であり、現在でも世界中で広く行われている。尋常性白斑患者に対するベタメタゾン吉草酸エステル外用液の二重盲検での塗り分け試験において、4カ月後に78.9%の患者で実薬塗布部に色素再生が認められた一方で、基剤塗布部の色素再生はいずれの患者にも認められなかった<sup>168)</sup>。尋常性白斑患者に対するクロベタゾールプロピオン酸エステルクリーム<sup>169)</sup>の二重盲検ランダム化比較試験において、プラセボ群に比べて実薬群で有意に色素再生が認められた<sup>169)</sup>。尋常性白斑に対する他の治療法との比較対照試験においてもステロイド外用薬の効果は実証されている<sup>170)</sup>。しかしながら、これらの試験で高い効果が得られたのは非分節型の患者が大多数を占めており、分節型・分類不能型に対する効果を示す根拠は極めて乏しい。さらに近年、タクロリムス軟膏などの非ステロイド系新規外用薬が顔面・頸部の尋常性白斑に対して積極的に使用されるようになったことも踏まえ、ステロイド外用薬は顔面・頸部を除く非分節型の尋常性白斑に対して最も使用が推奨される<sup>8)</sup>。成人・小児ともに、非分節型の尋常性白斑に対してストロング (III群) のステロイド外用薬を1日1回塗布すること

を基本とし<sup>8)</sup>、年齢や部位に応じて強さをベリーストロング (II群) またはミディウム (IV群) に変更する。12歳以上では4~6カ月、12歳未満では2~3カ月の塗布を目安とし、効果が得られなければ他の治療法への変更を検討する (10.2 (4) 小児例での治療選択について 参照)。皮膚萎縮や毛細血管拡張などの副作用を予防する目的で、間欠塗布 (例: 2週間ステロイド外用薬を塗布後に2週間休薬または他の外用薬を塗布) も検討するとよい<sup>8)</sup>。特に眼瞼に塗布する際には緑内障などの合併症に十分に留意する必要がある。また、広範囲にベリーストロング (II群) 以上のステロイド外用薬を長期間塗布する際には、全身性の副作用が出現する可能性にも注意する<sup>8)</sup>。

以上より、顔面・頸部を除く非分節型の尋常性白斑に関する推奨度は1、非分節型の顔面・頸部および分節型・分類不能型の尋常性白斑に関しては推奨度2とした。また、非分節型の尋常性白斑に関しては、効果を実証した複数の信頼できる試験が存在することと豊富な使用実績も踏まえ、エビデンスレベルをAとした。一方で、分節型・分類不能型の尋常性白斑に関するエビデンスは非分節型に比べると乏しいことから、エビデンスレベルをBとした。

### 11.2 活性型ビタミン D3 外用薬

#### CQ2. 尋常性白斑に活性型ビタミン D3 は有効か？

推奨度	推奨文
1B (日光浴もしくは紫外線療法併用)	尋常性白斑に対して活性型ビタミン D3 外用薬は、日光浴、PUVA、NB-UVB、エキシマライト照射療法と併用することを考慮しても良い。顔面や手背など露光部では単独使用を考慮して良いが、コントラストの増強を防ぐ目的で正常部でのサンスクリーンの使用が推奨される。

**解説：**本邦での活性型ビタミン D3 外用薬の尋常性白斑への保険適用はないが、2012年の調査では90%近くの施設で使用されている<sup>4)</sup>。有効例の報告の増加によ

り、活性型ビタミン D3 外用療法の有効性が唱えられてきており、そのインパクトによる使用の増加と考えられる<sup>171~173)</sup>。タカルシトールに関するエビデンスとし

ては、38人の尋常性白斑患者にタカルシトール外用と308 nm エキシマライトの併用と光線療法単独使用の検討を行い併用療法が有効であった報告がある<sup>174)</sup>。タカルシトールと日光浴の効果をみた二重盲検試験で効果に差がなかったとする報告もあるが、この論文の治療評価期間は16週間であった<sup>175)</sup>。カルシポトリオールについては最も多くの論文があるが、その効果に矛盾した結論が得られており、その有効性に関してははっきりと判断できない<sup>163, 176)</sup>。その理由としては紫外線の併用効果の出やすい露光部と非露光部の差や人種差などが考えられている。本邦においてはカルシポトリオールの適応上の注意点として「顔面には使用しない

こと」とある。以上の報告と、尋常性白斑に対する有効な治療法に限りがあること、活性型ビタミンD3外用薬は重篤な副作用を有しないことを考え合わせると、尋常性白斑に対して活性型ビタミンD3外用薬を単独で使用するもののエビデンスレベルは低いが、露光部への使用や光線療法との併用を考慮して推奨度は1Bとする。注意すべき点としては、小児例で共存する色素斑が増強するなどの報告があり<sup>177)</sup>、非白斑部へのサンスクリーンの使用が薦められる。また近年保険収載となったエキシマレーザーと活性型ビタミンD3外用剤との併用効果はなかったとの報告がある<sup>178)</sup>。

### 11.3 タクロリムス軟膏

#### CQ3-1. タクロリムス軟膏は尋常性白斑の初期治療に有効か？

推奨度	推奨文
1A	治療効果が高い可能性はあるが、長期安全性は不明であり、3~6カ月を目処に効果判定を行う。

**解説：**2000年代に入り、尋常性白斑に対するタクロリムス軟膏外用の有効性を報告した海外の論文がみられる。17名の尋常性白斑患者を対象として6カ月間の観察期間を設けた試験では、同一患者で1日1回、2回もしくは外用しない病変を設けた比較試験において、1日2回の外用頻度が優れていると報告されている<sup>179)</sup>。30名の尋常性白斑患者を対象として6カ月間のプラセボ群を比較した前向き研究で、密封法を行うことによりタクロリムス軟膏外用の単独効果は増強する、と結論付けている<sup>180)</sup>。1件の研究で、20名の小児患者を対象に2カ月間のタクロリムス軟膏とクロベタゾールクリームが比較された<sup>181)</sup>。このランダム化二重盲検比較試験では、タクロリムス軟膏で41%、クロベタゾールクリームで49%の再色素沈着が明らかになり、統計的に有意差はなかった。顔面の病変が最もよく反応し、ほとんどの患者は局所刺激などの有害事象に十分に忍容できた。29試験からの709名を解析したシステムティックレビューでは再色素沈着効果のピー

クは6カ月程度と結論づけられた<sup>182)</sup>。1年を超えて長期観察した試験は乏しく、3~6カ月の観察期間を目処に効果判定を行うことが望ましい。

タクロリムス軟膏は尋常性白斑治療に適用が認められていないことに留意する。本邦では70%程度の施設で使用されており<sup>5)</sup>、国外のガイドラインや治療指針、エキスパートオピニオンでもタクロリムス軟膏を含む局所カルシニューリン阻害薬が尋常性白斑局所に対する治療方法として推奨されている<sup>6, 183~185)</sup>。しかし、日本独立行政法人医薬品医療機器総合機構を含め、アメリカ食品医薬品局、欧州医薬品庁はタクロリムス軟膏の尋常性白斑に対する使用を認可していない<sup>186)</sup>。タクロリムス軟膏と光線療法との併用は添付文書の文言(\*)を考慮する必要がある。タクロリムス軟膏の有効性と安全性について患者に十分に説明した上で使用することが望ましい。

(\*) 2023年末

#### CQ3-2. タクロリムス軟膏は尋常性白斑の維持治療に有効か？

推奨度	推奨文
1B	タクロリムス軟膏の維持治療は、尋常性白斑の再色素沈着後の再脱色素の抑制効果がある。

**解説：**再色素沈着を達成した尋常性白斑病変部の1年から2年以内の再色素脱失率が高いことがいくつか

の論文で報告されている。Cavaliéらは、75%以上の再色素沈着を達成した35人の尋常性白斑患者を登録し、



再色素沈着の維持に関して週2回のタクロリムス軟膏とプラセボの効果を比較する24週間の無作為化比較を実施した<sup>150</sup>。56病変の解析で、タクロリムス軟膏群の病変の9.7%が何らかの色素脱失を示し、プラセボ群では40%が色素脱失をきたした。したがって、色素沈

着病変にタクロリムス軟膏を週に2回塗布する維持治療は、再色素脱失を抑制する可能性がある。病変活動性の高い尋常性白斑患者では、再色素沈着後も6カ月程度外用を継続することが考慮される。

## 11.4 PUVA療法

### CQ4. PUVA療法は有効か？

推奨度	推奨文
2A	尋常性白斑に対するPUVA療法は、現在では限定的な使用であり、基本的には、NB-UVBもしくは、ターゲット型光線療法（エキシマレーザー/ライト照射療法）を使用する。

**解説：**外用または内服ソラレン+UVA光化学療法、すなわちPUVA療法は、外用薬やNB-UVBに反応しない限局した病変を持つ患者や、ターゲット型光線療法（エキシマレーザー/ライト照射療法）が使用できない場合に有効な選択肢となる。治療は通常週2回行われ、PUVAの光毒性反応のピークが48時間であるため、照射間隔は少なくとも48時間あける必要がある<sup>187</sup>。歴史的に外用または内服PUVAによる光化学療法は尋常性白斑の再色素化に対する基本的な治療方法であったが、現在NB-UVB療法がPUVAに大きく取って代わった。

システマティックレビューではPUVAとNB-UVBは同等の有効性を示す<sup>188</sup>。一方、内服PUVAとNB-UVBを比較した3つの無作為化試験のメタアナリシスでは、内服PUVA群と比較して、NB-UVB群で75%以上の再色素化を達成した参加者の割合が60%高いことが明らかになった<sup>189</sup>。1,428人の患者を含む35のランダム化および非ランダム化研究のメタアナリシスでは、治療期間別にNB-UVBとPUVAの再色

素沈着率を比較した<sup>190</sup>。NB-UVBについては、治療3カ月、6カ月、12カ月の時点で、それぞれ13、19、36%の患者が $\geq 75\%$ の再色素沈着率を達成した。PUVAでは、6カ月後に9%、12カ月後に14%の患者が75%以上の再色素沈着率を達成した。このメタアナリシスの結果から、最大限の効果を得るためには光線療法を少なくとも12カ月間継続する必要があることが示唆された。

PUVAの副作用の懸念はあり、乾皮症、光老化、白内障（内服）などがある。PUVAは光毒性、胃腸障害などの副作用が大きく、治療後12~24時間は眼球保護をする必要がある。また、外用PUVAは露光部で行うことは非常に難しく、照射後の遮光を徹底することは難しい。乾癬患者では皮膚癌の長期リスクが示されているが<sup>191</sup>、1,307人の尋常性白斑患者とそのパートナーを対象とした調査ではPUVA療法を受けた患者がパートナーと比較して皮膚癌のリスクが増加することは示されなかった<sup>74</sup>。

## 11.5 NB-UVB照射療法

### CQ5. NB-UVB照射療法は有効か？

推奨度	推奨文
1A	進行期の非分節型尋常性白斑および分節型尋常性白斑に対する選択肢となる。

**解説：**

#### 進行期非分節型尋常性白斑

進行期非分節型尋常性白斑の患者には、症状の安定化（病変が拡大しないこと）に対する第1選択療法としてNB-UVBを推奨する。複数の部位の急速に拡大する症例では、内服ステロイドとNB-UVBの光線療法を

同時に開始することが有用である。内服ステロイド単独よりも有効であると考えられる。1~3カ月で病勢が安定することが期待される。全身性コルチコステロイドが使用できない（使用が困難な）成人および小児ではNB-UVB照射療法を単独で用いて進行期非分節型尋常性白斑を安定させることができる<sup>192</sup>。

NB-UVBは、週に1~2回照射を行う。照射量は一定量から開始し、一定量を増量する。初回照射量は200~300 mJ/cm<sup>2</sup>、漸増照射量は50~100 mJ/cm<sup>2</sup>/回で増量、1回あたり最大照射量は1,500 mJ/cm<sup>2</sup>である。紅斑が生じなくても色素再生しうるので、必ずしも紅斑が生じる照射量まで増量する必要はない<sup>193</sup>。低用量照射線量282±69 mJ/cm<sup>2</sup>で有効性が報告されている<sup>193</sup>。累積照射回数は200回までを推奨する<sup>75,194</sup>。この回数制限は再発時も含めた累積回数である。累積200回以上照射療法を受けると日光角化症の発症率が上昇するとの報告がある<sup>75,194</sup>。NB-UVBは安定化と再色素化に6カ月から1年の照射継続が必要である。

#### 病変範囲 10~40%非分節型尋常性白斑

体表面積の10~40%に病変部のある非分節型尋常性白斑の成人および10歳以上の小児に対し、第1選択療法として全身NB-UVB療法が推奨される。全身毒性がなく、小児と成人の両方で良好な安全性があり、NB-UVB療法は10%以上の病変面積を持つ患者の治療法としてPUVAにほぼ取って代わった<sup>148</sup>。NB-UVB

は尋常性白斑の安定化と再色素化の両方に使用することができる。通常15~20回のNB-UVB照射後に毛穴中心とした色素再生がみられる。色素沈着が続いて良好な反応を示している場合は9~12カ月を超えて24カ月まで治療を継続し、その後漸減することができる。

#### 病変範囲 40%以上の非分節型尋常性白斑

治療の希望があり病変部の範囲の広い患者には、第1選択療法としてPUVAではなくNB-UVB療法を提案する。現時点では(\*)NB-UVB療法は広範囲の非分節型で非進行期/安定期尋常性白斑患者に対する第1選択の治療法である。

(\*) 2023年末

#### 分節型尋常性白斑

進行期分節型尋常性白斑、非進行期に移行して6カ月未満の分節型尋常性白斑を有する10歳以上の症例に光線療法を適用できる。特に複数もしくは広範囲に分節型尋常性白斑病変部を有する患者に対しNB-UVB療法を選択できる。

## 11.6 ターゲット型光線療法 (エキシマレーザー/ライト照射療法)

### CQ6. エキシマレーザー/ライト照射療法は有効か?

推奨度	推奨文
1A	ステロイド外用薬やカルシニューリン阻害薬外用薬に反応しない、限局した病変 (病変範囲5%以下) の患者には、ターゲット型UVB光線療法が治療選択肢となる。

**解説:** ステロイド外用薬やカルシニューリン阻害薬外用薬に反応しない、病変範囲5%以下の限局した病変の患者にはターゲット型光線療法が治療選択肢となる。ターゲット型光線療法は、308 nmエキシマライトまたはレーザーを使用し、病変部のみに高照度の光を照射し、正常部分への照射を避け、UVBの不必要な照射を軽減する方法である。ターゲット型光線療法は、少なくとも週1回、可能であれば週に2回の照射を行う<sup>195</sup>。初回照射量は100 mJ/cm<sup>2</sup>、漸増照射量は50 mJ/cm<sup>2</sup>/回で増量、1回あたり最大照射量は750 mJ/cm<sup>2</sup>である。各種機器のMEDが異なるため、それぞれの機器の特性を理解した上で初回照射量と漸増照射量を判断する。LEDを用いたターゲット型光線療法では初回照射量は200~300 mJ/cm<sup>2</sup>である。部位別 (顔面・頸部、体幹・四肢、手背・足背・指趾) に初回照射量と漸増照射量を個別に設定してもよい<sup>183</sup>。低用量照射線量347±64 mJ/cm<sup>2</sup>で有効性が報告されている<sup>193</sup>。本邦ではエキシマライトが使用される傾向にあるが、韓

国・台湾ではレーザーが主に使用されており各国間で機器の使用状況が異なっている。近年、LEDを光源とする照射装置が開発されている。

6つの無作為化試験 (411人, 764病変) のシステムティックレビューでは、エキシマランプとエキシマレーザーは、50%以上と75%以上の再色素化を誘導するのに同等の効果があることが明らかとなった<sup>196</sup>。エキシマライト照射療法に抵抗性の尋常性白斑病変部にエキシマレーザー照射療法を施行して色素再生を誘導できるとの報告がある<sup>197</sup>。治療頻度が高いほど (例えば、週3回など)、色素沈着はより早く得られるが、最終的な治療効果はその頻度よりも総照射回数に関連している<sup>198</sup>。NB-UVBと同様に、ターゲット型光線療法は外用ステロイドなどの局所療法と併用することができる<sup>6</sup>。

## 11.7 ホームフォトセラピー（在宅光線療法）

### CQ7. ホームフォトセラピー（在宅光線療法）は有効か？

推奨度	推奨文
2B	海外ではシステマティックレビューでも医療施設で行う場合と比べて、その有効性、安全性、経済性について臨床試験の結果から推進すべき治療法とされている。患者が遠隔地、学業・仕事などの理由で十分な効果を得るための週1回以上の外来通院照射が困難な場合に適用を考慮する。しかしながら、現時点では（*）日本で在宅光線療法として適応となる照射機器がないことに留意する。 （*）2023年末

**解説：**海外では、在宅光線療法でNB-UVB療法を行うことは、臨床試験や実績で、治療効果、安全性については問題ないとされ、外来での照射と較べて医療経済上のメリットや患者のQOLから考えると有利な点が多い。日本では、海外同様の患者自身が行う在宅光線療法は、今のところ保険適用はなく（保険診療項目がない）、実施されていない医療である（\*）。しかし、政策的に在宅医療を進める上では今後加速度的に仕組みや医療環境が整う可能性がある。

尋常性乾癬でも尋常性白斑でも、少なくとも週1回の照射を行わないと十分な効果を出すことは難しい。海外では患者が紫外線照射装置を購入しNB-UVBを使用した在宅光線療法が既に行われており、システマティックレビューでも医療施設で行う場合と比べて、

その有効性、安全性、経済性について臨床試験の結果から推進すべき治療法とされている<sup>199~205</sup>。頻回の外来通院が困難な場合や皮膚科専門医不在地域では、在宅で光線療法を提供できる可能性が期待される。尋常性白斑でも在宅光線療法は週1回の外来通院が困難な場合の選択肢である<sup>206,207</sup>。また、在宅光線療法とステロイドの併用が在宅光線療法単独よりも効果が高いことも明らかにされている<sup>208</sup>。患者には在宅光線療法の照射機器の使用に関する詳細なインストラクションを行い、定期的に診察室での皮膚科医のフォローアップをすることが、安全に治療効果を出すために最も重要なことである。

（\*）2023年末

## 11.8 ステロイド内服・点滴

### CQ8. 尋常性白斑に内服ステロイドミニパルス療法または点滴ステロイドパルス療法は有効か？

推奨度	推奨文
1B	進行期汎発型の尋常性白斑に対して行っても良い。

**解説：**内服ステロイドミニパルス療法に関するこれまでの報告は、1993年のPesrichaらによる前向き研究が最初で、5mgのベタメタゾン内服を2日連続で行った進行期尋常性白斑患者40名のうち89%で1~3カ月以内に進行停止が認められたとしている<sup>209</sup>。デキサメタゾン10mgを2日間連続で内服した進行期尋常性白斑25名を含む29名の尋常性白斑患者で行った前向き研究では、25名のうち22名（88%）で尋常性白斑の進行が停止したと報告されているが、色素再生はほとんど得られなかった<sup>210</sup>。デキサメタゾン2.5mgを2日間連続で内服した進行期尋常性白斑444名を対象とした後向き研究では408名（91.8%）で平均13.2週間後に進行が停止したとの報告もある<sup>211</sup>。プレドニゾ

ロンの定期内服に関する前向き研究（0.3mg/kgを2カ月内服、その後1カ月毎に半減し、5カ月で終了）のプロトコルでは、81例の進行期尋常性白斑患者のうち87.7%で進行の停止、70.4%に色素再生をみたとの報告があり、男性、15歳以下、発症2年以内の患者では良好な色素再生が得られたとされている<sup>212</sup>。

点滴ステロイドパルス療法に関しては、メチルプレドニゾロン500mgの点滴を3日連続で行った進行期尋常性白斑患者5例のうち3例で進行停止を認めたという観察研究<sup>146</sup>が2014年に報告された。その後メチルプレドニゾロン500mgの点滴を3日連続で行った25例の進行期尋常性白斑患者のうち、6カ月後の評価時点で56%の症例で進行が停止し、65%の症例で25%以

上の色素再生を認めたとする後向き研究が2021年に報告されている<sup>147)</sup>。

## 11.9 免疫抑制剤内服

### CQ9. 尋常性白斑に免疫抑制剤内服治療は有効か？

推奨度	推奨文
2B	進行期尋常性白斑に対して易感染性となりうるリスクを検討したうえで行って良い。

**解説：**カルシニューリン阻害剤であるシクロスポリンの内服に関してはランダム化比較試験の報告があり、50例の進行期尋常性白斑患者を2群に分け、一方の群には1週間ごとに2.5 mg デキサメタゾンの2日連続内服を4カ月間行い、もう一方の群にはシクロスポリンを3 mg/kg/dayで4カ月間内服投与した。進行停止はいずれのグループでも80%以上の患者に認められたが、進行停止までにかかる期間はシクロスポリン内服群で短かった<sup>213)</sup>。併用禁忌や注意すべき薬剤、グレープフルーツなどを摂取しないことなどの指導を行う。定期的なトラフ値を測定する。腎機能低下、高血圧、肝障害、悪性腫瘍などの副反応にも注意する。

アザチオプリン内服に関してもランダム化比較試験の報告があり、55例の尋常性白斑患者に対して2群に分け、一方には1週間ごとに5 mg ベタメタゾンの2日連続内服を行い1カ月に1 mg ずつ漸減するプロトコル、もう一方にはアザチオプリン50 mgを1日2回内服し、2カ月後からは1日1回、そのさらに2カ月後には2日に1回に漸減するプロトコルで内服を行った。2カ月後、4カ月後の評価ではステロイド内服群のほうが進行停止を認めた割合が高かったが、6カ月後にはほぼ同程度となった。色素再生に関しては、ステロイド内服群のほうがアザチオプリン内服群よりも多く認められたが、ステロイド内服群では体重増加や高血圧など可逆性の副作用が多く発現した<sup>214)</sup>。併用禁忌や注意すべき薬剤の指導を行う。骨髄機能抑制、肝障害、悪性腫瘍、間質性肺炎などの副反応にも注意する。

## 11.10 植皮・外科手術

### CQ10. 植皮は尋常性白斑に有効か？

推奨度	推奨文
1B	1年以上続く安定期の尋常性白斑で外科療法を検討できる。非分節型はケブネル現象がみられない症例で有効である。分節型でより良好な成績が得られる。とくに整容部位を対象に適応できる。

**解説：**外科治療は枯渇したメラノサイトを補充することを目的としている（表6）。1) ミニグラフト法、

メトトレキサート内服に関しては、52例の尋常性白斑患者を対象に経口ステロイドミニパルスと比較したランダム化比較試験が報告されており、治療効果は経口ステロイドミニパルスと同程度であったとされている<sup>215)</sup>。メトトレキサート内服と経口ステロイドミニパルスを組み合わせた併用群と、それぞれの単独療法で治療を行った群と比較したランダム化比較試験では、各群には14例ずつが割り当てられ、併用群で単独群よりも良好な色素再生を認めている<sup>216)</sup>。メトトレキサート内服とNB-UVB照射の併用療法についてはランダム化された多施設での二重盲検による第II相試験が2022年の7月より行われており、結果が待たれる。メトトレキサートは週1回内服する薬剤であることに注意する。骨髄機能抑制、肝障害、悪性リンパ腫などの悪性腫瘍、間質性肺炎などの副反応にも注意する。

ミコフェノール酸モフェチル内服に関しては、内服ステロイドミニパルス群とのランダム化比較試験が存在し、デキサメタゾン2.5 mg内服を週に2回6カ月間行う群と、ミコフェノール酸モフェチル内服（最大2 g）を6カ月間行う群と比較した。両群ともに高い進行停止効果を認めたが、いずれも色素再生効果は乏しく、中止後の再発はミコフェノール酸モフェチル内服群で多かった<sup>217)</sup>。催奇形性が報告されており、妊婦ならびに妊娠している婦人への投与は禁忌である。骨髄機能抑制、肝障害、悪性リンパ腫などの悪性腫瘍、間質性肺炎などの副反応にも注意する。

2) 吸引水疱蓋表皮移植法、3) スマッシュグラフト法、4) メラノサイト含有自家培養表皮 ジャスミン™を用

表6 尋常性白斑における外科療法

(上段：国内で行われる方法 下段：主に海外で行われている方法)				
	1) ミニグラフト法	2) 吸引水疱蓋植皮法	3) スマッシュグラフト法	4) メラノサイト含有ヒト表皮由来細胞シート (シヤスミン™)
ドナー部 (健常部)	1～2mmパンチで採取	陰圧負荷して水疱蓋採取	採皮し缺で細片化	採取した皮膚から培養表皮シートを作成
レシピエント部皮膚 (患部)	1～2mmパンチで削皮	レーザー, 持続吸引器等で表皮剥離	超音波メス等で表皮剥離	レーザー, 水圧式ナイフ等で表皮剥離
移植方法	健常部から患部に移植	水疱蓋を植皮	細片化した健常部皮膚を植皮	培養シートを移植
利点/課題	一般的, 簡便/同面積, 瘢痕形成	一般的, 簡便/同面積	一般的/同面積, やや技術と経験要	広面積, 審美性/高価, 培養技術要
	5) (培養・非培養) 表皮単細胞法	6) 外毛根鞘細胞法	7) 培養メラノサイト法	
ドナー部 (健常部)	採取した表皮から細胞分散液調整	毛包単位の抽出	採取した表皮から細胞分散液調整	
レシピエント部皮膚 (患部)	超音波メス, 持続吸引器等で表皮剥離	レーザーで毛包単離	持続吸引器等で表皮剥離	
移植方法	細胞分散液もしくは培養後塗布	細胞分散液を塗布	メラノサイト培地に培養・塗布	
利点/課題	広面積, 審美性/再生医療, 培養技術要	広面積, 審美性/再生医療, 単離技術要	広面積, 審美性/再生医療, 培養技術要	

いた植皮術, 5) 培養もしくは非培養表皮単細胞移植法, 6) 外毛根鞘細胞移植法, 7) 培養メラノサイト移植法などがある。国内ではおもに1)～3)が行われてきた。今後, 4)が普及する可能性がある。5)～7)は再生医療法に準じた治療法である。各手術法の特徴を理解し, 文献218で記載されている病変部位・病変サイズに応じた手術法の選択などを参考にして, どの手術法を選択するか判断する。

色素再生を比較した論文が報告されている。1)と2)の比較では, 75%以上の色素再生が, 1)は67%, 2)は82%であった<sup>219)</sup>。1)と5)の比較では, 色素再生率・再生サイズともに有意差はないとする報告と<sup>220)</sup>、1)でより高い色素再生率を達成したとする報告がある<sup>221)</sup>。2)と5)のランダム化比較試験では, 術後16週で90%以上色素再生率が2)が27%, 5)が71%で, 5)では額縁現象がなく整容的としている<sup>222)</sup>。症例報告レベルでの5)と7)の比較で7)が優れていた<sup>223)</sup>。一方, 4)を除く各外科治療を比較した117試験のメタアナリシスでは, 色素再生には有意差がなく, むしろ, 高齢者・非分節型・肢端や関節部位などの条件が色素再生率を低下させると報告している<sup>224)</sup>。額縁現象とは外科手術後, 辺縁のみリング状に尋常性白斑病変部が残存する状態である。

レシピエント側の処置方法としてCO<sub>2</sub>レーザー, エルビウムYAGレーザー, 凍結水疱形成などあり, 細

胞移植のドレッシング材も多く工夫されている<sup>225, 226)</sup>。

外科治療は尋常性白斑のうち半年～2年間非進行期/安定期が継続しケブネル現象がみられない症例で, とくに整容部位を対象とするというコンセンサスがある<sup>4, 186)</sup>。なお, このガイドラインでは1年以上の非進行期/安定期で外科治療を検討しようとするアルゴリズムを作成した(8. 診療アルゴリズムと白斑・白皮症の病型分類 参照)。分節型でより良好な成績が得られる。保存治療で色素再生が得られない病変, 特に肢端部の病変はメラノサイトが枯渇している可能性があり, 外科治療によりメラノサイトを補充することが相応しい治療につながる。しかし, 分節型に比べ非分節型では術後の尋常性白斑の再発率が高く, いかに再発予防するかが課題である。5)施行後の再発率が分節型では7.6%だった一方, 非分節型では24.4%と有意に高率であった<sup>227)</sup>。

術後で色素再生した後の再燃予防に紫外線療法とタクロリムス軟膏外用療法が有効と報告されている。75%色素再生を達成した78例の非分節型尋常性白斑に対し, NB-UVBもしくはエキシマレーザー/ライト照射を月1回12カ月間照射することで再発率が40.5%から30.1%に低下した<sup>151)</sup>。プラセボ群で40%再発したのに対し, タクロリムス軟膏を週2回外用することで9.7%に減少した<sup>150)</sup>。

新規移植法としてメラノサイト含有自家培養表皮

ジャスミン™を用いた植皮術が登場した<sup>145, 228)</sup>。今後の手術対象範囲が整容部位のみではなく、病変部すべての領域が対象となることが期待される。非進行期/安定期尋常性白斑において、真皮に浸潤するCD8+T細胞

数が少ないほど外科手術後の色素再生が生じやすく、手術適応例選択基準のバイオマーカーとなりうると示唆されている<sup>229)</sup>。

### 11.11 カモフラージュメイク療法

#### CQ11. 尋常性白斑にカモフラージュは有効か？

推奨度	推奨文
1B	カモフラージュを整容部位に生じた病変に使用することは患者 QOL の改善に寄与する。ただし、国内のカモフラージュメイク法は限られている。

**解説：**2012年のガイドラインですでにその有用性が述べられており、とくに露出部の病変に使用することでQOLが改善する報告があり、治療抵抗性で整容的な病変へ適応される<sup>230, 231)</sup>。本邦からもカモフラージュメイクによりDLQIのスコアが改善したと報告されている<sup>231)</sup>。カモフラージュ法には様々な種類があり、それぞれの利点・欠点を考慮する必要があると提唱されている<sup>232, 233)</sup>。本邦では2種類のカモフラージュ剤が一般的に利用されている。ひとつはセルフタンニングタイプのジヒドロキシアセトン含有化粧品である。ジヒドロキシアセトンが角層内のアミノ酸と反応し褐色調に着色されることで尋常性白斑をカバーできる。もうひとつがコンシーラータイプである。コンシーラータイプの化粧を施すことで衣類が汚れる、手洗いで化粧

が落ちてしまうなど、満足が得られないこともある。そのような部位には摩擦や水で落ちにくい、セルフタンニング化粧品が衣類に色が付かず、洗っても落ちない点でQOLを改善する可能性がある。ジヒドロキシアセトンによる着色が薄くなった状態であればUVBによる紫外線治療と並行して行うことが可能である<sup>234)</sup>。ジヒドロキシアセトンが手術可能な年齢までの分節型尋常性白斑や、白皮症に対するカモフラージュにも安全に使用可能と本邦より報告されている<sup>235)</sup>。いずれもメイクアップ指導を受講することが勧められる。ただし、これらカモフラージュメイク化粧品は尋常性白斑を改善するものではなく保険適用もない(\*)。

(\*) 2023 年末

### 11.12 JAK 阻害剤

JAK 阻害剤は標的分子の選択性、阻害分子への結合性、阻害機序、投与方法などにより有用性と安全性が異なり、ターゲットとなりうる疾患も異なる<sup>236)</sup>。リトレシチニブはTECファミリーキナーゼも阻害する。個々の薬剤特性をよく理解しておく。

デルゴシチニブ外用は頸部病変部に有効であった症例報告<sup>237)</sup>はあるが、有効性と安全性に関しては今後の症例の集積が必要である。ルキシソリチニブ外用<sup>143, 238)</sup>は、アメリカ食品医薬品局が米国内での尋常性白斑治療に対し認可しているが、現時点(\*)では日本には上市されていない。

トファシチニブ<sup>239)</sup>、ルキシソリチニブ<sup>240)</sup>、バリシチニブ<sup>241)</sup>内服が尋常性白斑に有用であったとの症例報告がある。リトレシチニブ内服の進行期非分節型尋常性白斑に対する有効性と安全性を検討するランダム化第IIIb相試験結果が報告された<sup>242)</sup>。

JAK 阻害作用を有する薬剤

# 尋常性白斑に対し保険適用外 (\*)

外用 デルゴシチニブ

ルキシソリチニブ

内服 ペフィシチニブ

トファシチニブ

バリシチニブ

ルキシソリチニブ

ウパダシチニブ

フィルゴチニブ

アプロシチニブ

デュークラバシチニブ

リトレシチニブ

(\*) 2023 年末

### 11.13 mTOR 阻害薬

細胞生存に関わるオートファジーを制御する

mTORの抑制薬であるラパマイシン外用薬は結節性硬化症で見られる血管線維腫に対する効果により2018年に保険収載された。結節性硬化症で見られる葉状白斑への効果が見られることが報告されたことから<sup>243</sup>、現在米国で尋常性白斑に対する臨床試験が開始されている<sup>244</sup>。また化学物質誘発性白斑への効果も学会発表され<sup>245</sup>、今後、尋常性白斑治療薬としての臨床応用が期待される。葉状白斑に対するmTOR阻害薬が効果を示す機序に関しては、AKT/GSK3β/βcateninカスケードを介するMITFの遺伝子発現増強によるメラニン産生の増加によると考えられている<sup>246</sup>。尋常性白斑に関しては、上記に加え、制御性T細胞の誘導<sup>247</sup>、オートファジーの活性化による障害メラノサイトの回復<sup>118</sup>)なども考えられ、今後の検討が期待される。

### 11.14 PDE4 阻害剤

フォスホジエステラーゼ4 (PDE4) は多くの免疫細胞や表皮細胞、肥満細胞、メラノサイトなどに広く存在し、cAMPを特異的に分解する働きを持つ。現在までに13種のアイソザイムが知られており<sup>248</sup>、その発現亢進による細胞内cAMPの低下によりサイトカインやケモカイン産生の亢進、肥満細胞脱顆粒、メラニン産生の低下が生じるとされている<sup>249</sup>。尋常性白斑病変組織でも、PDE4が高いという報告があり<sup>250</sup>、尋常性白斑発症に関わる病態にPDE4阻害薬が効果を示す可能性が考えられている。アプレミラスト内服は尋常性白斑に対し、有効性がある、有効性がないと相反する報告がある<sup>251~253</sup>。外用剤のcrisaboroleはアトピー性皮膚炎外用薬として欧米で使われており（日本では未承認）（\*）、尋常性白斑への治療としては症例報告での有効例が3報<sup>250, 254, 255</sup>ある。

PDE4阻害剤のターゲットはT細胞や樹状細胞などの免疫細胞で高発現しているPDE4Bであるが、メラノサイトではPDE4D3がMITFとリンクしたアイソザイム<sup>256</sup>である。

（\*）2023年末

### 11.15 Innovative and emergent therapies

#### （1）尋常性白斑の病因に関連した近未来の治療

尋常性白斑の病因に自然免疫が関与することから、heat shock protein 70活性を阻害する治療が動物モデルで進んでいる<sup>257</sup>。尋常性白斑局所メラノサイトでは細胞接着因子E-cadherinが障害され、おもにケラチノ

サイト由来のMMP-9が亢進している。そのため抗MMP-9抗体を投与し、E-cadherinを正常化する治療が検討されている<sup>259</sup>。尋常性白斑患者は、皮膚と消化器で腸内細菌叢が減少している。この腸内細菌叢の安定を図り、尋常性白斑の改善をめざす<sup>258</sup>。メラノサイトの発生にWntシグナルは必須である。Wntシグナルの支障がメラノサイト分化を阻害して尋常性白斑が発症している症例には、Wntシグナルを改善する治療の効果が期待できる<sup>259</sup>。

#### （2）多能性幹細胞を使用した近未来の治療

多能性幹細胞を使用した再生医療で尋常性白斑を治療する試みである。多能性幹細胞は、患者の皮膚、血液などから樹立ができ、体を構成する多くの細胞への分化能を有する。さまざまな細胞や器官を作製し、移植医療などへの利用を目指す再生医療は、従来の医療技術では根本的な治療が難しい組織・臓器の機能不全等に対する革新的な治療技術といえる。多能性幹細胞としてiPS細胞、Muse (Multi-lineage differentiating stress enduring cell) 細胞を使用した近未来の尋常性白斑治療を視野に入れた研究が本邦より発信されている。

iPS細胞では、すでに尋常性白斑患者の血液採取からiPS細胞が完成している。作成された尋常性白斑iPS細胞由来メラノサイトを、KSN Slcヌードマウス皮膚とSCID/NODマウス皮膚に注射し、メラニン色素の産生、色を創りだすことを確認された<sup>260</sup>。成人ヒト間葉系組織から樹立されるMuse細胞に由来したメラノサイトが樹立され、3次元の培養皮膚モデルが完成している<sup>261</sup>。

#### （3）Platelet-rich plasma (PRP) : 多血小板血漿を用いた療法

Platelet-rich plasma (PRP) は、多血小板血漿を用いた療法が尋常性白斑に対して検討されている<sup>262</sup>。PRPを尋常性白斑病変部に定期的に局所注射する。PRPは患者の血液由来で、通常よりも3~7倍血小板が多い分画の血漿で、血小板α顆粒に含まれる成長因子を豊富に含有する<sup>262</sup>。尋常性白斑に対しPRPの局所注射<sup>263</sup>や光線療法<sup>264</sup>との併用などで色素再生が生じることから代替療法のひとつにあげられる。しかし、尋常性白斑に対する外科療法にPRPを併用しても有効性に変化がなかったとする報告もある<sup>265</sup>。今後のさらなる解析結果が待たれる。

## 11.16 ほかの補助療法（漢方、ビタミン剤など）

逍遙散や四物湯などいくつかの漢方薬が尋常性白斑に用いられてきた<sup>266, 267</sup>。生姜や葛根などさまざまなハーブ由来抽出物が尋常性白斑治療に対し有用な可能性が示唆されている<sup>268</sup>。今後、二重盲検ランダム比較試験を用いてさらなる検討が望まれる。

血清中のビタミンD濃度の低下が尋常性白斑患者で観察される<sup>269</sup>。ビタミンDが欠乏すると自己免疫疾患が生じやすくなる<sup>270</sup>。抗酸化作用のあるビタミンC 1,000 mg/日内服が尋常性白斑の色素再生に有用な可能性がある<sup>271</sup>。また、尋常性白斑患者は血清ホモステイン高値、ビタミンB12低値の傾向がある<sup>272</sup>。ホモステインはメチオニン代謝経路の中間代謝物である。ビタミンB6、ビタミンB12、葉酸がこの代謝経路に関与している。

## 12. 併用療法

### 12.1 複数の外用剤による併用療法

カルシポトリオール外用とベタメタゾンジプロピオン酸エステル外用の併用療法と、それぞれの単独療法を比較した45例を対象としたランダム化比較試験において、併用療法は早期の治療効果発現を認め、色素再生後の再発および副作用の出現頻度を減少させた<sup>273</sup>。その他の外用剤の併用療法はほとんど報告がない。

### 12.2 外用剤と紫外線療法の併用療法

#### (1) ステロイド外用と紫外線療法の併用治療

ステロイド外用とUVA照射の併用療法に関するエビデンスとして前向きな盲検化左右比較試験が報告されている<sup>158</sup>。96人の尋常性白斑患者を対象に対称性に出現している病変部2カ所をターゲットとして、フルチカゾンプロピオン酸エステル外用1日1回とUVA (10 J/cm<sup>2</sup>) の週2回照射を併用し9カ月間治療した部位といずれか単独で治療した部位を比較したところ、併用療法を行った部分での効果がそれぞれの単独療法よりも高かった<sup>158</sup>。ステロイド外用と308 nm エキシマレーザー照射の併用療法として、84人の患者を対象とした盲検化比較試験の報告がある<sup>159</sup>。ヒドロコルチゾン酪酸エステル1日2回外用と308 nm エキシマレーザー週2回照射を併用する群と、エキシマレーザー単独治療群を比較し、併用療法群で治療効果が高

かった<sup>159</sup>。

#### (2) タクロリムス軟膏外用と紫外線療法の併用治療

タクロリムス軟膏外用と紫外線療法の併用治療に関しては、近年エビデンスレベルの高い報告が得られている。比較的規模の大きいメタアナリシスが2019年に報告され、タクロリムス軟膏外用単独でも色素再生効果を認め、タクロリムス外用と308 nm エキシマレーザー/レーザーの併用療法ではより高い治療反応性が示された<sup>160</sup>。また、別の小規模なメタアナリシスの報告でもタクロリムス軟膏外用と紫外線療法併用の有効性が示されている<sup>161, 274</sup>。ただし、タクロリムス軟膏の添付文書上「PUVA療法等の紫外線療法を実施中の患者は使用しないこと」との文言があることを考慮する必要がある。

#### (3) 活性型ビタミンD3外用と紫外線療法

活性型ビタミンD3外用と紫外線療法は、11.2 活性型ビタミンD3外用薬 参照。

#### (4) その他の外用剤と紫外線療法

JAK阻害剤であるルキソリチニブ外用剤の尋常性白斑に対する有用性が報告された<sup>238</sup>。ルキソリチニブ外用剤とNB-UVB併用の安全性と有効性が検証されている<sup>275</sup>。今後の新しい併用療法として期待される。

## 文献

- 厚生労働省（難治性疾患克服研究事業）「白斑の診断基準及び治療指針の確立」班 2010.
- Radtke MA, Schäfer I, Gajur A, Langenbruch A, Augustin M: Willingness-to-pay and quality of life in patients with vitiligo, *Br J Dermatol*, 2009; 161: 134-139.
- 三嶋 豊：巻頭言、尋常性白斑、篠原出版、1982.
- 鈴木民夫、金田真理、種村 篤ほか：日本皮膚科学会 尋常性白斑診療ガイドライン、日皮会誌、2012; 122: 1725-1740.
- Oiso N, Suzuki T, Wataya-Kaneda M, et al: Guidelines for the diagnosis and treatment of vitiligo in Japan, *J Dermatol*, 2013; 40: 344-354.
- Taïeb A, Alomar A, Böhm M, et al: Guidelines for the management of vitiligo: the European Dermatology Forum consensus, *Br J Dermatol*, 2013; 168: 5-19.
- van Geel N, Speckaert R, Taïeb A, et al: Worldwide expert recommendations for the diagnosis and management of vitiligo: position statement from the International Vitiligo Task Force Part 1: towards a new management algorithm, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2023; 37: 2173-2184.
- Seneschal J, Speckaert R, Taïeb A, et al: Worldwide expert recommendations for the diagnosis and management of vitiligo: position statement from the international Vitiligo Task Force-Part 2: specific treatment



- recommendations, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2023; 37: 2185–2195.
- 9) アトピー性皮膚炎診療ガイドライン作成委員会：日本皮膚科学会 アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2021, 日皮会誌, 2021; 131: 2691–2777.
  - 10) [https://jams.med.or.jp/guideline/coi\\_guidelines\\_2022.pdf](https://jams.med.or.jp/guideline/coi_guidelines_2022.pdf). (2023年2月28日現在)
  - 11) [https://jams.med.or.jp/guideline/clinical\\_guidance.pdf](https://jams.med.or.jp/guideline/clinical_guidance.pdf). (2023年2月28日現在)
  - 12) Ezzedine K, Lim HW, Suzuki T, et al: Revised classification/nomenclature of vitiligo and related issues: the Vitiligo Global Issues Consensus Conference, *Pigment Cell Melanoma Res*, 2012; 25: E1–13.
  - 13) Lerner AB: On the etiology of vitiligo and gray hair, *Am J Med*, 1971; 51: 141–147.
  - 14) Alikhan A, Felsten LM, Daly M, Petronic-Rosic V: Vitiligo: a comprehensive overview Part I. Introduction, epidemiology, quality of life, diagnosis, differential diagnosis, associations, histopathology, etiology, and work-up, *J Am Acad Dermatol*, 2011; 65: 473–491.
  - 15) Bergqvist C, Ezzedine K: Vitiligo: a review, *Dermatology*, 2020; 236: 571–592.
  - 16) Narita T, Oiso N, Fukai K, Kabashima K, Kawada A, Suzuki T: Generalized vitiligo and associated autoimmune diseases in Japanese patients and their families, *Allergol Int*, 2011; 60: 505–508.
  - 17) Majumder PP, Nordlund JJ, Nath SK: Pattern of familial aggregation of vitiligo, *Arch Dermatol*, 1993; 129: 994–998.
  - 18) Ezzedine K, Le Thuaut A, Jouary T, Ballanger F, Taïeb A, Bastuji-Garin S: Latent class analysis of a series of 717 patients with vitiligo allows the identification of two clinical subtypes, *Pigment Cell Melanoma Res*, 2014; 27: 134–139.
  - 19) Roberts GHL, Santorico SA, Spritz RA: The genetic architecture of vitiligo, *Pigment Cell Melanoma Res*, 2019; 33: 8–15.
  - 20) Kim HJ, Ahn HS, Kazmi SZ, et al: Familial risk of vitiligo among first-degree relatives and spouses: a population-based cohort study in Korea, *J Invest Dermatol*, 2021; 141: 921–924.e3.
  - 21) Alkhateeb A, Fain PR, Thody A, et al: Epidemiology of vitiligo and associated autoimmune diseases in Caucasian probands and their families, *Pigment Cell Res*, 2003; 16: 208–214.
  - 22) Jin Y, Roberts GHL, Ferrara TM, et al: Early-onset autoimmune vitiligo associated with an enhancer variant haplotype that upregulates class II HLA expression, *Nat Commun*, 2019; 10: 391.
  - 23) Spritz RA, Andersen GH: Genetics of vitiligo, *Dermatol Clin*, 2017; 35: 245–255.
  - 24) Matsunaga K, Suzuki T, Ito A, et al: Rhododendrol-induced leukoderma update I: clinical findings and treatment, *J Dermatol*, 2021; 48: 961–968.
  - 25) Inoue S, Katayama I, Suzuki T, et al: Rhododendrol-induced leukoderma update II: pathophysiology, mechanisms, risk evaluation, and possible mechanism-based treatments in comparison with vitiligo, *J Dermatol*, 2021; 48: 969–978.
  - 26) Larsabal M, Marti A, Jacquemin C, et al: Vitiligo-like lesions occurring in patients receiving anti-programmed cell death-1 therapies are clinically and biologically distinct from vitiligo, *J Am Acad Dermatol*, 2017; 76: 863–870.
  - 27) Sravani PV, Babu NK, Gopal KV, et al: Determination of oxidative stress in vitiligo by measuring superoxide dismutase and catalase levels in vitiliginous and non-vitiliginous skin, *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2009; 75: 268–271.
  - 28) Elsherif R, Mahmoud WA, Mohamed RR: Melanocytes and keratinocytes morphological changes in vitiligo patients. A histological, immunohistochemical and ultrastructural analysis, *Ultrastruct Pathol*, 2022; 46: 217–235.
  - 29) Boukhedoui N, Martins C, Darrigade AS, et al: Type-1 cytokines regulate MMP-9 production and E-cadherin disruption to promote melanocyte loss in vitiligo, *JCI Insight*, 2020; 5: e133772.
  - 30) Cui T, Zhang W, Li S, et al: Oxidative stress-induced HMGB1 release from melanocytes: a paracrine mechanism underlying the cutaneous inflammation in vitiligo, *J Invest Dermatol*, 2019; 139: 2174–2184.
  - 31) Mosenson JA, Flood K, Klarquist J, et al: Preferential secretion of inducible HSP70 by vitiligo melanocytes under stress, *Pigment Cell Melanoma Res*, 2014; 27: 209–220.
  - 32) Li S, Zhu G, Yang Y, et al: Oxidative stress drives CD8+ T-cell skin trafficking in patients with vitiligo through CXCL16 upregulation by activating the unfolded protein response in keratinocytes, *J Allergy Clin Immunol*, 2017; 140: 177–189.
  - 33) Richmond JM, Strassner JP, Zapata L, et al: Antibody blockade of IL-15 signaling has the potential to durably reverse vitiligo, *Sci Transl Med*, 2018; 10: eaam7710.
  - 34) Chen X, Guo W, Chang Y, et al: Oxidative stress-induced IL-15 trans-presentation in keratinocytes contributes to CD8+ T cells activation via JAK-STAT pathway in vitiligo, *Free Rad Biol Med*, 2019; 139: 80–91.
  - 35) Waldmann TA, Miljkovic MD, Conlon KC: Interleukin-15 (dys) regulation of lymphoid homeostasis: implications for therapy of autoimmunity and cancer, *J Exp Med*, 2020; 217: e20191062.
  - 36) Gellatly KJ, Strassner JP, Essien K, et al: scRNA-seq of human vitiligo reveals complex networks of subclinical immune activation and a role for CCR5 in Treg function, *Sci Transl Med*, 2021; 13: eabd8995.
  - 37) Frisoli ML, Essien K, Harris JE: Vitiligo: Mechanisms of pathogenesis and treatment, *Annu Rev Immunol*, 2020; 38: 621–648.
  - 38) Richmond JM, Bangari DS, Essien KI, et al: Keratinocyte-derived chemokines orchestrate T-cell positioning in the epidermis during vitiligo and may serve as biomarkers of disease, *J Invest Dermatol*, 2017; 137: 350–

- 358.
- 39) Biswas KB, Takahashi A, Mizutani Y, et al: GPNMB is expressed in human epidermal keratinocytes but disappears in the vitiligo lesional skin, *Sci Rep*, 2020; 10: 4930.
- 40) Yang L, Wei Y, Sun Y, et al: Interferon-gamma inhibits melanogenesis and induces apoptosis in melanocytes: a pivotal role of CD8+ cytotoxic T lymphocytes in vitiligo, *Acta Derm Venereol*, 2015; 95: 664-670.
- 41) Wang S, Zhou M, Lin F, et al: Interferon- $\gamma$  induces senescence in normal human melanocytes, *PLoS One*, 2014; 9: e93232.
- 42) Kovacs D, Bastonini E, Ottaviani M, et al: Vitiligo skin: exploring the dermal compartment, *J Invest Dermatol*, 2018; 138: 394-404.
- 43) Xu Z, Chen D, Hu Y, et al: Anatomically distinct fibroblast subsets determine skin autoimmune patterns, *Nature*, 2022; 601: 118-124.
- 44) Gupta R, Misri R, Gupta A, et al: Genome-wide profiling reveals pervasive transcriptional alterations in fibroblasts derived from lesional skin in vitiligo including a reduced potential to proliferate, *Exp Dermatol*, 2023; 32: 331-340.
- 45) Zhang J, Yu S, Hu W, et al: Comprehensive analysis of cell population dynamics and related core genes during vitiligo development, *Front Genet*, 2021; 12: 627092.
- 46) Xiao H, Dong Y, Xiao L, et al: Identification of key gene contributing to vitiligo by immune infiltration, *Int J Clin Exp Pathol*, 2022; 15: 157-167.
- 47) Katayama I, Yang L, Takahashi A, et al: The two faces of mast cells in vitiligo pathogenesis, *Explor Immunol*, 2021; 1: 269-284.
- 48) Wagner RY, Luciani F, Cario-André M, et al: Altered E-cadherin levels and distribution in melanocytes precede clinical manifestations of vitiligo, *J Invest Dermatol*, 2015; 135: 1810-1819.
- 49) Kitamura R, Tsukamoto K, Harada K, et al: Mechanisms underlying the dysfunction of melanocytes in vitiligo epidermis: role of SCF/KIT protein interactions and the downstream effector, MITF-M, *J Pathol*, 2004; 202: 463-475.
- 50) Lee AY, Kim NH, Choi WI, et al: Less keratinocyte-derived factors related to more keratinocyte apoptosis in depigmented than normally pigmented suction-blistered epidermis may cause passive melanocyte death in vitiligo, *J Invest Dermatol*, 2005; 124: 976-983.
- 51) Liu J, Xu Y, Lin TK, et al: Topical histamine stimulates repigmentation of nonsegmental vitiligo by a receptor-dependent mechanism, *Skin Pharmacol Physiol*, 2017; 30: 139-145.
- 52) Kim NH, Lee AY: Histamine effect on melanocyte proliferation and vitiliginous keratinocyte survival, *Exp Dermatol*, 2010; 19: 1073-1079.
- 53) Yoshida M, Takahashi Y, Inoue S: Histamine induces melanogenesis and morphologic changes by protein kinase A activation via H2 receptors in human normal melanocytes, *J Invest Dermatol*, 2000; 114: 334-342.
- 54) Mishima Y, Kawasaki H, Pinkus H: Dendritic cell dynamics in progressive depigmentations. Distinctive cytokinetics of  $\alpha$ -dendritic cells revealed by electron microscopy, *Arch Dermatol Forsch*, 1972; 243: 67-87.
- 55) Breathnach AS: A new concept of the relation between the Langerhans cell and the melanocyte, *J Invest Dermatol*, 1963; 40: 279-281.
- 56) Tobin DJ, Swanson NN, Pittelkow MR, et al: Melanocytes are not absent in lesional skin of long duration vitiligo, *J Pathol*, 2000; 191: 407-416.
- 57) van Geel N, Mollet I, Brochez L, et al: New insights in segmental vitiligo: case report and review of theories, *Br J Dermatol*, 2012; 166: 240-246.
- 58) van Geel NA, Mollet IG, De Schepper S, et al: First histopathological and immunophenotypic analysis of early dynamic events in a patient with segmental vitiligo associated with halo nevi, *Pigment Cell Melanoma Res*, 2010; 23: 375-384.
- 59) Attili VR, Attili SK: Segmental and generalized vitiligo: both forms demonstrate inflammatory histopathological features and clinical mosaicism, *Indian J Dermatol*, 2013; 58: 433-438.
- 60) Shin J, Kang HY, Kim KH, et al: Involvement of T cells in early evolving segmental vitiligo, *Clin Exp Dermatol*, 2016; 41: 671-674.
- 61) Willemsen M, Post NF, van Uden NOP, et al: Immunophenotypic analysis reveals differences in circulating immune cells in the peripheral blood of patients with segmental and nonsegmental vitiligo, *J Invest Dermatol*, 2022; 142: 876-883.
- 62) Dahir AM, Thomsen SF: Comorbidities in vitiligo: comprehensive review, *Int J Dermatol*, 2018; 57: 1157-1164.
- 63) Speeckaert R, Lambert J, Bulat V, et al: Autoimmunity in segmental vitiligo, *Front Immunol*, 2021; 11: 624566.
- 64) 佐野栄紀, 鈴木民夫, 井上紳太郎, 片山一郎: 白斑パラドックス: 白斑にどうして紫外線発癌が少ないのか, *日皮会誌*, 2021; 131: 1859-1868.
- 65) Hammoud SM, Kruij RW, Sigurdsson V: Prediction of the occurrence of melanoma and non-melanoma skin cancer in patients with vitiligo, *Acta Derm Venereol*, 2016; 96: 106-107.
- 66) Paradisi A, Tabolli S, Didona B, Sobrino L, Russo N, Abeni D: Markedly reduced incidence of melanoma and nonmelanoma skin cancer in a nonconcurrent cohort of 10,040 patients with vitiligo, *J Am Acad Dermatol*, 2014; 71: 1110-1116.
- 67) Teulings HE, Limpens J, Jansen SN, et al: Vitiligo-like depigmentation in patients with stage III-IV melanoma receiving immunotherapy and its association with survival: a systematic review and meta-analysis, *J Clin Oncol*, 2015; 33: 773-781.
- 68) Lindelöf B, Hedblad MA, Sigurgeirsson B: On the association between vitiligo and malignant melanoma, *Acta Derm Venereol*, 1998; 78: 483-484.
- 69) Hexsel CL, Eide MJ, Johnson CC, et al: Incidence of non-melanoma skin cancer in a cohort of patients with vitiligo

- igo, *J Am Acad Dermatol*, 2009; 60: 929-933.
- 70) Schallreuter KU, Tobin DJ, Panske A: Decreased photo-damage and low incidence of non-melanoma skin cancer in 136 sun-exposed Caucasian patients with vitiligo, *Dermatology*, 2002; 204: 194-201.
- 71) Ferguson J, Eleftheriadou V, Nesnas J: Risk of melanoma and nonmelanoma skin cancer in people with vitiligo: United Kingdom population-based cohort study, *J Invest Dermatol*, 2023; 143: 2204-2210.
- 72) Weng YC, Ho HJ, Chang YL, Chang YT, Wu CY, Chen YJ: Reduced risk of skin cancer and internal malignancies in vitiligo patients: a retrospective population-based cohort study in Taiwan, *Sci Rep*, 2021; 11: 20195.
- 73) Kim HS, Kim HJ, Hong ES, et al: The incidence and survival of melanoma and nonmelanoma skin cancer in patients with vitiligo: a nationwide population-based matched cohort study in Korea, *Br J Dermatol*, 2020; 182: 907-915.
- 74) Teulings HE, Overkamp M, Ceylan E, et al: Decreased risk of melanoma and nonmelanoma skin cancer in patients with vitiligo: a survey among 1307 patients and their partners, *Br J Dermatol*, 2013; 168: 162-171.
- 75) Bae JM, Ju HJ, Lee RW, et al: Evaluation for skin cancer and precancer in patients with vitiligo treated with long-term narrowband UV-B phototherapy, *JAMA Dermatol*, 2020; 156: 529-537.
- 76) Wen Y, Wu X, Peng H, et al: Cancer risks in patients with vitiligo: a Mendelian randomization study, *J Cancer Res Clin Oncol*, 2020; 146: 1933-1940.
- 77) Luiten RM: Lower skin cancer risk in vitiligo: DNA repair as potential mechanism? *J Invest Dermatol*, 2023; 143: 884-885.
- 78) Bae JM, Eun SH, Oh SH, et al: The 308-nm excimer laser treatment does not increase the risk of skin cancer in patients with vitiligo: a population-based retrospective cohort study, *Pigment Cell Melanoma Res*, 2019; 32: 714-718.
- 79) Lee GH, Guzman AK, Divito SJ, Soiffer RJ, Silk AW, Schmults CD: Cutaneous squamous-cell carcinoma after treatment with ruxolitinib or belumosudil, *N Engl J Med*, 2023; 389: 188-190.
- 80) Oliver EA, Schwartz L, Warren LH: Occupational leukoderma, *J Am Med Assoc*, 1939; 113: 927-928.
- 81) Harris JE: Chemical-induced vitiligo, *Dermatol Clin*, 2017; 35: 151-161.
- 82) Nishigori C, Aoyama Y, Ito A, et al: Guide for medical professionals for the management of Rhododendrol-induced leukoderma, *J Dermatol*, 2015; 42: 113-128.
- 83) 青山裕美, 伊藤明子, 鈴木加余子ほか: ロドデノール誘発性脱色素斑症例における一次全国疫学調査結果, *日皮会誌*, 2014; 124: 2095-2109.
- 84) 鈴木加余子, 青山裕美, 伊藤明子ほか: ロドデノール誘発性脱色素斑症例における二次全国疫学調査結果, *日皮会誌*, 2014; 124: 3125-3142.
- 85) 伊藤明子, 青山裕美, 鈴木加余子ほか: ロドデノール誘発性脱色素斑症例における三次全国疫学調査結果, *日皮会誌*, 2015; 125: 2401-2414.
- 86) 錦織千佳子, 青山裕美, 伊藤明子ほか: 日本皮膚科学会ロドデノール含有化粧品の安全性に関する特別委員会: ロドデノール誘発性脱色素斑医療者(皮膚科医)向けの診療の手引, *日皮会誌*, 2015; 125: 285-303.
- 87) 松永佳世子, 鈴木加余子, 鈴木木夫ほか: ロドデノール誘発性脱色素斑調査研究報告 2018, *日皮会誌*, 2018; 128: 2255-2267.
- 88) Sasaki S, Kondo M, Sato K, et al: Rhododendrol, a depigmentation-inducing phenolic compound, exerts melanocyte cytotoxicity via a tyrosinase-dependent mechanism, *Pigment Cell Melanoma Res*, 2014; 27: 754-764.
- 89) Ito S, Gerwat W, Kolbe L, et al: Human tyrosinase is able to oxidize both enantiomers of rhododendrol, *Pigment Cell Melanoma Res*, 2014; 27: 1149-1153.
- 90) Ito S, Ojika M, Yamashita T, et al: Tyrosinase-catalyzed oxidation of rhododendrol produces 2-methylchromane-6,7-dione, the putative ultimate toxic metabolite: implications for melanocyte toxicity, *Pigment Cell Melanoma Res*, 2014; 27: 744-753.
- 91) Lee CS, Joo YH, Baek H, et al: Different effects of five depigmentary compounds, rhododendrol, raspberry ketone, monobenzone, rucinol and AP736 on melanogenesis and viability of human epidermal melanocytes, *Exp Dermatol*, 2016; 25: 44-49.
- 92) Ito S, Okura M, Wakamatsu K, et al: The potent prooxidant activity of rhododendrol-eumelanin induces cysteine depletion in B16 melanoma cells, *Pigment Cell Melanoma Res*, 2017; 30: 63-67.
- 93) Arase N, Yang L, Tanemura A, et al: The effect of rhododendrol inhibition of NF- $\kappa$ B on melanocytes in the presence of tyrosinase, *J Dermatol Sci*, 2016; 83: 157-159.
- 94) Okamura K, Abe Y, Naka I, et al: Genome-wide association study identifies CDH13 as a susceptibility gene for rhododendrol-induced leukoderma, *Pigment Cell Melanoma Res*, 2020; 33: 826-833.
- 95) Kim M, Baek HS, Lee M, et al: Rhododendrol and raspberry ketone impair the normal proliferation of melanocytes through reactive oxygen species dependent activation of GADD45, *Toxicol in Vitro*, 2020; 32: 339-346.
- 96) Okubo A, Yasuhira S, Shibasaki M, et al: NAD(P)H dehydrogenase, quinone 1 (NQO1), protects melanin-producing cells from cytotoxicity of rhododendrol, *Pigment Cell Melanoma Res*, 2016; 29: 309-316.
- 97) Ghosh S: Chemical vitiligo: a subset of vitiligo, *Indian J Dermatol*, 2020; 65: 443-449.
- 98) Chivers CP: Two cases of occupational leukoderma following contact with hydroquinone monomethyl ether, *Br J Ind Med*, 1972; 29: 105-107.
- 99) Bajaj AK, Gupta SC, Chatterjee AK: Contact depigmentation from free para-tertiary-butylphenol in bindi adhesive, *Contact Dermatitis*, 1990; 22: 99-102.
- 100) Okumura Y, Shirai T: Vitiliginous lesions occurring among workers in a phenol derivative factory, *Jpn J*

- Dermatol, 1962; 7: 617-619.
- 101) Kahn G: Depigmentation caused by phenolic detergent germicides, Arch Dermatol, 1970; 102: 177-187.
  - 102) Das A, Ghosh A, Kumar P: Chemical leukoderma due to hydroquinone: an unusual phenomenon, Indian J Dermatol Venereol Leprol, 2019; 85: 567.
  - 103) Madohogaria S, Ahmed I: Leucoderma after use of a skin-lightening cream containing kojic dipalmitate, liquorice root extract and *Mitracarpus scaber* extract, Clin Experimen Dermatol, 2009; 35: e103-e105.
  - 104) Weigelt MA, Herbst AT, Tosti A, Lev-Tov H: Thymol-induced chemical leukoderma successfully treated with 308-nanometer excimer laser, Skin Appendage Disord, 2020; 6: 244-246.
  - 105) Fukuda Y, Nagano M, Futatsuka M: Occupational leukoderma in workers engaged in 4-(4-hydroxyphenyl)-2-butanone manufacturing, J Occup Health, 1998; 40: 118-122.
  - 106) Gellin GA, Possick PA, Davis IH: Occupational depigmentation due to 4-tertiarybutyl catechol (TBC), J Occup Med, 1970; 12: 386-389.
  - 107) Bleehen SS: The treatment of hypermelanosis with 4-isopropylcatechol, Br J Dermatol, 1976; 94: 687-694.
  - 108) 最上 (西巻) 知子: 化学物質による白斑—職業性白斑の機序とロドデノール白斑—, Bull Natl Inst Health Scie, 2015; 133: 13-20.
  - 109) Angelini E, Marinario C, Carrozzo AM, et al: Allergic contact dermatitis of the lip margins from para-tertiarybutylphenol in a lip liner, Contact Dermatitis, 1993; 28: 146-148.
  - 110) Taylor JS, Maibach HI, Fisher AA, et al: Contact leukoderma associated with the use of hair colors, Cutis, 1993; 52: 273-280.
  - 111) 松永佳世子: 脱色素斑を呈した酸化染毛剤によるアレルギー性接触皮膚炎, Visual Dermatol, 2018; 17: 467-468.
  - 112) Lee JH, Ahn BJ, Noh M, Lee AY: Patch test reactions in patients with the additional diagnosis of vitiligo, Int J Dermatol, 2014; 53: 187-191.
  - 113) Pandhi RK, Kumar AS: Contact dermatitis due to 'bindi' and footwear, Dermatologica, 1985; 170: 260-262.
  - 114) Panchi D, Vij A, Singal A: Contact depigmentation induced by propyl gallate, Clin Exp Dermatol, 2011; 36: 366-368.
  - 115) Vives R, Ana V, Hervella M: Leukoderma after Chinese sofa dermatitis, Contact Dermatitis, 2011; 64: 58-59.
  - 116) Sasaki Y, Uchi H, Furue M, Matsunaga K: Postinflammatory depigmentation caused by Basic Blu 75, Contact Dermatitis, 2019; 81: 141-143.
  - 117) Ghosh S: Chemical leukoderma: what's new on etiopathological and clinical aspect? Indian J Dermatol, 2010; 55: 255-258.
  - 118) Yang L, Yang F, Wataya-Kaneda M, et al: 4-(4-hydroxyphenyl)-2-butanol (rhododendrol) activates the autophagy-lysosome pathway in melanocytes: Insights into the mechanisms of rhododendrol-induced leukoderma, J Dermatol Sci, 2015; 77: 182-185.
  - 119) Fujiyama T, Ikeya S, Ito T, et al: Melanocyte-specific cytotoxic T lymphocytes in patients with rhododendrol-induced leukoderma, J Dermatol Sci, 2015; 77: 190-192.
  - 120) Okamura K, Ohe R, Abe Y, et al: Immunohistopathological analysis of frizzled-4-positive immature melanocytes from hair follicles of patients with Rhododendrol-induced leukoderma, J Dermatol Sci, 2015; 80: 156-188.
  - 121) Watabe A, Yamasaki K, Asano M, et al: Efficacy of oral cholecalciferol on rhododendrol-induced vitiligo: A blinded randomized clinical trial, J Dermatol, 2018; 45: 456-462.
  - 122) McLornan DP, Pope JE, Gotlib J, et al: Current and future status of JAK inhibitors, Lancet, 2020; 339: 110-120.
  - 123) Smith P, Yao W, Shepard S, et al: Developing JAK inhibitor for targeted local delivery: Ruxolitinib cream, Pharmaceutics, 2021; 13: 1044.
  - 124) van Geel N, Passeron T, Wolkerstorfer A, Speckaert R, Ezzedine K: Reliability and validity of the vitiligo signs of activity score (VSAS), Br J Dermatol, 2020; 183: 883-890.
  - 125) Speckaert R, van Geel N: Vitiligo: An update on pathophysiology and treatment options, Am J Clin Dermatol, 2017; 18: 733-744.
  - 126) Saleem MD, Oussedik E, Picardo M, Schoch JJ: Acquired disorders with hypopigmentation: a clinical approach to diagnosis and treatment, J Am Acad Dermatol, 2019; 80: 1233-1250.e10.
  - 127) Martora F, Battista T, Ruggiero A, et al: The Impact of COVID-19 vaccination on inflammatory skin disorders and other cutaneous diseases: a review of the published literature, Viruses, 2023; 15: 1423.
  - 128) Burnett CT, Kouba DJ: Imiquimod-induced depigmentation: report of two cases and review of the literature, Dermatol Surg, 2012; 38: 1872-1875.
  - 129) Urzua CA, Herbort CP Jr, Takeuchi M, et al: Vogt-Koyanagi-Harada disease: the step-by-step approach to a better understanding of clinicopathology, immunopathology, diagnosis, and management: a brief review, J Ophthalmic Inflamm Infect, 2022; 12: 17.
  - 130) Spritz RA, Santorico SA: The genetic basis of vitiligo, J Invest Dermatol, 2021; 141: 265-273.
  - 131) Albalawi AM, Al-Barry MA: Genetic variations in autoimmune genes and VKH disease, Int Ophthalmol, 2020; 40: 3175-3186.
  - 132) Fukuda K, Harris JE: Vitiligo-like depigmentation in patients receiving programmed cell death-1 inhibitor reflects active vitiligo, J Am Acad Dermatol, 2018; 78: e15-e16.
  - 133) van Geel N, Hamzavi I, Kohli I, et al: Standardizing serial photography for assessing and monitoring vitiligo: a core set of international recommendations for essential clinical and technical specifications, J Am Acad Dermatol, 2020; 83: 1639-1646.
  - 134) Hamzavi I, Jain H, McLean D, Shapiro J, Zeng H, Lui H: Parametric modeling of narrowband UV-B photother-

- apy for vitiligo using a novel quantitative tool: the vitiligo area scoring index, *Arch Dermatol*, 2004; 140: 677–683.
- 135) Taïeb A, Picardo M: The definition and assessment of vitiligo: a consensus report of the Vitiligo European Task Force, *Pigment Cell Res*, 2007; 20: 27–35.
- 136) van Geel N, Lommerts J, Bekkenk M, et al: Development and validation of the Vitiligo Extent Score (VES): an international collaborative initiative, *J Invest Dermatol*, 2016; 136: 978–984.
- 137) van Geel N, Wolkerstorfer A, Lommerts JE, et al: Validation study of the Vitiligo Extent Score-plus, *J Am Acad Dermatol*, 2018; 78: 1013–1015.
- 138) van Geel N, Lommerts JE, Bekkenk MW, et al: Development and validation of a patient-reported outcome measure in vitiligo: the Self Assessment Vitiligo Extent Score (SA-VES), *J Am Acad Dermatol*, 2017; 76: 464–471.
- 139) van Geel N, Uitentuis SE, Zuidgeest M, et al: Validation of a patient global assessment for extent, severity and impact to define the severity strata for the Self Assessment Vitiligo Extent Score (SA-VES), *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2021; 35: 216–221.
- 140) Sosa JJ, Currimbhoy SD, Ukoha U, et al: Confetti-like depigmentation: a potential sign of rapidly progressing vitiligo, *J Am Acad Dermatol*, 2015; 73: 272–275.
- 141) Lilly E, Lu PD, Borovicka JH, et al: Development and validation of a vitiligo-specific quality-of-life instrument (VitiQoL), *J Am Acad Dermatol*, 2013; 69: e11–18.
- 142) van Geel N, Depaep L, Vandaele V, et al: Assessing the dynamic changes in vitiligo: reliability and validity of the Vitiligo Disease Activity Score (VDAS) and Vitiligo Disease Improvement Score (VDIS), *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2022; 36: 1334–1341.
- 143) Rosmarin D, Passeron T, Pandya AG, et al: Two Phase 3, randomized, controlled trials of Ruxolitinib cream for vitiligo, *N Engl J Med*, 2022; 387: 1445–1455.
- 144) 上尾礼子: エキシマレーザーによる白斑や脱毛症の治療について, *MB Derma*, 2022; 328: 40–50.
- 145) Matsuzaki K, Kumagai N: Treatment of vitiligo with autologous cultured keratinocytes in 27 cases, *Eur J Plast Surg*, 2013; 36: 651–656.
- 146) Nagata Y, Tanemura A, Ono E, et al: Preliminary colorimetric assessment of progressive nonsegmental vitiligo under short-term intravenous methylprednisolone pulse therapy, *J Cos Dermatol Sci and App*, 2014; 4: 135–140.
- 147) Wada-Irimada M, Tsuchiyama K, Sasaki R, et al: Efficacy and safety of i.v. methylprednisolone pulse therapy for vitiligo: a retrospective study of 58 therapy experiences for 33 vitiligo patients, *J Dermatol*, 2021; 48: 1090–1093.
- 148) Mohammad TF, Al-Jamal M, Hamzavi IH, et al: The Vitiligo Working Group recommendations for narrowband ultraviolet B light phototherapy treatment of vitiligo, *J Am Acad Dermatol*, 2017; 76: 879–888.
- 149) Nicolaidou E, Antoniou C, Stratigos AJ, Stefanaki C, Katsambas AD: Efficacy, predictors of response, and long-term follow-up in patients with vitiligo treated with narrowband UVB phototherapy, *J Am Acad Dermatol*, 2007; 56: 274–278.
- 150) Cavalé M, Ezzedine K, Fontas E, et al: Maintenance therapy of adult vitiligo with 0.1% tacrolimus ointment: a randomized, double blind, placebo-controlled study, *J Invest Dermatol*, 2015; 135: 970–974.
- 151) Ju HJ, Lee RW, Park S, et al: Maintenance phototherapy for vitiligo: a multicenter, randomized controlled trial, *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2022; 38: 608–610.
- 152) Ezzedine K, Silverberg N: A practical approach to the diagnosis and treatment of vitiligo in children, *Pediatrics*, 2016; 138: e20154126.
- 153) Lommerts JE, Njoo MD, de Rie MA, Wolkerstorfer A, Bekkenk MW: Twenty-year follow-up using a postal survey of childhood vitiligo treated with narrowband ultraviolet B phototherapy, *Br J Dermatol*, 2017; 177: e60–e61.
- 154) 森田明里, 江藤隆史, 鳥居秀嗣ほか: 日本皮膚科学会 乾癬の光線療法ガイドライン, *日皮会誌*, 2016; 126: 1239–1262.
- 155) Verma SB: Vitiligo precipitated by striae: a little known entity, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2009; 23: 357–358.
- 156) Park KY, Kwon HJ, Wie JH, et al: Pregnancy outcomes in patients with vitiligo: a nationwide population-based cohort study from Korea, *J Am Acad Dermatol*, 2018; 79: 836–842.
- 157) Chi CC, Wang SH, Wojnarowska F, Kirtschig G, Davies E, Bennett C: Safety of topical corticosteroids in pregnancy, *Cochrane Database Syst Rev*, 2015; 2015: CD007346.
- 158) Westerhof W, Nieuweboer-Krobotova L, Mulder PG, Glazenburg EJ: Left-right comparison study of the combination of fluticasone propionate and UV-A vs. either fluticasone propionate or UV-A alone for the long-term treatment of vitiligo, *Arch Dermatol*, 1999; 135: 1061–1066.
- 159) Sassi F, Cazzaniga S, Tessari G, et al: Randomized controlled trial comparing the effectiveness of 308-nm excimer laser alone or in combination with topical hydrocortisone 17-butyrate cream in the treatment of vitiligo of the face and neck, *Br J Dermatol*, 2008; 159: 1186–1191.
- 160) Lee JH, Kwon HS, Jung HM, et al: Treatment outcomes of topical calcineurin inhibitor therapy for patients with vitiligo: a systematic review and meta-analysis, *JAMA Dermatol*, 2019; 155: 929–938.
- 161) Bae JM, Hong BY, Lee JH, Lee JH, Kim GM: The efficacy of 308-nm excimer laser/light (EL) and topical agent combination therapy versus EL monotherapy for vitiligo: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs), *J Am Acad Dermatol*, 2016; 74: 907–915.

- 162) Ju HJ, Han JH, Kim MS, et al: The long-term risk of lymphoma and skin cancer did not increase after topical calcineurin inhibitor use and phototherapy in a cohort of 25,694 patients with vitiligo, *J Am Acad Dermatol*, 2021; 84: 1619–1627.
- 163) Hu M, Liao K, Lei W, Zhang R, Tu C: The addition of topical calcipotriol to phototherapy enhance the efficacy of treatment in patients with vitiligo: a systematic review and meta-analysis, *Int Immunopharmacol*, 2021; 98: 107910.
- 164) Li R, Qiao M, Wang X, Zhao X, Sun Q: Effect of narrow band ultraviolet B phototherapy as monotherapy or combination therapy for vitiligo: a meta-analysis, *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2017; 33: 22–31.
- 165) Barman KD, Khaitan BK, Verma KK: A comparative study of punch grafting followed by topical corticosteroid versus punch grafting followed by PUVA therapy in stable vitiligo, *Dermatol Surg*, 2004; 30: 49–53.
- 166) van Geel N, Ongenaes K, De Mil M, Haeghen YV, Verwaet C, Naeyaert JM: Double-blind placebo-controlled study of autologous transplanted epidermal cell suspensions for repigmenting vitiligo, *Arch Dermatol*, 2004; 140: 1203–1208.
- 167) Zhu B, Liu C, Zhang L, Wang J, Chen M, Wei Y: Comparison of NB-UVB combination therapy regimens for vitiligo: a systematic review and network meta-analysis, *J Cosmet Dermatol*, 2023; 22: 1083–1098.
- 168) Kandil E: Treatment of vitiligo with 0.1 per cent beta-methasone 17-valerate in isopropyl alcohol—a double-blind trial, *Br J Dermatol*, 1974; 91: 457–460.
- 169) Clayton R: A double-blind trial of 0.05% clobetasol propionate in the treatment of vitiligo, *Br J Dermatol*, 1977; 96: 71–73.
- 170) Das A, Panda S: Use of topical corticosteroids in dermatology: an evidence-based approach, *Indian J Dermatol*, 2017; 62: 237–250.
- 171) Katayama I, Ashida M, Maeda A, Eishi K, Murota H, Bae SJ: Open trial of topical tacalcitol [1 alpha 24(OH) 2D3] and solar irradiation for vitiligo vulgaris: upregulation of c-Kit mRNA by cultured melanocytes, *Eur J Dermatol*, 2003; 13: 372–376.
- 172) Leone G, Pacifico A, Iacovelli P, Paro Vidolin A, Picardo M: Tacalcitol and narrow-band phototherapy in patients with vitiligo, *Clin Exp Dermatol*, 2006; 31: 200–205.
- 173) Sahu P, Jain VK, Aggarwal K, Kaur S, Dayal S: Tacalcitol: a useful adjunct to narrow-band ultraviolet-B phototherapy in vitiligo, *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2016; 32: 262–268.
- 174) Lu-yan T, Wen-wen F, Lei-hong X, Yi J, Zhi-zhong Z: Topical tacalcitol and 308-nm monochromatic excimer light: a synergistic combination for the treatment of vitiligo, *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2006; 22: 310–314.
- 175) Rodríguez-Martín M, García Bustinduy M, Sáez Rodríguez M, Noda Cabrera A: Randomized, double-blind clinical trial to evaluate the efficacy of topical tacalcitol and sunlight exposure in the treatment of adult nonsegmental vitiligo, *Br J Dermatol*, 2009; 160: 409–414.
- 176) Chiavérini C, Passeron T, Ortonne JP: Treatment of vitiligo by topical calcipotriol, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2002; 16: 137–138.
- 177) Oiso N, Kawada A: Freckling promoted by topical tacalcitol in a Japanese boy with left eyelid vitiligo, *Pediatr Dermatol*, 2012; 29: 671–672.
- 178) Oh SH, Kim T, Jee H, Do JE, Lee JH: Combination treatment of non-segmental vitiligo with a 308-nm xenon chloride excimer laser and topical high-concentration tacalcitol: a prospective, single-blinded, paired, comparative study, *J Am Acad Dermatol*, 2011; 65: 428–430.
- 179) Radakovic S, Breier-Maly J, Konschitzky R, et al: Response of vitiligo to once- vs. twice-daily topical tacrolimus: a controlled prospective, randomized, observer-blinded trial, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2009; 23: 951–953.
- 180) Hartmann A, Bröcker EB, Hamm H: Occlusive treatment enhances efficacy of tacrolimus 0.1% ointment in adult patients with vitiligo: results of a placebo-controlled 12-month prospective study, *Acta Derm Venereol*, 2008; 88: 474–479.
- 181) Lepe V, Moncada B, Castaneda-Cazares JP, Torres-Alvarez MB, Ortiz CA, Torres-Rubalcava AB: A double-blind randomized trial of 0.1% tacrolimus vs 0.05% clobetasol for the treatment of childhood vitiligo, *Arch Dermatol*, 2003; 139: 581–585.
- 182) Sisti A, Sisti G, Oranges CM: Effectiveness and safety of topical tacrolimus monotherapy for repigmentation in vitiligo: a comprehensive literature review, *An Bras Dermatol*, 2016; 91: 187–195.
- 183) Bae JM, Jeong KH, Choi CW, et al: Development of evidence-based consensus on critical issues in the management of patients with vitiligo: A modified Delphi study, *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2021; 37: 3–11.
- 184) Eleftheriadou V, Atkar R, Batchelor J, et al: British Association of Dermatologists guidelines for the management of people with vitiligo 2021, *Br J Dermatol*, 2022; 186: 18–29.
- 185) Böhm M, Schunter JA, Fritz K, et al: S1 Guideline: diagnosis and therapy of vitiligo, *J Dtsch Dermatol Ges*, 2022; 20: 365–378.
- 186) Rodrigues M, Ezzedine K, Hamzavi I, Pandya AG, Harris JE: Current and emerging treatments for vitiligo, *J Am Acad Dermatol*, 2017; 77: 17–29.
- 187) Zubair R, Hamzavi IH: Phototherapy for vitiligo, *Dermatol Clin*, 2020; 38: 55–62.
- 188) Xiao BH, Wu Y, Sun Y, Chen HD, Gao XH: Treatment of vitiligo with NB-UVB: a systematic review, *J Dermatolog Treat*, 2015; 26: 340–346.
- 189) Whitton ME, Pinart M, Batchelor J, et al: Interventions for vitiligo, *Cochrane Database Syst Rev*, 2015; 2015: CD003263.
- 190) Bae JM, Jung HM, Hong BY, et al: Phototherapy for vitiligo: a systematic review and meta-analysis, *JAMA*

- Dermatol, 2017; 153: 666-674.
- 191) Stern RS: PUVA Follow-Up Study. The risk of squamous cell and basal cell cancer associated with psoralen and ultraviolet A therapy: a 30-year prospective study, *J Am Acad Dermatol*, 2012; 66: 553-562.
- 192) Esmat SM, El-Mofty M, Rasheed H, et al: Efficacy of narrow band UVB with or without OMP in stabilization of vitiligo activity in skin photo-types (III-V): a double-blind, randomized, placebo-controlled, prospective, multi-center study, *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2022; 38: 277-287.
- 193) Chiu SH, Liu IL, Chen YW, et al: Low-dose UVB therapy is comparable with conventional UVB phototherapy for treatment of vitiligo: a pilot study, *J Dermatol Sci*, 2018; 92: 218-220.
- 194) Gawkrödger DJ, Ormerod AD, Shaw L, et al: Guideline for the diagnosis and management of vitiligo, *Br J Dermatol*, 2008; 159: 1051-1076.
- 195) Grimes PE: Advances in the treatment of vitiligo: targeted phototherapy, *Cosmet Dermatol*, 2003; 16: 18.
- 196) Lopes C, Trevisani VF, Melnik T: Efficacy and safety of 308-nm monochromatic excimer lamp versus other phototherapy devices for vitiligo: a systematic review with meta-analysis, *Am J Clin Dermatol*, 2016; 17: 23-32.
- 197) Noborio R, Nomura Y, Nakamura M, et al: Efficacy of 308-nm excimer laser treatment for refractory vitiligo: a case series of treatment based on the minimal blistering dose, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2021; 35: e287-e289.
- 198) Hofer A, Hassan AS, Legat FJ, et al: Optimal weekly frequency of 308-nm excimer laser treatment in vitiligo patients, *Br J Dermatol*, 2005; 152: 981-985.
- 199) Eleftheriadou V, Thomas K, Ravenscroft J, Whitton M, Batchelor J, Williams H: Feasibility, double-blind, randomised, placebo-controlled, multi-centre trial of hand-held NB-UVB phototherapy for the treatment of vitiligo at home (HI-Light trial: Home Intervention of Light therapy), *Trials*, 2014; 15: 51.
- 200) Nolan BV, Yentzer BA, Feldman SR: A review of home phototherapy for psoriasis, *Dermatol Online J*, 2010; 16: 1.
- 201) Rajpara AN, O'Neill JL, Nolan BV, Yentzer BA, Feldman SR: Review of home phototherapy, *Dermatol Online J*, 2010; 16: 2.
- 202) Koek MB, Buskens E, Bruijnzeel-Koomen CA, Sigurdsson V: Home ultraviolet B phototherapy for psoriasis: discrepancy between literature, guidelines, general opinions and actual use. Results of a literature review, a web search, and a questionnaire among dermatologists, *Br J Dermatol*, 2006; 154: 701-711.
- 203) Koek MB, Buskens E, van Weelden H, Steegmans PH, Bruijnzeel-Koomen CA, Sigurdsson V: Home versus outpatient ultraviolet B phototherapy for mild to severe psoriasis: pragmatic multicentre randomised controlled non-inferiority trial (PLUTO study), *BMJ*, 2009; 338: b1542.
- 204) Koek MB, Sigurdsson V, van Weelden H, Steegmans PH, Bruijnzeel-Koomen CA, Buskens E: Cost effectiveness of home ultraviolet B phototherapy for psoriasis: economic evaluation of a randomised controlled trial (PLUTO study), *BMJ*, 2010; 340: c1490.
- 205) Cameron H, Yule S, Dawe RS, Ibbotson SH, Moseley H, Ferguson J: Review of an established UK home phototherapy service 1998-2011: improving access to a cost-effective treatment for chronic skin disease, *Public health*, 2014; 128: 317-324.
- 206) Eleftheriadou V, Thomas K, Ravenscroft J, et al: Feasibility, double-blind, randomised, placebo-controlled, multi-centre trial of hand-held NB-UVB phototherapy for the treatment of vitiligo at home (HI-Light trial: Home Intervention of Light therapy), *Trials*, 2014; 15: 51.
- 207) Jacob J, Pona A, Cline A, Feldman S: Home UV phototherapy, *Dermatol Clin*, 2020; 38: 109-126.
- 208) Batchelor JM, Thomas KS, Akram P, et al: Home-based narrowband UVB, topical corticosteroid or combination for children and adults with vitiligo: HI-Light vitiligo three-arm RCT, *Health Technol Assess*, 2020; 24: 1-128.
- 209) Pasricha JS, Khaitan BK: Oral mini-pulse therapy with betamethasone in vitiligo patients having extensive or fast-spreading disease, *Int J Dermatol*, 1993; 32: 753-757.
- 210) Radakovic-Fijan S, Fürnsinn-Friedl AM, Hönigsmann H, Tanew A: Oral dexamethasone pulse treatment for vitiligo, *J Am Acad Dermatol*, 2001; 44: 814-817.
- 211) Kanwar AJ, Mahajan R, Parsad D: Low-dose oral mini-pulse dexamethasone therapy in progressive unstable vitiligo, *J Cutan Med Surg*, 2013; 17: 259-268.
- 212) Kim SM, Lee HS, Hann SK: The efficacy of low-dose oral corticosteroids in the treatment of vitiligo patients, *Int J Dermatol*, 1999; 38: 546-550.
- 213) Mehta H, Kumar S, Parsad D, Bishnoi A, Vinay K, Kumaran MS: Oral cyclosporine is effective in stabilizing active vitiligo: Results of a randomized controlled trial, *Dermatol Ther*, 2021; 34: e15033.
- 214) Patra S, Khaitan BK, Sharma VK, Khanna N: A randomized comparative study of the effect of betamethasone oral mini-pulse therapy versus oral azathioprine in progressive nonsegmental vitiligo, *J Am Acad Dermatol*, 2021; 85: 728-729.
- 215) Singh H, Kumaran MS, Bains A, Parsad D: A randomized comparative study of oral corticosteroid minipulse and low-dose oral methotrexate in the treatment of unstable vitiligo, *Dermatology*, 2015; 231: 286-290.
- 216) El Ghareeb MI, Metwalli M, Abdel Moneim N: Combination of oral methotrexate and oral mini-pulse dexamethasone vs either agent alone in vitiligo treatment with follow up by dermoscope, *Dermatol Ther*, 2020; 33: e13586.
- 217) Bishnoi A, Vinay K, Kumaran MS, Parsad D: Oral mycophenolate mofetil as a stabilizing treatment for progressive non-segmental vitiligo: results from a prospective, randomized, investigator-blinded pilot study, *Arch Der-*

- matol Res, 2021; 313: 357-365.
- 218) Thakur V, Bishnoi A, Vinay K, Kumaran SM, Parsad D: Vitiligo: Translational research and effective therapeutic strategies, *Pigment Cell Melanoma Res*, 2021; 34: 814-826.
- 219) Gupta S, Jain VK, Saraswat PK: Suction blister epidermal grafting versus punch skin grafting in recalcitrant and stable vitiligo, *Dermatol Surg*, 1999; 25: 955-958.
- 220) Mapar MA, Safarpour M, Mapar M, Haghizadeh MH: A comparative study of the mini-punch grafting and hair follicle transplantation in the treatment of refractory and stable vitiligo, *J Am Acad Dermatol*, 2014; 70: 743-747.
- 221) Mohamed EM, Younes A, Hussein GM, et al: Punch graft versus follicular hair transplantation in the treatment of stable vitiligo, *J Cosmet Laser Ther*, 2017; 19: 290-293.
- 222) Budania A, Parsad D, Kanwar AJ, Dogra S: Comparison between autologous noncultured epidermal cell suspension and suction blister epidermal grafting in stable vitiligo: a randomized study, *Br J Dermatol*, 2012; 167: 1295-1301.
- 223) Verma G, Varkhande SR, Kar HK, Rani R: Evaluation of repigmentation with cultured melanocyte transplantation (CMT) compared with non-cultured epidermal cell transplantation in vitiligo at 12<sup>th</sup> week reveals better repigmentation with CMT, *J Invest Dermatol*, 2015; 135: 2533-2535.
- 224) Ju HJ, Bae JM, Lee RW, et al: Surgical interventions for patients with vitiligo: a systematic review and meta-analysis, *JAMA Dermatol*, 2021; 157: 307-316.
- 225) Subburaj K, Thakur V, Kumaran MS, Vinay K, Srivastava N, Parsad D: A prospective, randomized clinical study to compare the efficacy of recipient site preparation using dermabrasion, cryoblister, and dermaroller in autologous noncultured epidermal cell suspension in stable vitiligo, *Dermatologic Therapy*, 2021; 34: e14683.
- 226) Al-Hadidi N, Griffith JL, Al-Jamal MS, Hamzavi I: Role of recipient-site preparation techniques and post-operative wound dressing in the surgical management of vitiligo, *J Cutan Aesthet Surg*, 2015; 8: 79-87.
- 227) Altalhab S, AlJasser MI, Mulekar SV, et al: Six-year follow-up of vitiligo patients successfully treated with autologous non-cultured melanocyte-keratinocyte transplantation, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2019; 33: 1172-1176.
- 228) Toriyama K, Kato H, Sato H, Tanaka T, Inoie M, Morita A: Cultured epidermal autografts for treatment of stable vitiligo: quantitative analysis of color matching with surrounding normally pigmented skin, *J Dermatol*, 2021; 48: 1405-1408.
- 229) Refat MA, Strassner JP, Frisoli ML, et al: Lesional CD8+ T-Cell number predicts surgical outcomes of melanocyte-keratinocyte transplantation surgery for vitiligo, *J Invest Dermatol*, 2023; 143: 2275-2282.e6.
- 230) Bassiouny D, Hegazy R, Esmat S, et al: Cosmetic camouflage as an adjuvant to vitiligo therapies: effect on quality of life, *J Cosmet Dermatol*, 2020; 20: 159-165.
- 231) Tanioka M, Yamamoto Y, Kato M, Miyachi M: Camouflage for patients with vitiligo vulgaris improved their quality of life, *J Cosmet Dermatol*, 2010; 9: 72-75.
- 232) Kaliyadan F, Kumar A: Camouflage for patients with vitiligo, *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2012; 78: 8-15.
- 233) Hossain C, Porto DA, Hamzavi I, Lim HW: Camouflaging agents for vitiligo vulgaris, *J Drugs Dermatol*, 2016; 15: 384-387.
- 234) 岩間英明, 菊池克子, 相場節也: ジヒドロキシアセトン含有化粧品を用いたロドデンドロール誘発性脱色素斑のカムフラージュの有用性検討, *Aesthetic Dermatol*, 2015; 25: 434-442.
- 235) Suga Y, Ikejima A, Matsuba S, Ogawa H: Medical pearl: DHA application for camouflaging segmental vitiligo and piebald lesions, *J Am Acad Dermatol*, 2002; 47: 436-438.
- 236) 井上紳太郎, 鈴木民夫, 佐野栄紀ほか: 白斑治療における JAK 阻害薬, *日皮会誌*, 2023; 133: 2837-2848.
- 237) Yagi K, Ishida Y, Otsuka A, Kabashima K: Two cases of vitiligo vulgaris treated with topical Janus kinase inhibitor delgocitinib, *Australas J Dermatol*, 2021; 62: 433-434.
- 238) Rosmarin D, Pandya AG, Lebwohl M, et al: Ruxolitinib cream for treatment of vitiligo: a randomised, controlled, phase 2 trial, *Lancet*, 2020; 396: 110-120.
- 239) Aickara DJ, Patel S, Rosen J, Alonso-Llamazares J: Significant improvement of vitiligo with oral tofacitinib treatment, *Int J Dermatol*, 2023; 62: e358-e360.
- 240) Harris JE, Rashighi M, Nguyen N, et al: Rapid skin repigmentation on oral ruxolitinib in a patient with coexistent vitiligo and alopecia areata (AA), *J Am Acad Dermatol*, 2016; 74: 370-371.
- 241) Mumford BP, Gibson A, Chong AH: Repigmentation of vitiligo with oral baricitinib, *Australas J Dermatol*, 2020; 61: 374-376.
- 242) Ezzedine K, Peeva E, Yamaguchi Y, et al: Efficacy and safety of oral ritlecitinib for the treatment of active non-segmental vitiligo: A randomized phase 2b clinical trial, *J Am Acad Dermatol*, 2023; 88: 395-403.
- 243) Wataya-Kaneda M, Tanaka M, Yang L, et al: Clinical and histologic analysis of the efficacy of topical rapamycin therapy against hypomelanotic macules in tuberous sclerosis complex, *JAMA Dermatol*, 2015; 151: 722-730.
- 244) 公開データ, <https://ichgcp.net/ja/amp/clinical-trials-registry/NCT05342519>
- 245) 片山一朗: Mast cell/JAK-STAT 軸と炎症性皮膚疾患, 第4回日本白斑学会学術大会 (2022年9月24-25日).
- 246) Juxiang C, Hans R W, David J K: Tuberous sclerosis complex inactivation via mTORC1 activation, *J Clin Invest*, 2017; 127: 349-364.
- 247) Huang H, Long L, Zhou P, Chapman NM, Chi H: mTOR signaling at the crossroads of environmental signals and T-cell fate decisions, *Immunol Rev*, 2020; 295: 15-38.
- 248) Paes D, Schepers M, Rombaut B, van den Hove D, Van-



- mierlo T, Prickaerts J: The molecular biology of phosphodiesterase 4 enzymes as pharmacological targets: an interplay of isoforms, conformational states, and inhibitors, *Pharmacol Rev*, 2021; 73: 1016–1049.
- 249) Schafer PH, Parton A, Gandhi AK, et al: Apremilast, a cAMP phosphodiesterase-4 inhibitor, demonstrates anti-inflammatory activity in vitro and in a model of psoriasis, *Br J Pharmacol*, 2010; 159: 842–855.
- 250) Tam I, Kahn JS, Rosmarin D: Repigmentation in a patient with vitiligo on crisaborole 2% ointment, *JAAD Case Rep*, 2021; 11: 99–101.
- 251) Majid I, Imran S, Batool S: Apremilast is effective in controlling the progression of adult vitiligo: a case series, *Dermatol Ther*, 2019; 32: e12923.
- 252) Khemis A, Fontas E, Moulin S, Montaudié H, Lacour JP, Passeron T: Apremilast in combination to narrowband UVB in the treatment of vitiligo. A 52 weeks monocentric prospective randomized placebo-controlled study, *J Invest Dermatol*, 2020; 140: 1533–1537.e2.
- 253) Kim HJ, Singer G, Abittan BJ, et al: Combination of apremilast and narrowband UVB in the treatment of generalized vitiligo in skin types IV–VI: a randomized split-body pilot study, *J Am Acad Dermatol*, 2021; 85: 1657–1660.
- 254) Tausend W, Hoyer P, Arnold M, Wagner K, Ross L, Wilson JM: Successful treatment of vitiligo with crisaborole 2% ointment, *J of Skin*, 2019; 3: 111–113.
- 255) Sun X, Sheng A, Xu AE: Successful treatment of vitiligo with crisaborole ointment: a report of two cases, *Br J Dermatol*, 2023; 188: 436–437.
- 256) Khaled M, Levy C, Fisher DE: Control of melanocyte differentiation by a MITF-PDE4D3 homeostatic circuit, *Genes Dev*, 2010; 24: 2276–2281.
- 257) Boniface K, Passeron T, Seneschal J, Tulic MK: Targeting innate immunity to combat cutaneous stress: the vitiligo perspective, *Front Immunol*, 2021; 12: 613056.
- 258) Bziouche H, Simonytė Sjödin K, West CE, et al: Analysis of matched skin and gut microbiome of patients with vitiligo reveals deep skin dysbiosis: link with mitochondrial and immune changes, *J Invest Dermatol*, 2021; 141: 2280–2290.
- 259) Regazzetti C, Joly F, Marty C, et al: Transcriptional analysis of vitiligo skin reveals the alteration of WNT pathway: a promising target for repigmenting vitiligo patients, *J Invest Dermatol*, 2015; 135: 3105–3114.
- 260) Kawakami T, Okano T, Takeuchi S, et al: Approach for the derivation of melanocytes from induced pluripotent stem cells, *J Invest Dermatol*, 2018; 138: 150–158.
- 261) Yamauchi T, Yamasaki K, Tsuchiyama K, Aiba S: Artificial pigmented human skin created by Muse cells, *Adv Exp Med Biol*, 2018; 1103: 255–271.
- 262) Wang Z, Feng C, Chang G, Liu H, Li S: The use of platelet-rich plasma in wound healing and vitiligo: a systematic review and meta-analysis, *Skin Res Technol*, 2023; 29: e13444.
- 263) Rekik M, Mseddi M, Kammoun N, Sellami K, Turki H: Efficacy of autologous platelet-rich plasma in the treatment of vitiligo: a 10-patient prospective study, *J Cosmet Dermatol*, 2022; 21: 4225–4233.
- 264) Fawzy M, Al-Mokadem S, Alshereef M, Elkholy B: Narrowband ultraviolet B phototherapy combined with intralesional injection of either latanoprost or platelet-rich plasma for stable nonsegmental vitiligo, *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2024; 40: e12929.
- 265) Abdel Halim DM, Fekry A, Mogawer RM: The value of adding platelet-rich plasma (PRP) to noncultured epidermal cell suspension (NCECS) in surgical treatment of stable resistant vitiligo: a self-controlled randomised double-blinded study, *Australas J Dermatol*, 2023; 64: 359–367.
- 266) 楊 伶俐: 東洋医学の白斑治療への応用, *BEAUTY*, 2022; 5: 72–76.
- 267) 二宮文乃: 尋常性白斑と漢方療法, *東洋医学*, 1988; 4: 8–15.
- 268) Pang Y, Wu S, He Y, et al: Plant-derived compounds as promising therapeutics for vitiligo, *Front Pharmacol*, 2021; 12: 685116.
- 269) Varikasuvu SR, Aloori S, Varshney S, Bhongir AV: Decreased circulatory levels of Vitamin D in vitiligo: a meta-analysis, *An Bras Dermatol*, 2021; 96: 284–294.
- 270) Kechichian E, Ezzedine K: Vitamin D and the skin: an update for dermatologists, *Am J Clin Dermatol*, 2018; 19: 223–235.
- 271) Fallah M, Abedini R, Mahiabadi SA, Montazeri S, Hosseinzadeh-Attar MJ, Ebrahimipour-Koujan S: The effect of vitamin C on oxidative stress indices and skin repigmentation of vitiligo patients, *Arch Dermatol Res*, 2023; 315: 2655–2660.
- 272) Tsai TY, Kuo CY, Huang YC: Serum homocysteine, folate, and vitamin B12 levels in patients with vitiligo and their potential roles as disease activity biomarkers: A systematic review and meta-analysis, *J Am Acad Dermatol*, 2019; 80: 646–654.e5.
- 273) Kumaran MS, Kaur I, Kumar B: Effect of topical calcipotriol, betamethasone dipropionate and their combination in the treatment of localized vitiligo, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2006; 20: 269–273.
- 274) Arora CJ, Rafiq M, Shumack S, Gupta M: The efficacy and safety of tacrolimus as mono- and adjunctive therapy for vitiligo: a systematic review of randomised clinical trials, *Australas J Dermatol*, 2020; 61: e1–e9.
- 275) Pandya AG, Harris JE, Lebwohl M, et al: Addition of narrow-band UVB phototherapy to ruxolitinib cream in patients with vitiligo, *J Invest Dermatol*, 2022; 142: 3352–3355.