

# 尋常性白斑診療ガイドライン

鈴木民夫<sup>1</sup> 金田眞理<sup>2</sup> 種村 篤<sup>2</sup> 谷岡末樹<sup>3</sup> 藤本智子<sup>4</sup> 深井和吉<sup>5</sup>  
 大磯直毅<sup>6</sup> 川上民裕<sup>7</sup> 塚本克彦<sup>8</sup> 山口裕史<sup>9</sup> 佐野栄紀<sup>10</sup> 三橋善比古<sup>11</sup>  
 錦織千佳子<sup>12</sup> 森田明理<sup>13</sup> 中川秀己<sup>14</sup> 溝口昌子<sup>15</sup> 片山一朗<sup>2</sup>

## 1. ガイドライン作成の背景

白斑・白皮症は広義の色素異常症に分類される。先天性、後天性の病態、疾患が知られ、完全ないし不完全色素脱失を呈する。一部の疾患で合併症や基礎疾患をとともなうことがあるが、多くは患者の自覚症状が乏しいこと、治療抵抗性であることより、積極的な治療や診療を受けていない患者が多く存在することが予測されてきた<sup>1)</sup>。尋常性白斑は最も高頻度に生じる後天性白斑・白皮症である。治療抵抗性で、再発頻度も高い難治性の疾患である。発症部位により患者のQOLを著しく低下させ、社会活動も障害する<sup>2)</sup>。特に皮膚色の濃い民族では古来いわれのない差別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>。日常診療においては経験的な治療法が選択されるが、治療効果の科学的な検討は充分なされていない<sup>4)</sup>。確定診断と全身的な併発疾患の早期発見、早期治療、生活指導が患者の生命予後、QOL維持に不可欠であるが、今日なお診療の実態すら把握されていないのが現状である。近年外用ステロイドやPUVA療法に代わり新たな外用療法や中波長紫外線領域を利用した光線療法が急速に普及しつつあるが、使用法や適応基準、治療法の優先順位、日本人の皮膚色を加味した治療アルゴリズムはない。

副作用の発生を軽減する使用法や基礎研究の推進とともに尋常性白斑診療ガイドラインの策定が望まれている。疫学的な検討にくわえ、科学的な根拠に基づいた医療や基礎研究の成果を医師、患者、行政そして社会に提供することは我々皮膚科医がリーダーシップをとって行うべき重要な課題である<sup>1)</sup>。これらの観点から尋常性白斑の診断基準や治療指針を早急に作成し、科学的な根拠に基づいた医療を提供することは白皮症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と考える。

## 2. ガイドラインの位置づけ

本委員会は厚生労働省（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（付表1）の班員、研究協力者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、2009年10月から委員会および書面審議を行い、本ガイドラインを作成した。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。

## 3. 免責条項

本ガイドラインは報告書作成の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。治療を施した医師は、特定の患者および特定の状況によっては本ガイドラインから逸脱することも容認され、むしろ逸脱が望ましいとされることさえある。従って治療を施した医師は、本ガイドラインを遵守したというだけでは過失責任を免れることはできないし、本ガイドラインからの逸脱を必ずしも過失と見なすこともできない。

## 4. エビデンスのレベルと推奨度

本ガイドラインの中で記載されたエビデンスのレベ

- 1) 山形大学医学部皮膚科（白斑・白皮症診療ガイドライン策定委員長）
- 2) 大阪大学大学院医学系研究科皮膚科
- 3) 京都大学大学院医学系研究科皮膚科
- 4) 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科皮膚科
- 5) 大阪市立大学大学院医学研究科皮膚科
- 6) 近畿大学医学部皮膚科
- 7) 聖マリアンナ医科大学皮膚科
- 8) 山梨県立中央病院皮膚科
- 9) アボットジャパン株式会社（東京医科歯科大学非常勤講師）
- 10) 高知大学医学部皮膚科
- 11) 東京医科大学医学部皮膚科
- 12) 神戸大学大学院医学系研究科皮膚科
- 13) 名古屋市立大学大学院医学研究科加齢・環境皮膚科
- 14) 東京慈恵会医科大学皮膚科
- 15) 東京都（聖マリアンナ医科大学皮膚科）

表 1 白斑治療ガイドライン推奨文

治療薬・治療法	推奨度	推奨文
ステロイド外用薬	A-B	尋常性白斑の治療にステロイド外用は有効である。
活性型ビタミン D3 外用薬	C1-C2	尋常性白斑に対してビタミン D3 外用薬を単独では効果が弱く、PUVA や NB-UVB 療法と併用することは行うことを考慮しても良い。
タクロリムス軟膏	B	治療効果が高い可能性はあるが、長期安全性は不明であり、3～4カ月を目処に効果判定を行う。
PUVA 療法	B	尋常性白斑に PUVA 療法は有効である。
ナローバンド UVB 照射療法	B	成人の尋常性白斑の患者に対する治療として NB-UVB は PUVA よりも治療効果に優れ、保険適応もあり、紫外線療法の中で第 1 選択としてよい。
エキシマレーザー/ライト照射療法	C1	308nm エキシマレーザー/ライト治療器の特性を理解した上で、治療効果が期待できる皮疹に対して 308nm エキシマレーザー/ライト治療を行ってもよい。
ステロイド内服	C1	進行性の尋常性白斑に対して行ってもよい。
免疫抑制剤内服	?	EBM なし
植皮・外科手術	A-C1	尋常性白斑に対する外科的治療は一年以内に病勢の進行のない症例に対して、整容上問題となる部位のみに行われるべきである。
カモフラージュメイク療法	C1	尋常性白斑患者に QOL 改善を目的として、白斑専用のカモフラージュ化粧品を用いて化粧指導(カモフラージュメイク)を行ってもよい。但し、尋常性白斑を治療する効果がないことおよび保険適応でないことに配慮が必要である。

ルと推奨度は皮膚悪性腫瘍グループが作成した「エビデンスのレベルと推奨度の決定基準」(付表 2) に基づいて決定した<sup>5)</sup>。

(附則) 資金提供者, 利益相反

本ガイドライン策定に要した費用は、平成 21 年度厚生労働省科学研究費補助金(難治性疾患克服事業)の研究費を用いた。なお、上記の委員が関連特定薬剤の開発に関与していた場合は、当該治療の推奨度判定に関与しないこととした。

## 5. 疫学

現在白斑, 白皮症の臨床的な分類は明確なものがないため, 図 1, 2 に示す先天性, 後天性それぞれの白斑・白皮症の病型分類を行い, この病型分類によりアンケートを作成し, 主に全国の特定機能病院に送付し, 全国 262 施設(年間新患総数は 912,986) より回答を得た。先天性の白皮症患者は 1,748 名, 後天性の白斑患者は 6,359 名であった(図 3)。今回のアンケートにより日本人における白斑・白皮症を呈する疾患の頻度が確かなデータに基づいて明らかとなった<sup>1)</sup>。このことは遺伝性疾患においては次世代への再発率推定に大きな役割を果たすとともに, 後天性疾患についてはその疾患対策の社会的重要性を明らかにすることができた。我が国においてはこれまで, このような多数例の報告はなく, 極めて重要なデータであり, 今後, 医師や患者に貢献するのみでなく, 社会, 行政にも大きなインパクトを与えることが期待される。

今回の結果で, 尋常性白斑は白斑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り, 臨床的に最も重要な疾患の一つであることが明ら

かとなった。日本皮膚科学会でも, 全国の大学, 基幹病院, 一般診療所における四季別の皮膚疾患の統計的な検討を行っているが, 尋常性白斑は 1,134 人(総数 67,488 人, 1.68%), で疾患別では第 18 位を占めている<sup>6)</sup>。今後その治療実態などのデータが集積されていけば, よりよい治療ガイドラインが策定できると考えられる。

## 文献

- 1) 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。
- 2) 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.
- 3) 三嶋 豊. 尋常性白斑, 篠原出版 1982 (巻頭言)。
- 4) Taïeb A, Picardo M: Clinical practice. Vitiligo, *N Engl J Med*, 2009; 360: 160-169.
- 5) 皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン作成委員会: 皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン. 日皮会誌, 2007; 117: 1855-1925.
- 6) 古江増隆, 山崎雙次, 神保孝一, 他: 本邦における皮膚科受診患者の多施設横断四季別全国調査, 日皮会誌, 2009; 119: 1795-1809.

## 6. 尋常性白斑の分類と病態

後天性脱色素斑の代表が尋常性白斑であり, 人種差はあるものの全人口の約 0.5~1% が罹患しているといわれる後天性難治性脱色素疾患である<sup>1)2)</sup>。臨床的に表 2 に示すように神経支配領域と関係なく生じる非分節型と皮膚分節に沿った病変がみられる分節型があり, それぞれに病因が唱えられている。本症には明らかな遺伝形式は存在しないにもかかわらず, 20~30%

図1 先天性白斑・白皮症の病型分類

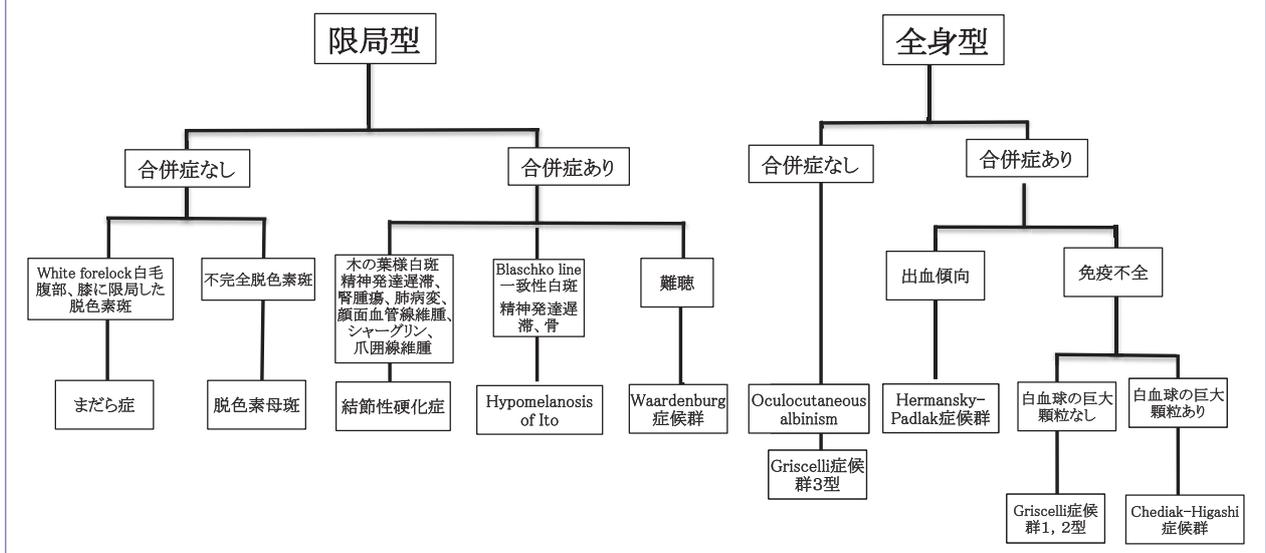
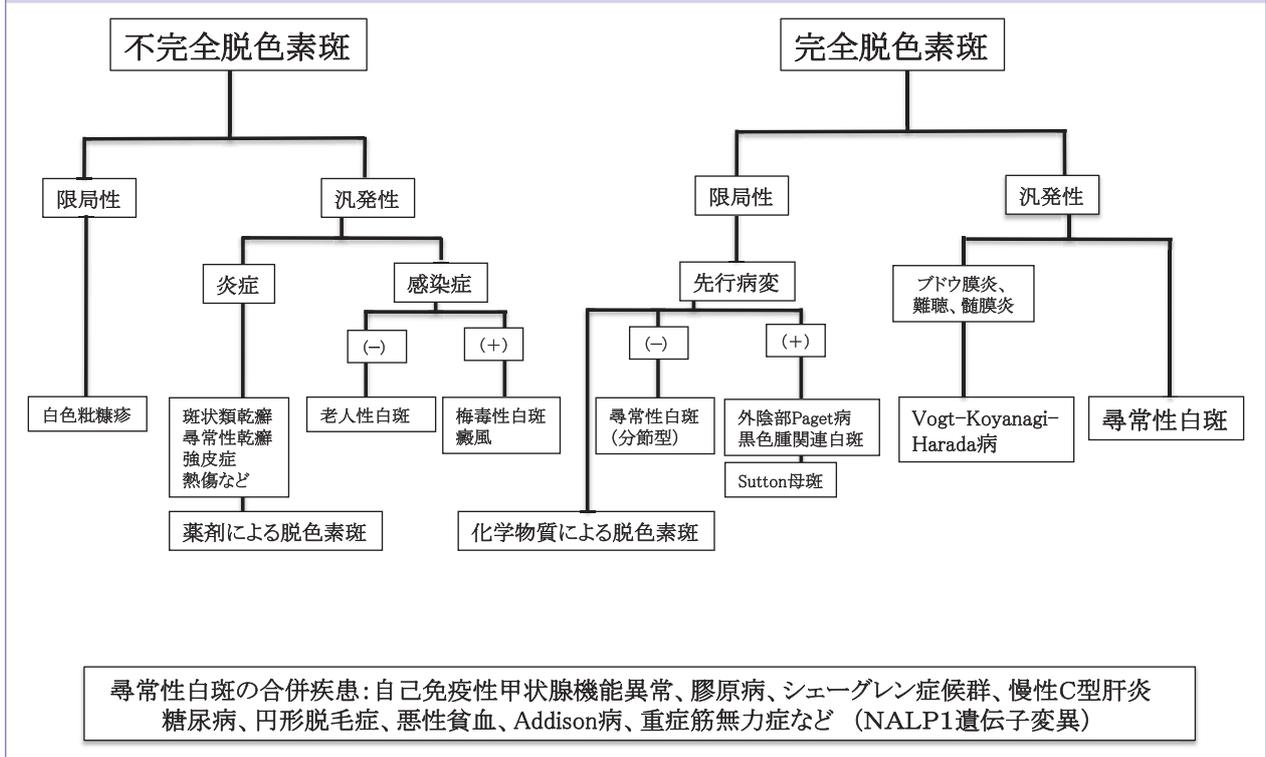
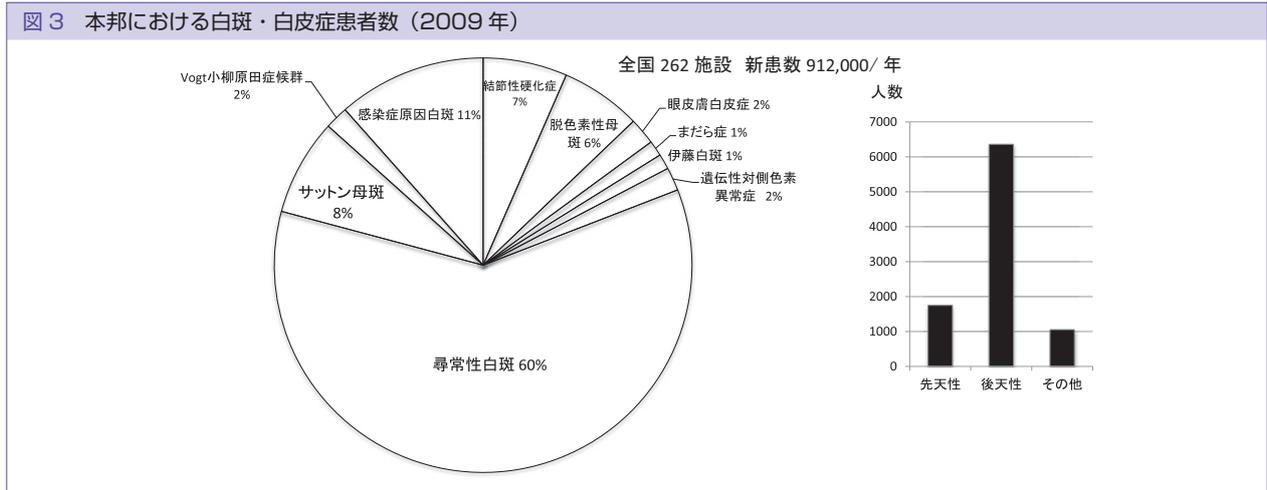


図2 後天性白斑・白皮症の病型分類



の尋常性白斑患者で家系内発症がみられることより、以前より遺伝的な関与が示唆されている<sup>3)~5)</sup>。非分節型に含まれる汎発型には甲状腺に対する抗サイログロブリン抗体や抗ペロキシダーゼ抗体が出現すること、悪性貧血・I型糖尿病の合併、抗核抗体陽性症例が多くみられ、この疾患が広義の自己免疫疾患であることの根拠となっている。最近 Spritz らのグループは、こ

れらの合併が染色体 17p13 における一塩基多型に起因し、その候補遺伝子の一つが自然免疫に重要とされる *NALP1* 遺伝子であると報告している<sup>6)</sup>。また、液性免疫の関与として抗メラノサイト抗体が大多数の患者で同定され、この抗体がチロシナーゼ、TRP1, 2 を認識し、補体依存性もしくは抗体依存性細胞障害 (CDC または ADCC) を介してメラノサイトを破壊すること



が分かった<sup>7)8)</sup>。細胞性免疫の関与としては、末梢血中に HLA-class I 抗原である HLA-A\*0201（日本人の約 20%）に拘束された CD8<sup>+</sup>T 細胞が同定されること<sup>9)</sup>、実際の白斑皮膚に CD4<sup>+</sup>および CD8<sup>+</sup>エフェクター T 細胞の浸潤がみられることなどからも自己免疫の要素をもった疾患と考えられている。自己免疫説以外に、色素細胞は NO や酸化ストレスである H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> に対して非常に敏感であり、病変部ではこれらが増加する一方<sup>10)</sup>、カタラーゼ・ユビキノール・ビタミン E といった抗酸化物質の低下が確認されており<sup>11)</sup>、これら局所の細胞環境も発症に寄与している可能性がある。分節型については、病変部に一致して発汗異常をみとめることやストレスで悪化することより自律神経バランスの破綻が一因と言われている<sup>10)</sup>。また、皮膚の神経終末から分泌されるニューロペプチドのメラノサイトに対する影響が検討されており、中でもニューロペプチド Y の発現が病変部での神経終末で上昇しており、病態形成への関与が示唆されるが詳細な解析はなされていない<sup>12)13)</sup>。

## 7. 鑑別疾患

### 1) Vogt—小柳—原田氏病

汎発性脱色素斑にブドウ膜炎・髄膜炎・難聴を三徴として合併する Vogt-小柳-原田病がある。これはメラノサイトを含むブドウ膜・髄膜・内耳・皮膚・毛根などへの免疫反応がその原因と言われている。最近、患者末梢血より gp100 を認識して RANTES や IFN を産生する Th1 細胞が同定されており、その発症に重要視されている<sup>14)</sup>。

### 2) サットン現象・サットン母斑

悪性黒色腫や色素性母斑に随伴して脱色素斑が生じることがしばしばみられ、これらもメラニン関連蛋白に対する自己免疫反応と言える。それぞれサットン現象、サットン母斑とよばれる。悪性黒色腫ではこの現象が見られる場合予後不良とする説もある。

### 3) 感染症

日常診療に於いて時折遭遇する後天性脱色素性疾患として、感染症に伴う白斑が挙げられる。細菌・ウイルス・真菌それぞれに白斑を伴うことがある。真菌では *Malassezia furfur* の表在性感染である癬風が代表疾患で、脂漏部位に好発する。これはメラノサイトの数は正常であるが、角化細胞へのメラノソームの輸送が傷害され白斑を生じるとの報告や<sup>15)</sup>、*Pityrosporum* 菌が皮脂中の不飽和脂肪酸より C9/C11 ジカルボン酸を合成しチロジナーゼの活性を阻害するとの報告がある<sup>16)</sup>。次に *Treponema pallidum* による感染である梅毒の第 2 期疹の一つとして、米粒大—爪甲大の境界不明瞭な不完全脱色素斑がみられることがあり、この色素脱失は色素産生能の低下が原因と言われている<sup>17)</sup>。その他、Hansen 病や HIV 感染患者に於いても白斑が生じることがある。

### 4) 白色秕糠疹

単純性秕糠疹ともよばれる。小児乾燥性湿疹、アトピー性皮膚炎などに多く見られる。時に体部白癬などとの鑑別が必要になる。

表 2 尋常性白斑の分類

- |   |
|---|
| <p>1. 非分節型 (non segmental vitiligo ; NSV)<br/>         神経支配領域と関係なく生じる。古賀 A 型に相当。<br/>         粘膜型 (mucosal), 四肢顔面型 (acrofacial), 汎発型 (generalized), 全身型 (universal) が含まれる。<br/>         限局型 (focal) の一部はこちらに含まれることもある。</p> <p>2. 分節型 (segmental vitiligo ; SV)<br/>         神経支配領域に一致して片側性に生じる。古賀 B 型に相当。<br/>         分節が複数になることもある。限局型 (focal) と一部の粘膜型が含まれる。</p> <p>3. 混合型 (mixed vitiligo)</p> |
|---|

## 5) 老人性白斑

老化によるメラノサイトの減少が考えられている。

### 文献

- Lerner AB: On the etiology of vitiligo and grey hair. *Am J Med*, 1971; 51: 141-147.
- Howitz J, Brodthagen H, Schwartz M, Thomsen K: Prevalence of vitiligo. Epidemiological survey on the Isle of Bornholm, Denmark. *Arch Dermatol*, 1977; 113: 47-52.
- Venneker GT, de Waal LP, Westerhof W, D'Amaro J, Schreuder GM, Asghar SS: HLA associations in vitiligo patients in the Dutch population. *Dis Markers*, 1993; 11: 187-190.
- Majumder PP, Nordlund JJ, Nath SK: Pattern of familial aggregation of vitiligo. *Arch Dermatol*, 1993; 129: 994-998.
- Ando I, Chi HI, Nakagawa H, Otsuka F: Difference in clinical features and HLA antigens between familial and non-familial vitiligo of non-segmental type. *Br J Dermatol*, 1993; 129: 408-410, 1993.
- Jin Y, Mailloux CM, Gowan K, et al: NALP1 in vitiligo-associated multiple autoimmune disease. *N Engl J Med*, 2007; 356: 1216-1225.
- Cui J, Harning R, Henn M, Bystryjn JC: Identification of pigment cell antigens defined by vitiligo antibodies. *J Invest Dermatol*, 1992; 98: 162-165.
- Norris DA, Horikawa T, Morelli JG: Melanocyte destruction and repopulation in vitiligo. *Pigment Cell Res*, 1994; 7: 193-203.
- Lang KS, Caroli CC, Muhm A, et al: HLA-A2 restricted, melanocyte-specific CD8 (+) T lymphocytes detected in vitiligo patients are related to disease activity and are predominantly directed against MelanA/MART1. *J Invest Dermatol*, 2001; 116: 891-897.
- Schallreuter KU, Wood JM, Ziegler I, et al: Defective tetrahydropterin and catecholamine biosynthesis in the depigmentation disorder vitiligo. *Biochim Biophys Acta*, 1994; 1226: 181-192.
- Passi S, Granditti M, Maggio F, Stancato A, De Luca C: Epidermal oxidative stress in vitiligo. *Pigment Cell Res*, 1998; 11: 81-85.
- Al'Abadie MS, Senior HJ, Bleehen SS, Gawkrödger DJ: Neuropeptide and neuronal marker studies in vitiligo.

*Br J Dermatol*, 1994; 131: 160-165.

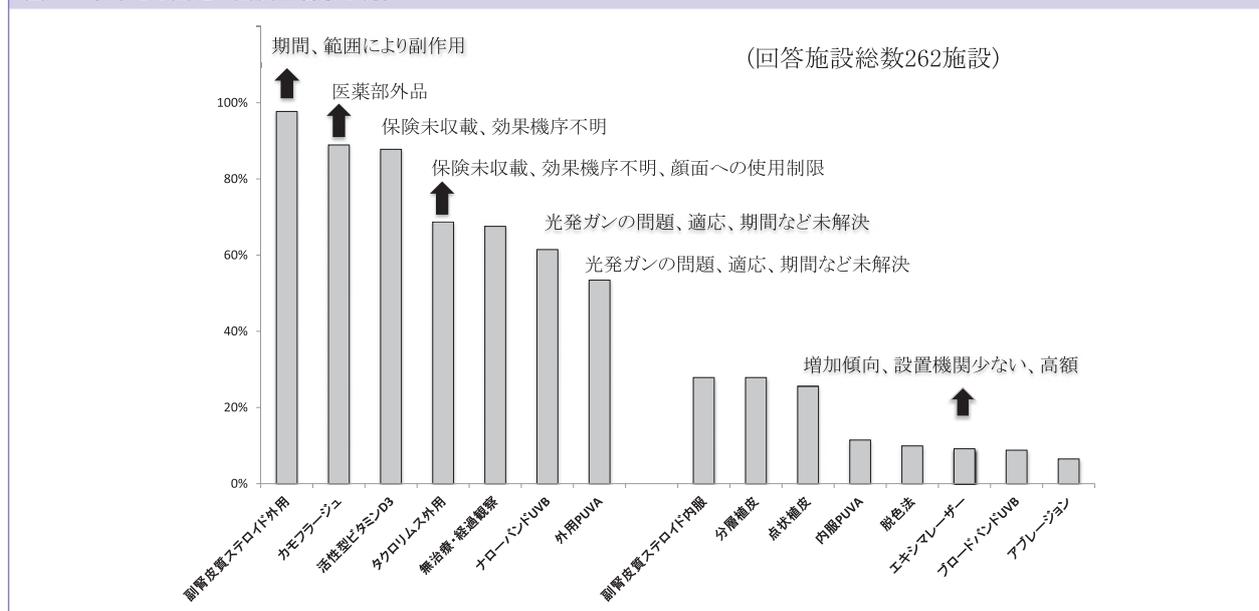
- Lazarova R, Hristakieva T, Lazarov N, Shani J: Vitiligo-related neuropeptides in nerve fibers of the skin. *Arch Physiol Biochem*, 2000; 108: 262-267.
- Sugita S, Takase H, Taguchi C, et al: Ocular infiltrating CD4 + T cells from patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease recognize human melanocyte antigens. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2000; 47: 2547-2554.
- Charles CR, Sire DJ, Johnson BL, Beidler JG: Hypopigmentation in tinea versicolor: a histochemical and electron microscopic study. *Int J Dermatol*, 1973; 12: 48-58.
- Nazzaro-Porro M, Passi S: Identification of tyrosinase inhibitors in cultures of *Pityrosporum*. *J Invest Dermatol*, 1978; 71: 205-208.
- Sanchez MR. Syphilis: Dermatology in general medicine. New York: McGraw-Hill, 1999; 2551-2581.

## 8. 白斑の治療

### A. 疫学調査による本邦での治療の実態

今回得られたアンケート結果では図 4 に示すように副腎皮質ステロイド外用がほぼ 100% に近い施設で使用されている。そのほか、近年注目されている活性型ビタミン D3 外用薬が 90%、タクロリムス軟膏が 70% 程度使用されている。外用剤による尋常性白斑の治療法として、これまでのステロイドに加えて活性型ビタミン D3 外用療法の有効性が唱えられてきており、保険適応はないものの、そのインパクトによる増加と考えられる。また PUVA、ブロードバンド UVB、最近ではナローバンド UVB、エキシマライト/レーザーなどの紫外線療法についても高いエビデンスをもった治療法として我が国においても汎用されつつある。これらの治療法を組み合わせた報告はこの 10 年間で多数報告されている。カモフラージュは 90% 近い施設で行われているが、今後も重症例には使用されていくものと考えられる。欧米では最重症患者への適応とされる正常部皮膚の脱色法は本邦ではその施行数は少ない。

図4 本邦での白斑・白皮症治療の現状



## B. 評価、重症度判定、治療効果判定

治療効果を客観的に評価するには、共通に用いられる個々の白斑の評価、重症度判定、治療効果判定法が必要であることは言うまでもない。しかしながら、現段階では広く用いられているものがない。そこで、本ガイドラインでは試みの案として下記の定量法を取り、その問題点も表記した。

### 1) 白斑の重症度

日本皮膚科学会アトピー性皮膚炎の重症度評価を参考に下記を作成した。

(日本皮膚科学会 アトピー性皮膚炎診療ガイドライン より引用)

軽 症：白斑が体表面積の10%未満にみられる。

中等症：白斑が体表面積の10%以上、30%未満にみられる。

重 症：白斑が体表面積の30%以上にみられる。

ただし、QOLが著しく障害されている場合(とくに顔面など)は、白斑面積に関わらず重症と診断する。

QOLの評価はDLQIを推奨する。

### 今後の検討と問題点

簡便であるが、国際的に承認されるかどうかは不明である。また、治療効果の判定に使用しにくい。

## 2) 白斑の評価法

Vitiligo Area Scoring Index (VASI) を採用した(図5)。これにより広さと脱色素斑の程度が表現できる。

(Hamzavi I, Jain H, McLean D, Shapiro J, Zeng H, Lui H. Arch Dermatol. 2004; 140: 677-683. より引用)

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

注\*) 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。

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

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。

## 3) 白斑の進行度と治療効果判定

(2)のVASIスコアの変動で下記のように区分けする。

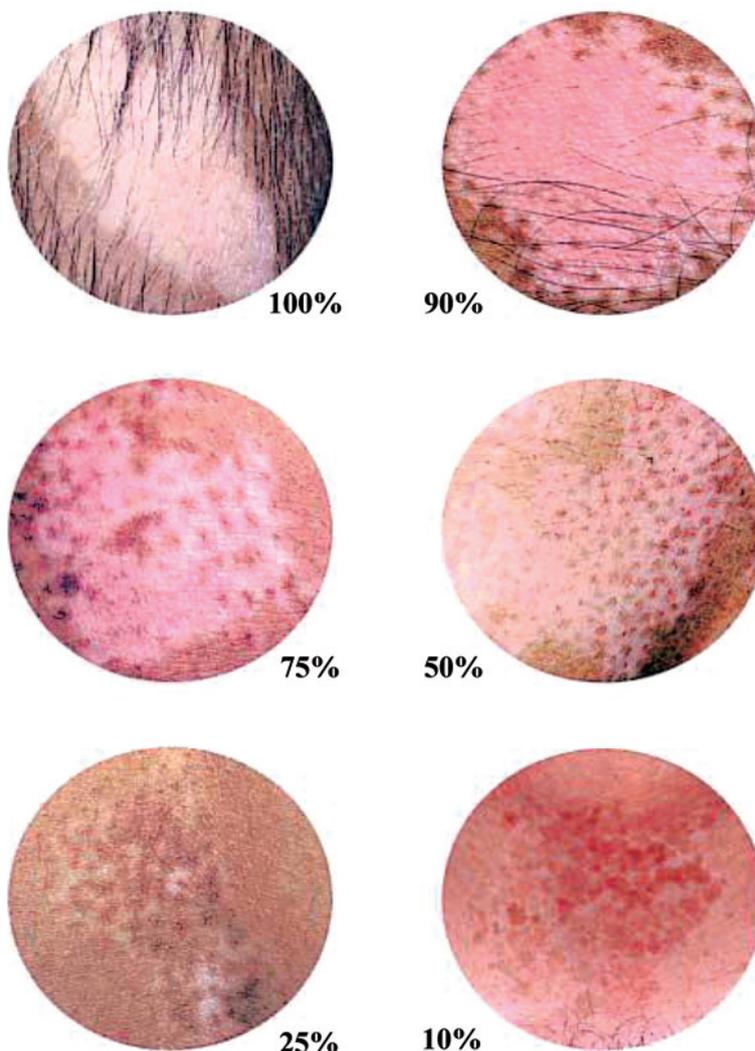
VASIスコア ~-50 著しく増悪・無効

VASIスコア -50~-25 増悪・無効

VASIスコア -25~-10 やや増悪・無効

VASIスコア -10~ 0 わずかに増悪・無効

図5 白斑の評価法 (VASI)

参考 (Hamzavi I, Jain H, McLean D, Shapiro J, Zeng H, Lui H : *Arch Dermatol*, 2004 ; 140 : 677-683. より引用)

VASI スコア      0～+10    わずかに改善・わずかに有効

(もしくは)

VASI スコア      -10～+10    著変なし・無効

VASI スコア      +10～+25    やや改善・やや有効

VASI スコア      +25～+50    改善・有効

VASI スコア      +50～        著しく改善・著効

再評価の時期は3カ月, 6カ月程度が望ましい。

#### 今後の検討と問題点

やや煩雑であり日常診療には用いにくい。

ただし国際的な評価は受けやすく, 治療効果の判定にも使用できる。

### C. クリニカルクエスション

表1に本章の要旨をまとめた。

#### 1) ステロイド外用療

Clinical Question 1 : 尋常性白斑にステロイド外用薬は有効か？

推奨文 : 尋常性白斑の治療にステロイド外用は有効である。

推奨度 : A ないし B

ステロイド外用療法は尋常性白斑の治療に最も広く行われており, 体表面積が10～20%以下の白斑においては, 治療の第一選択となりえる。今回得られたアンケート結果でも図4に示すように副腎皮質ステロイド

外用がほぼ100%に近い施設で使用されている。エビデンスとしては、限局型の白斑に使用した場合、75%以上の色素再生を有効として、クラス2, 3のステロイド外用で、それぞれ56%, 55%の色素再生の効果があるとされている<sup>1)</sup>。12歳以下では、クラス4, 1日1回, 4カ月を目安に外用させる。また12歳以上では、クラス2か3の外用を4~6カ月外用させることが推奨されている。皮膚萎縮などの長期ステロイド外用の副作用に注意しながら治療を進める。外用開始2カ月間までに効果が見られないときには他の治療法に変更したほうが良い。汎発型についてはステロイド外用の効果は20%以下であり、ステロイド外用の効果が出にくいことが知られており、他の治療（ナローバンドUVBなどの光線治療）が第一選択とされている<sup>2)</sup>。

以上より限局性の尋常性白斑に関する推奨度はA、汎発型の尋常性白斑に関してはBとした。

## 文献

- 1) Njoo MD, Spuls PI, Bos JD, Westerhof W, Bossuyt PM: Nonsurgical repigmentation therapies in vitiligo. Meta-analysis of the literature. *Arch Dermatol*, 1998; 134: 1532-1540. (エビデンスレベル I)
- 2) Clayton RA: A double-blind trial of 0.5% clobetasol propionate in the treatment of vitiligo. *Br J Dermatol*, 1977; 96: 71-77. (エビデンスレベル II)

## 2) 活性型ビタミン D3 外用薬

Clinical Question 2: 尋常性白斑に活性型ビタミン D3 は有効か?

推奨文: 尋常性白斑に対してビタミン D3 外用薬を単独では効果が弱く、PUVA や NB-UVB 療法と併用することは行うことを考慮しても良い。

推奨度: C1-C2

活性型ビタミン D3 外用薬の白斑への保険適応はないが、本邦では90%近くの施設で使用されている。海外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増加と考えられる<sup>1)~3)</sup>。

エビデンスとしては、カルシポトリオールについて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。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が考えられている。タカ

シトール、マキサカルシトールは有効性が報告されているが、エビデンスレベルは低い。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。以上のデータと、尋常性白斑に対する有効な治療法に限りがあること、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ビタミン D3 外用薬を単独で使用するもののエビデンスは乏しく推奨度は C2、PUVA やナローバンド UVB 療法と併用することは行うことを考慮しても良いが、根拠に乏しい: つまり推奨度 C1 となる。文献3はランダム化比較試験であり活性型ビタミン D3 併用群でより良好な結果が得られたとしているが、症例数が少なく、後に否定する論文が報告されていることより C1 とした。

## 文献

- 1) Arca E, Taştan HB, Erbil AH, Sezer E, Koç E, Kurumlu Z: Narrow-band ultraviolet B as monotherapy and in combination with topical calcipotriol in the treatment of vitiligo. *J Dermatol*, 2006; 33: 338-343. (エビデンスレベル III)
- 2) 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 Venerol*, 2006; 20: 269-273. (エビデンスレベル III)
- 3) Ermis O, Alpsoy E, Cetin L, Yilmaz E: Is the efficacy of psoralen plus ultraviolet A therapy for vitiligo enhanced by concurrent topical calcipotriol? A placebo-controlled double-blind study. *Br J Dermatol*, 2001; 145: 472-475. (エビデンスレベル II)

## 3) タクロリムス軟膏

Clinical Question 3: 尋常性白斑にタクロリムス軟膏は有効か?

推奨文: 治療効果が高い可能性はあるが、長期安全性は不明であり、3~4カ月を目処に効果判定を行う。

推奨度: B

タクロリムス軟膏は本邦では70%程度使用されている。ビタミン D3 外用療法同様2000年代に入り、尋常性白斑に対するタクロリムス局所投与の有効性を報告した海外の論文が多数みられる。外用頻度に関しては、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回が優れているとしている<sup>1)</sup>。さらに、このタクロリムス外用の単独効

果は密封法を行うことにより増強する、とプラセボ群を比較した前向き研究で結論付けている<sup>2)</sup>。タクロリムス自身の効果は推奨度 B といえる。タクロリムスと紫外線療法の併用についても、海外にて1つ以上のランダム化比較試験で検討されており、併用の治療効果が高い可能性はある。しかし、いずれの報告でも長期観察したものはなく、特に紫外線併用による発がん状況や白斑の再発についても十分に検討した報告が待たれる。

## 文献

- 1) 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. (エビデンスレベル II)
- 2) Hartmann A, Brocker 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. (エビデンスレベル III)

## 4) PUVA 療法

Clinical Question 4：尋常性白斑に PUVA 療法は有効か？

推奨文：尋常性白斑に PUVA 療法は有効である。  
推奨度：B

1960 年前後から、尋常性白斑に PUVA 療法を用いることが試みられていた。1996 年、アメリカ合衆国皮膚科学会 (AAD) から尋常性白斑治療に関するガイドラインが発表され、PUVA 療法が尋常性白斑の治療法として推奨された<sup>1)</sup>。以降、尋常性白斑治療の一つとして、PUVA 療法が広く承認された。ただ、その効果に関しては、治療後の再発率を含めて、報告によって、多少の見解の相違をみている。2002 年、Kwok YK らは、97 人の尋常性白斑患者の後ろ向き臨床検証を行い、8 人で完全な色素化、59 人で中等度の色素化をみたことから、PUVA 療法の有効性を評価した<sup>2)</sup>。しかし、治療後 1 年の経過で 57 人が再発 (脱色素化) した結果を踏まえ、再発については、治療前に充分、患者に説明する必要性を指摘した。日本では、尋常性白斑に PUVA 療法を用いることが一般化し、尋常性白斑は PUVA 療法の適応疾患に含まれている。以上より、尋常性白斑に PUVA 療法は有効で、推奨度 B とした。最近、尋常性白斑への紫外線療法に関する臨床研究では、

その効果や再発率、副作用の点からナローバンド UVB 療法が PUVA 療法より有意に優れているとした報告が多い。ナローバンド UVB 療法が PUVA 療法に変わりつつある、といえる。また、こういった紫外線治療では、過剰な照射による光毒性皮膚炎や皮膚癌を中心とした発癌の危険性が常にいわれている。そのため、照射量や回数の制限については、別途紫外線療法に関するガイドラインの策定が必要である。

## 文献

- 1) Drake LA, Dinehart SM, Farmer ER, et al: Guidelines of care for vitiligo. *J Am Acad Dermatol*, 1996; 35: 620-626. (エビデンスレベル VI)
- 2) Kwok YK, Anstey AV, Hawk JL: Psoralen photochemotherapy (PUVA) is only moderately effective in widespread vitiligo: a 10-year retrospective study. *Clin Exp Dermatol*, 2002; 27: 104-110. (エビデンスレベル III)

## 5) ナローバンド UVB 照射療法

Clinical Question 5：尋常性白斑にナローバンド UVB (Nb-UVB) 療法は有効か？

推奨文：成人の尋常性白斑の患者に対する治療として Nb-UVB は PUVA よりも治療効果に優れ、保険適応もあり、紫外線療法の中で第 1 選択としてよい。  
推奨度：B

ナローバンド UVB は、311±2nm の波長をもつ UVB 紫外線光源であり、1980 年代から主にヨーロッパから主に尋常性乾癬の治療として使用されるようになった。尋常性白斑へ応用は 1990 年代から報告されるようになり<sup>1)-3)</sup>、今まで報告されているうち 4 報が RCT デザインされたものである。Hamzavi らは 22 症例の尋常性白斑を対象に、週 3 回、6 カ月の期間、照射を施行した。体幹と四肢を左右に分けて一方がナローバンド UVB 照射をし、もう一方は無治療とする controlled study を行った。結果、ナローバンド UVB 照射側で著明に色素再生がみられた (p<0.001)。しかし体の部位によってその有効率は異なり、腕、体幹、下肢に比較して手足での効果は低かった<sup>4)</sup> (エビデンスレベル III)。非分節型尋常性白斑 56 例を用いたランダム化 2 重盲検比較研究で、色素再生率は内服 PUVA 治療群に比べ、ナローバンド UVB が有意に優れていた (p<0.001)<sup>5)</sup>。また、彼らはナローバンド UVB 治療群においては、内服 PUVA に較べて色素再生後の白斑

周囲部との色バランスが良いとした。エビデンスレベルは低い 281 例を用いた報告ではあるが、ナローバンド UVB 治療群は、外用 PUVA と比較してより効果的かつソラレンによる局所刺激もないため、忍容性の高い治療法であると報告された<sup>1)</sup>。

2008 年の英国での尋常性白斑治療ガイドラインでは、照射回数の上限に対するエビデンスは無いが、PUVA 療法から推定して、スキントypes I—III の患者にはナローバンド UVB 照射は上限 200 回まで、スキントypes IV—VI の患者には医師と患者の同意の上、それ以上の回数が可能であるとしている<sup>6)</sup>。

年齢については、4～16 歳の小児に 2 回/週、最大 1 年間のナローバンド UVB 療法を行った文献<sup>2)</sup>があり、その期間においては特に副作用を認めず、治療効果が QOL の改善につながったとしている。無効例については上限を 6 カ月、奏効例に対しては、1 年以降は白斑罹患部位の範囲に照射を限定すべきであると提言している。また、日常生活で紫外線曝露を受けやすい小児においては、強い日光曝露を避けたり日焼け止めを塗布する事を勧めている。本邦においては、年齢制限によるエビデンスはない。したがって、特に小児においては効果と共に後述する発がん性の問題も含めた副作用についてインフォームド・コンセントを得たうえで、施行することが望ましい。

発がん性の問題についてであるが、人間での発がんは紫外線照射後数十年を経て発生してくるので、現時点ではヒトでの Evidence level の高いデータはない。動物実験でいくつかのデータが出されているが<sup>7)</sup>、照射方法、用いたマウスの系統により結果にばらつきがある。最近の報告では、最少紅斑量 (minimal erythema dose, MED) を基準として照射した場合、ナローバンド UVB の方が、ブロードバンド UVB よりも早期に皮膚癌が生じるとする報告が多い。しかし、一方で、ヒトでの臨床試験において皮疹が改善するのに必要な照射回数は、ナローバンド UVB の方が、ブロードバンド UVB よりも少なく済むことが指摘されている<sup>8)</sup>。使用回数の上限を 1 年の期間にするものや、200 回照射が上限を推奨する報告がある<sup>6)</sup>が、いまだ根拠となるエビデンスは乏しい。紫外線は薬剤と異なり日常曝露されているものであるため、個々の日光曝露歴、光老化に伴う皮膚所見の有無に十分注意しながら、皮膚科専門医が有用性と副作用のバランスを考え、施行する事が望まれる。なおナローバンド UVB の標準的照射方法を図 6 に示す。今後、照射量や回数の制限について

図 6 ナローバンド UVB の照射方法 (例)

(ガイドライン委員会作成資料)

脱色素斑部 (1~2 cm<sup>2</sup>) で測定  
100, 200, and 300 mJ/cm<sup>2</sup> of NB-UV-B で MED 測定

MED の 70% から開始 (半身照射)

以後 10% ずつ増量する  
臨床的な色素再生が確認出来るまで。



1~3 回/週 6 カ月まで  
あるいは  
60 回照射

注) 3 日連続照射はさける。

は、別途紫外線療法に関わるガイドラインの策定が必要である。照射量を遵守するという前提で、成人の尋常性白斑に対するナローバンド UVB 療法は良質なエビデンスレベル III の報告が数多くあることより、推奨度 B とする。

## 文献

- 1) Westerhof W, Nieuweboer-Krobotova L: Treatment of vitiligo with UV-B radiation vs topical psoralen plus UV-A. *Arch Dermatol*, 1997; 133: 1525-1528. (エビデンスレベル III)
- 2) Njoo MD, Bos JD, Westerhof W: Treatment of generalized vitiligo in children with narrow-band (TL-01) UVB radiation therapy. *J Am Acad Dermatol*, 2000; 42: 245-253. (エビデンスレベル III)
- 3) Lubomira S, Jane JK, Henry WL: Narrow-band ultraviolet B is a useful and well-tolerated treatment for vitiligo. *J Am Acad Dermatol*, 2001; 44: 999-1003. (エビデンスレベル IV)
- 4) Hamzavi I, Shapiro J: Parametric modeling of narrow band UV-B phototherapy for vitiligo using a novel quantitative tool. *Arch Dermatol*, 2004; 140: 677-683. (エビデンスレベル III)
- 5) Yones SS, Palmer RA, Garibaldinos TM, Hawk JL. *Arch Dermatol* 2007, 143, 578-584 (エビデンスレベル I)
- 6) Gawkrödger DJ, Ormerod AD, Shaw L, et al: Guideline for the diagnosis and management of vitiligo. *Br J Dermatol*, 2008; 159: 1051-1076. (エビデンスレベル IV)
- 7) Kunisada M, Kumimoto H, Ishizaki K, Sakumi K, Nakabeppu Y, Nishigori C: Narrow-band UVB induces more carcinogenic skin tumors than broad-band UVB through the formation of cyclobutane pyrimidine di-

mer. *J Invest Dermatol*, 2007; 127: 2865-2871. (エビデンスレベル IV)

- 8) Young AR: Carcinogenicity of UVB phototherapy assessed. *Lancet*, 1995; 345: 1431-1432. (エビデンスレベル V)

## 6) エキシマレーザー/ライト照射療法

Clinical Question 6 : 成人の尋常性白斑に 308nm エキシマレーザー/ライト治療は有効か？

推奨文：308nm エキシマレーザー/ライト治療器の特性を理解した上で、治療効果が期待できる皮疹に対して 308nm エキシマレーザー/ライト治療を行ってもよい。

推奨度 C1

**臨床効果のまとめ**：欧米の左右比較試験および観察研究によると 308nm エキシマレーザー/ライト治療により 75% 以上の色素新生は照射部位の 15 から 50% に認められる<sup>1)</sup>。照射部位により効果は異なり、顔面、頸部、体幹は四肢よりも治療に反応しやすい。臨床試験における照射頻度は週に 1 から 3 回、照射期間は 4 から 60 週間であった。ただし、効果は治療頻度でなく、累積回数であるとする報告もある<sup>2)</sup>。

**副作用**：短期的な副作用は、通常照射部の紅斑を認めるのみであり、まれに水疱形成を生じると報告されている。長期的な副作用については今後の追跡調査が必要であり、現時点では不明である。

**ナローバンド UVB との比較**：ナローバンド UVB との比較試験<sup>3)</sup>においては、ナローバンド UVB 群で 75% 以上の色素新生が 6% であったのに対して、308nm エキシマレーザー/ライト治療器群では 37.5% に認めた。また、ナローバンド UVB 治療に反応しなかった頸部顔面の白斑においてその 16.6% が 308nm エキシマレーザー/ライト治療により 75% 以上の色素新生を認めたとする報告<sup>4)</sup>がある。

**機器の特徴**：308nm エキシマレーザー/ライト治療器は、308nm の短波長の紫外線を病変部位のみに照射できるため正常部位への影響を回避できるが、一方で、広範囲の照射は困難である。

**制限**：試験ごとに使用された照射機器や照射プロトコルが異なるため、各試験を統合して評価することが困難である。各試験の参加者は 100 名以下（ほとんどは 30 名以下）であり小規模である。また、厳密な RCT はなされてない。さらに、本邦におけるエキシマレーザーの尋常性白斑に対する評価を大規模に行った論文はなく、日本人における効果や副作用については

未確定である<sup>5)</sup>。

以上より、308nm エキシマレーザー/ライト治療器の特性を理解した上で、治療効果が期待できる皮疹に対してレーザー治療を行ってもよい (C1)。

## 文献

- 1) Nicolaidou E, Antoniou C, Stratigos A, Katsambas A: Narrowband ultraviolet B phototherapy and 308-nm excimer laser in the treatment of vitiligo. *J Am Acad Dermatol*, 2008; 60: 470-477. (エビデンスレベル III)
- 2) Xiang L: Optimal frequency of treatment with the 308-nm excimer laser for vitiligo on the face and neck. *Photomed Laser Surg*, 2007; 25: 418-427. (エビデンスレベル III)
- 3) Cassacci M, Thomas P, Pacifico A, Bonneville A, Paro Vidolin A, Leone G: Comparison between 308-nm monochromatic excimer light and narrowband UVB phototherapy (311-313 nm) in the treatment of vitiligo—a multicentre controlled study. *J Eur Acad Dermatol Venerol*, 2007; 21: 956-963. (エビデンスレベル III)
- 4) 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. (エビデンスレベル II)
- 5) 桑原京介. エキシマレーザーによる尋常性白斑の治療経験(第4報)エキシマレーザーセンター開設後の受診患者背景と治療効果の解析. 皮膚科の臨床, 2008; 50: 503-508. (エビデンスレベル IV)

## 7) ステロイド内服

Clinical Question 7 : 尋常性白斑にステロイド内服治療は有効か？

推奨文：進行性の尋常性白斑に対して行ってもよい。

推奨度：C1

ステロイド内服は、進行性の症例にのみ使用されるが、エビデンスの高い報告は少ない。プレドニゾン内服(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、70%に色素再生をみた報告がある<sup>1)</sup>。また、ステロイドパルス点滴治療(methylprednisolone 8mg/kgを3日間)では、71%に白斑の拡大停止および色素再生を認めたが、色素再生の程度は10~60%と報告している<sup>2)</sup>。

## 文献

- 1) 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. (エビデンスレベル IV)
- 2) Seiter S, Ugurel S, Tilgen W, Reinhold U: Use of high-dose methylprednisolone pulse therapy in patients with progressive and stable vitiligo. *Int J Dermatol*, 2000; 39: 624-627. (エビデンスレベル IV)

## 8) 免疫抑制剤内服

Clinical Question 8: 免疫抑制剤内服は尋常性白斑に有効か?

Taieb A, の 総説 (*N Engl J Med*, 2009; 360: 160-169.) に記載が見られるが現時点では十分な文献がなく, 評価は困難と考えられ, 今後の報告が期待される。

## 9) 植皮・外科手術

Clinical Question 9: 植皮は尋常性白斑に有効か?

推奨文: 尋常性白斑に対する外科的治療は1年以内に病勢の進行のない症例に対して, 整容上問題となる部位のみに行われるべきである。

推奨度: A—C1

尋常性白斑に対する治療としての植皮は1960年代から登場し1980年代から多く報告され, 先進医療を取り入れ改良されつつある。主な5つの外科的治療として (A) 分層植皮術, (B) 表皮移植術, (C) ミニグラフト, (D) 培養技術を用いないメラノサイト懸濁液注入法, (E) 培養技術を用いたメラノサイト含有表皮移植術/懸濁液注入法がある。症例報告が3例未満などの論文は除外し最終的に39文献に示された1,035症例の尋常性白斑患者に対して, 1998年にNjooらは植皮の有用性について調査した<sup>1)</sup>。(A)では87% (201/232症例)で, (B)では87% (301/347症例)で, (C)では68% (175/258症例)で色素回復を認めた。当時 (D)及び(E)に関する記載は少なく除外した。

2008年にGawkrodgerらは11文献を更に追加検討し, エビデンスレベルII以上/推奨度Aにて次の4項目を推奨している<sup>2)</sup>。[1]外科的治療は過去1年以内に病勢が進行せずケプネル現象を示さない症例に対して, 整容上問題となる部位に限り行われるべきである。[2]外科的治療では(A)が最も推奨される。[3](C)は敷石状(cobblestone)や水玉状(polka-dot)外観を呈することがあり, 推奨されない。[4]レーザーにて白斑部を除去した後に施行する(E)はナローバンドUVB

或いはPUVAとの併用でより効果が認められるが, 限られた施設でのみ可能である。

[1]に関して異論はないであろう。1年~2年は病勢が落ち着いていることと記載されているものも多い。ケプネル現象に関しては(B)の採皮部位で特に問題となる。但し, 上記[2]~[4]には異論も多いと思われる。[2]に関しては(A)の中でも超極薄の真皮を含むものが対象であり, 皮膚潰瘍などに用いる従来の厚さの分層植皮では採皮部位に癒痕を残すことも多い。実際に尋常性白斑に使用されている印象は少ない<sup>3)</sup>。[3]に関しては(C)の中でも1ミリミニグラフトは敷石状外観を呈することが少ない。試験的に数か所移植し治療効果を推測した後に, 顔は1ミリのグラフトを, それ以外の部位では1.2ミリのグラフトを使用すべきことが推奨されている<sup>3)</sup>。更に採皮部の脂肪織を除去した植皮で敷石状外観を解決できることが多い<sup>4)</sup>。

ReCell<sup>®</sup> (極薄採皮片を細断して植皮部にスプレー状にふりかけるキット)の商品化など(D)及び(E)に関する記載は近年徐々に増えつつあるが, 推奨度は低く今後の更なる研究開発が望まれる。従って[4]に関しては, 尋常性白斑に対する外科的治療が他の治療との併用で効果が上がっている点のみが強調されるべきである。(B)に関しても表皮採取に関する工夫などが報告されている<sup>5)</sup>。総合的により整容的に優れた治療法の開発が望まれる。

尋常性白斑に対する外科的治療は1年以内に病勢の進行のない症例に対して, 整容上問題となる部位のみに行われるべきである。外科的治療としての超極薄分層植皮術, 表皮移植術, 1ミリミニグラフトは改良されつつあり, 更に様々な治療法が開発されつつある。これらの治療の更なる有用性の判定が待ち望まれる。

## 文献

- 1) Njoo MD, Westerhof W, Bos JD, Bossuyt PM: A systematic review of autologous transplantation methods in vitiligo. *Arch Dermatol*, 1998; 134: 1543-1539. (エビデンスレベル I)
- 2) Gawkrodger DJ, Ormerod AD, Shaw L, et al: Guideline for the diagnosis and management of vitiligo. *Br J Dermatol*, 2008; 159: 1051-1076. (エビデンスレベル I)
- 3) Falabella R, Barona MI: Update on skin repigmentation therapies in vitiligo. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2009; 22: 42-65. (エビデンスレベル II 以上)
- 4) 加藤裕史, 新谷洋一, 渡辺正一, 他: 尋常性白斑に対する1ミリミニグラフト療法の検討. 日本皮膚科学会雑

誌, 2008; 118: 2211-2217. (エビデンスレベル V)

- 5) Hanafusa T, Yamaguchi Y, Nakamura M, et al: Establishment of suction blister roof grafting by injection of local anesthesia beneath the epidermis: less painful and more rapid formation of blisters. *J Dermatol Sci*, 2008; 5: 243-247. (エビデンスレベル V)

## 10) カモフラージュメイク療法

Clinical Question 10: すべての尋常性白斑に化粧指導 (カモフラージュメイク) は有効か?

推奨文: 尋常性白斑患者に QOL 改善を目的として, 白斑専用のカモフラージュ化粧品を用いて化粧指導 (カモフラージュメイク) を行ってもよい。但し, 尋常性白斑を治療する効果がないことおよび保険適応でないことに配慮が必要である。

推奨度: C1

尋常性白斑患者, とくに露出部分に病変が存在する患者は, QOL が低下していることが知られている。尋常性白斑に対する化粧指導 (カモフラージュメイク) の効果について, 海外および本邦の患者を対象とした 2 つの論文が評価している。海外の論文では, 化粧指導 (カモフラージュメイク) により DLQI 総スコアが有意差をもって改善していた<sup>1)</sup>。また, 本邦の日本人を対象とした検討では, 白斑専用のカモフラージュ化粧品を用いた化粧指導 (カモフラージュメイク) を受講した群と受講していない群を比較し, 受講群で有意に DLQI 総スコアが改善していた<sup>2)</sup>。ただし, 化粧指導 (カモフラージュメイク) は白斑をカモフラージュするのみであり, 白斑の改善には関与しない<sup>3)</sup>。また, 保険適応もない。

以上より, 尋常性白斑患者に QOL 改善を目的とした化粧指導 (カモフラージュメイク) を行うことを行ってもよい。その際, 白斑専用のカモフラージュ化粧品を選択する配慮が必要である。

## 文献

- 1) Ongenaes K, Dierckxsens L, Brochez L, Van Geel N, Naeyaert JM: Quality of life and stigmatization profile in a cohort of vitiligo patients and effect of the use of camouflage. *Dermatology*, 2005; 210: 279-285. (エビデンスレベル IV)
- 2) Tanioka M, Yamamoto Y, Kato M, Miyachi Y: Camouflage lessons for vitiligo patients improved their quality of life. *J Cosmet Dermatol*, 2010; 9: 72-75. (エビデンスレベル IV)

- 3) 坪井良治, 伊藤正俊, 伊藤裕喜, 他: 白斑患者に対するメーキャップ化粧品の有用性の検討—色素脱失を主訴とする患者の QOL 向上をめざして—。皮膚の科学, 2006; 5: 72-80. (エビデンスレベル IV)

## 11) 脱色療法

CQ 11: 成人の広範囲および治療に反応しない長期間経過した尋常性白斑に脱色療法は有効か?

推奨文: 成人の広範囲で治療に反応しない長期間経過した尋常性白斑患者に QOL 改善を目的として, 脱色療法を行ってもよい。

推奨度: C1

成人の広範囲尋常性白斑患者は, 色素新生を促す治療や化粧指導を受けるべきである。しかし, 治療に反応せず, 広範囲の白斑が長期間持続し, 化粧指導によっても QOL が改善しない場合ハイドロキノンモノベンジルエーテルによる脱色素療法が行われることがある<sup>1)</sup>。脱色素療法はハイドロキノンモノベンジルエーテルの使用により, 残存した正常色素を脱色し, 既存の白斑と正常皮膚とのコントラストをなくすことを目的として行われる。臨床試験の報告がないため, 文献的エビデンスレベルは低い。副作用は, 皮膚の刺激感や接触皮膚炎がある。

本邦では保険適応がなく, 使用する際には自家調剤もしくは輸入する必要があることに留意が必要である。以上より, 成人の広範囲で治療に反応しない長期間経過した尋常性白斑患者に QOL 改善を目的とした脱色素療法を行うことを行ってもよい。実施する際には, 皮膚刺激感などの副作用や色素脱失が永続的に生じること, 色素再生の可能性があることおよび保険適応でないことに十分配慮し, インフォームドコンセントを得ることが必須である。

## 文献

- 1) 志村英樹, 伊藤雅章: ハイドロキノンモノベンジルエーテル外用による脱色素療法が奏効した汎発性尋常性白斑の 1 例。臨床皮膚科, 2005; 59: 934-936. (エビデンスレベル IV)

## D. 白斑・白皮症の治療アルゴリズム

今回の治療法のアルゴリズムに関しては欧米の治療指針 (図 7, 表 3) と入手可能な文献 (PubMed, 医学中央雑誌 コクランレポート) によりエビデンスレベル, 白斑・白皮症の重症度, 治療の適応, 副作用の回

図 7 欧米での尋常性白斑の治療指針

Taïeb A, Picardo M : N Engl J Med. 360 : 160, 2009 より引用一部改編

	分節型/限局した非分節型 (2-3%以下)	非分節型白斑 (3%以上)
I	局所外用剤 ステロイド カルシニューリン阻害薬	Nb-UVB (3カ月以上, 9科月を目安) 外用剤, エキシマレーザー/ライトの併用も可能
II	Nb-UVB エキシマレーザー/ライト (308nm)	内服療法 内服コルチコステロイド 免疫抑制薬
III	外科治療	外科治療
IV		色素脱色剤

表 3 成人の尋常性白斑に対する治療\* (邦訳)

タイプ	治療
分節型か限局した非分節型 (全身の 2-3% 以下)	第一選択: 発症因子の除去, 局所治療 (ステロイド外用, タクロリムス外用) 第二選択: NB-UVB, 特にエキシマレーザー/ライト 第三選択: 目に見える部分で整容的に色素再生が不十分なときに外科的治療を考慮する
非分節型(全身の 3% 以上)	第一選択: 少なくとも 3 ヶ月は NB-UVB を行う. 効果がある場合, 最大の効果を見るまで平均 9 ヶ月を要する. 外用剤やエキシマレーザーの併用も可能 第二選択: ステロイド, 免疫抑制剤の内服を NB-UVB 照射をしても拡大する場合に考慮する. しかしエビデンスに乏しい 第三選択: 1 年以上反応がない部分に外科的治療を考慮する. 特に顔面などの整容的意義の高い場所に適応あり. 手背部のような場所ではケプネル現象の出現があるので注意. 第四選択: 顔や手で 50% 以上を越えるときには脱色療法を考慮する.

\* 皮膚色が薄い場合には, 何も治療しない選択がある.

光線治療は 7 歳以下の子供には施行に限界がある.

外科的治療は思春期 (男子 14 歳, 女子 12 歳ごろ) 前にはめったに考慮されない.

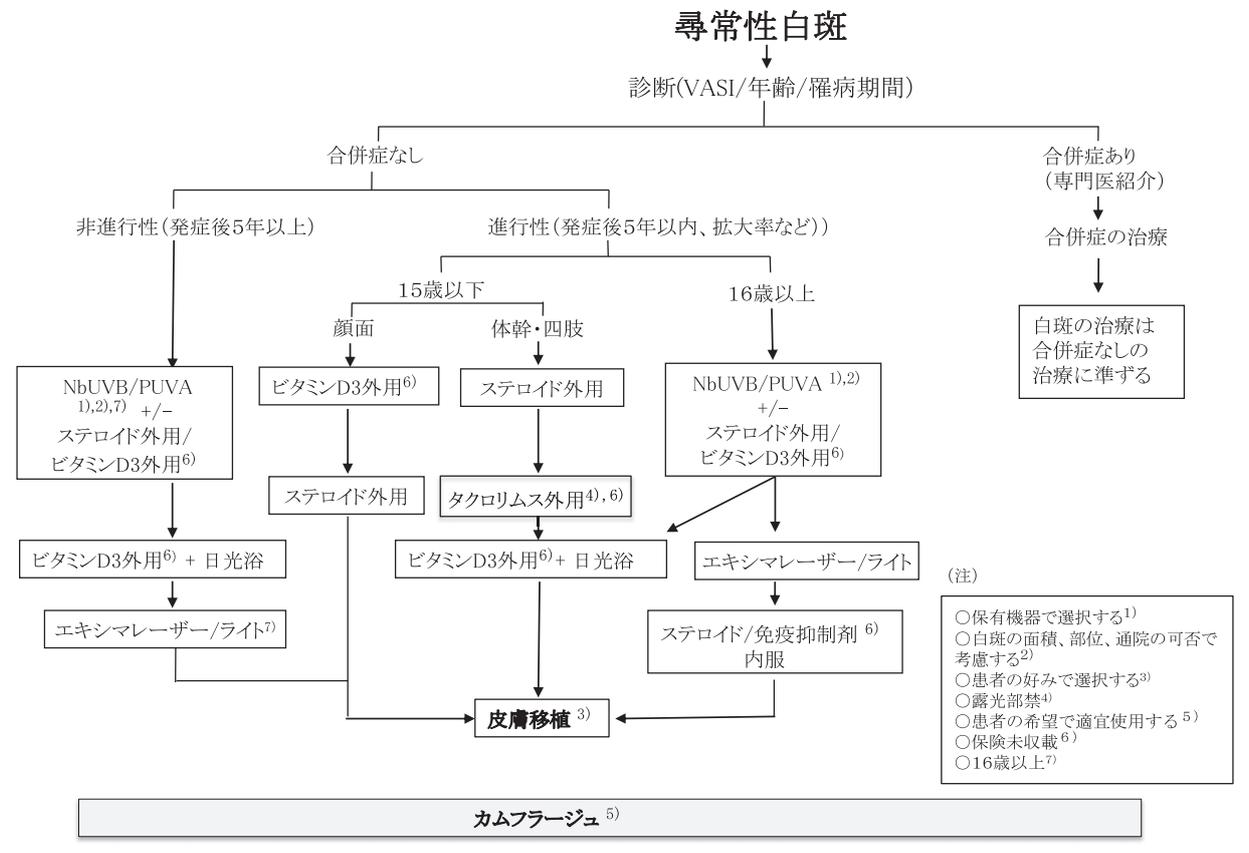
避, 治療期間を検討し, 試案としてまとめた (図 8). 先天性の白皮症に関しては現時点で外科的な治療法やカムフラージュなど限定されており, 臨床診断と合併症の治療指針に留めた. また光線療法に関しては乾癬の診療ガイドラインを参考に, 日本人のスキンカラーに適した照射法, 適応基準, 副作用の回避法を記載した.

本研究は平成 21 年度厚生労働省研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業) (H-21-難治一般-181, 課題番号 21210901, 研究課題: 白斑の診断基準及び治療指針の確立, H-22-難治一般-176, 課題番号: 22141101, 研究課題: 白斑・白皮症の本邦における診断基準及び治療指針の確立, 研究代表者: 片山一朗, 研究分担者: 鈴木民夫, 深井和吉, 大磯直毅, 山口裕史, 佐野栄紀, 錦織千佳子, 金田眞理, 種村 篤) による研究費によって行われたものである.

図8 白斑治療のアルゴリズム

注1 TaiebのNEJMedの総説では「光線療法は7歳以下では施行に限界がある」と記載されている。今回のGLでは15歳以下と16歳以上で分けている。

(Taieb A, Picardo M : Vitiligo. *N Engl J Med*, 2009 ; 360 : 160-169.)



付表 1 研究分担者・研究協力者名簿

研究代表者	片山 一 朗	教授	大阪大学大学院皮膚科
研究分担者	鈴木民夫	教授	山形大学医学部皮膚科
	佐野栄紀	教授	高知大学医学部皮膚科
	錦織千佳子	教授	神戸大学大学院皮膚科
	深井和吉	准教授	大阪市立大学大学院皮膚科
	山口裕史	准教授	名古屋市立大学皮膚科*
	大磯直毅	講師	近畿大学医学部皮膚科
	金田真理	講師	大阪大学大学院皮膚科
	種村 篤	学内講師	大阪大学大学院皮膚科
研究協力者	川上民裕	准教授	聖マリアンナ医科大学医学部皮膚科
	三橋善比古	教授	東京医科大学医学部皮膚科
	塚本克彦	主任医長	山梨県立中央病院
	藤本智子	助教	東京医科歯科大学大学院皮膚科
	谷岡末樹	講師	京都大学大学院皮膚科
	現：アポットジャパン（株），東京医科歯科大学非常勤講師*		

付表 2 エビデンスのレベルと推奨度の決定基準（皮膚悪性腫瘍グループ）

## A. エビデンスのレベル分類

- I システマティック・レビュー/メタアナリシス
- II 1 つ以上のランダム化比較試験による
- III 非ランダム化比較試験による
- IV 分析疫学的研究（コホート研究や症例対照研究による）
- V 記述研究（症例報告や症例集積研究による）
- VI 専門委員会や専門家個人の意見<sup>+</sup>

B. 推奨度の分類<sup>#</sup>

- A 行うよう強く勧められる（少なくとも 1 つの有効性を示すレベル I もしくは良質のレベル II のエビデンスがあること）
- B 行うよう勧められる（少なくとも 1 つ以上の有効性を示す質の劣るレベル II か良質のレベル III あるいは非常に良質の IV のエビデンスがあること）
- C1 行うことを考慮してもよいが、十分な根拠\*がない（質の劣る III-IV、良質な複数の V、あるいは委員会が認める VI）
- C2 根拠\*がないので勧められない（有効のエビデンスがない、あるいは無効であるエビデンスがある）
- D 行わないよう勧められる（無効あるいは有害であることを示す良質のエビデンスがある）

<sup>+</sup>基礎実験によるデータ及びそれから導かれる理論はこのレベルとする。

\*根拠とは臨床試験や疫学研究による知見を指す。

<sup>#</sup>本文中の推奨度が必ずしも上表に一致しないものがある。国際的にも皮膚悪性腫瘍診療に関するエビデンスが不足している状況、また海外のエビデンスがそのまま我が国に適用できない実情を考慮し、さらに実用性を勘案し、（エビデンス・レベルを示した上で）委員会のコンセンサスに基づき推奨度のグレードを決定した箇所があるからである。