円形脱毛症治療の考え方 —毛周期の変調からみた病態と治療理論—

Ohyama
大山 学

要 旨

円形脱毛症は境界明瞭な脱毛斑を呈し、病理組織学的には成長期毛包の毛球部周囲のリンパ球主体の炎症性細胞浸潤を特徴とする自己免疫性疾患である。しかし、この記載は円形脱毛症急性期の病態の一部を捉えているに過ぎない。急性期から慢性期に移行するにつれ、自己免疫応答に引き続いて生じる毛周期の変調により毛包は成長期毛から休止期毛へとその形態を変え、その変化により毛包を標的とする免疫応答も収束していく。したがって円形脱毛症の病期後半ではむしろ毛周期の障害という要素が大きい。つまり、円形脱毛症では臨床経過の移り変わりとともに1) 自己免疫応答による毛包の傷害による脱毛(毛球部が萎縮性の変化を示す脱毛, 急性期・急性増悪期) 2) 毛周期の変調による脱毛(毛球部が萎縮性ではないが変調に伴う棍毛主体の脱毛) または再発毛障害による脱毛(慢性期・症状固定期)が生じている。実際には、罹患部の全ての毛包が同期して同じ状態にあるのではなく、個々の毛包により状態は異なる。罹患部に最も多い毛包の状態が脱毛斑の病態を規定する。日本皮膚科学会診療ガイドラインで本症に推奨されている治療法のうち、副腎皮質ステロイド局所注射、外用、点滴静注パルス療法(パルス療法)などは自己免疫応答の直接的抑制が主たる機序と考えられるのに対して局所免疫療法は緩徐な免疫変調により効能を発揮すると思われる。こうした機序を考慮すればパルス療法は急速進行期に、局所免疫療法は慢性期に実施することが理にかなっていることがわかる。また、その他の治療法にも、遷延する毛周期の遅延を解除しうるなど個々に想定される作用機序があり、理論的に適した病期があることが理解できよう。以上から、円形脱毛症の治療効果を最大に得るためには疾患の病態、特に脱毛症状の背後にある毛周期の変調という現象を理解し、症例ごとにそれを考慮しながら治療法を選択していくことが必要である。

Key words : 円形脱毛症 (Alopecia areata), 自己免疫 (autoimmunity), 毛周期 (hair cycle), 治療法 (treatment)

はじめに

円形脱毛症は典型的には境界明瞭な円形から類円形の脱毛斑を呈し、病理組織学的には“swarm of bees”と表現される成長期毛包の毛球部周囲の

密なリンパ球主体の炎症性細胞浸潤を特徴とする疾患と捉えられている^{1) 2)}。しかし、実はこの記載は円形脱毛症の病態の一部を捉えているに過ぎない。

確かに円形脱毛症では自己免疫応答による毛包破壊とそれに起因する脱毛が代表的所見ではあるものの、それは急性期、あるいは再発後の急性増悪時の一時期にみられる所見であり、急性期から

慢性期に移行するにつれ、自己免疫応答に起因する毛周期の変調により毛包はダイナミックにその形態を変え、その変化につれ毛包を標的とする免疫応答も収束、場合によっては増悪していく^{1) 2)}。この一連の変化は自己免疫応答のマグニチュードや局所のサイトカインのmilieu、個体の制御性免疫応答の強弱、毛包自体の毛周期変調能など多くの要因に左右されるため、方程式化できるものではない^{2)~4)}。円形脱毛症の症状や臨床経過が多様多様なのはそのためであると考えられる。従って、個々の症例において頭皮の下にどのような病態が存在するのかを的確に把握し、様々な治療法のうち作用機序がもっとも適しているものを選択していく必要がある。

近年、分子生物学的あるいは免疫学的検討やgenome-wide association study (GWAS)^{5) 6)} などから、円形脱毛症の病因はかなり解明され、本来MHCクラス I 分子の低発現などにより維持されていた毛包の免疫学的特権の破綻、NKG 2 D+CD 8+T細胞を主体とする自己免疫応答、リンパ球と毛包上皮細胞間でのIFN- γ -IL-15ループなどが重要な役割を果たすことがわかってきている^{1) 2) 7)}。実際、このループを断ち切るためのJAK阻害薬の臨床研究や治験も開始されてはいる⁸⁾が、今後、特に本邦でこうした薬剤が使用可能となるかどうかについて結論が得られるまでにはまだ時間を要する。

本稿では、こうした基礎医学的な病態について多くは触れない。むしろ、実臨床にすぐ応用できる円形脱毛症の病態のダイナミズムと各種治療法の特徴を考慮した筆者なりの円形脱毛症治療の考え方を紹介したい。なお、ここで紹介する理論は実験データに基づいたものではない。経験則に基づくエキスパートオピニオンである。また、わかりやすさを重視するためあえてストーリーを単純化した部分もあることをご容赦いただきたい。

正常毛周期と自己免疫応答による毛周期の変調

皮膚科医であれば、頭皮の毛包が成長期(約2~6年)、退行期(約2~3週)、休止期(2~3ヶ月)からなる毛周期を生涯にわたり繰り返すこ

とはよくご存知であろう⁹⁾。また、これらとは別に休止期に完成した棍毛(根元が棍棒状の毛)が毛包から抜けるexogenと呼ばれる時期がある。これは細胞接着分子やプロテアーゼの発現調節などにより能動的にコントロールされたプロセスであり、通常では早期成長期に生じるが、それより早くも、遅くも起きうると考えられている¹⁰⁾。

円形脱毛症では自己免疫応答に起因する毛包の傷害により毛周期が変調する(図1, 2)^{1) 2)}。急性期毛包では毛包毛球部周囲に密な細胞性浸潤が

図1 円形脱毛症の急性期
~慢性期の移行期にみられる病理組織像

周囲に炎症性細胞浸潤がみられるものの厚い硝子膜の目立つ退行期毛(C)が目立つ。毛球部はすでに傷害されており組織学的色素失調が目立つ(矢印)。典型的な成長期毛はすでにみられないことに注意。

図2 円形脱毛症の病期と毛周期の変調の関係
成長期は短縮し退行期→休止期と加速化していく。休止期, exogenは遷延する。

目立つが、ほどなく毛包周囲にリンパ球浸潤はあるが、目立って厚い好酸性のvitreous layer（硝子膜と結合組織性毛根鞘）に囲まれた上皮円柱が特徴的な退行期に入る（図1）。この時期に入ると、免疫応答の標的となる毛球部の構造はなくなるため毛包周囲性の炎症性細胞浸潤はむしろ目立たなくなる（図2）¹⁾。この病期では抜毛される毛の毛根は萎縮性であり、脱毛斑では漸減毛、断裂毛が多く見られる（図3）²⁾。

次いで、脱毛斑の毛包は休止期に入る（図2）。臨床的には漸減毛、断裂毛は少なくなり、黒点、黄色点などが主たるトリコスコーピー所見である脱毛斑が比較的長期にわたりみられる（図3）¹⁾。この時期では断裂毛を抜毛すると、その毛根は基本的に棍棒状であり休止期にある、あるいは休止期を経た状態であることがわかる²⁾。数多くの症例で抜毛テストを行うと、容易に抜毛できる場合とそうでない場合があることに気づく。前者は、おそらく遷延した休止期そしてexogenも遷延しており、後者はすでにexogenを経ている。この時点で自己免疫応答が抑制されており、かつ、毛包の毛周期が成長期にドライブされればshort vellus hairsの見られる軽快期の脱毛斑となる²⁾。当然、円形脱毛症における自己免疫応答は成長期毛に特異的なもので、もし自己免疫応答の「火種」が残っており制御しきれない場合には再度脱毛が生

じることになる（図2）¹²⁾。

以上から、円形脱毛症では臨床経過の移り変わりとともに1) 自己免疫応答による毛包の傷害による脱毛（毛球部が萎縮性の変化を示す脱毛、急性期・急性増悪期）2) 毛周期の変調による脱毛（萎縮性ではないが変調に伴う棍毛主体の脱毛）または再発毛障害による脱毛（慢性期・症状固定期）を生じることがわかる（図2, 3）^{1) 2)}。実際には、罹患部の全ての毛包が同期して同じ状態にあるのではなく、個々の毛包により状態は異なる。罹患部に最も多い毛包の状態が脱毛斑の病態を規定すると考えるべきである。

病態から考え得る円形脱毛症治療のストラテジー

円形脱毛症、特に単発性のものは自然軽快する^{1) 2)}。長期にわたり症状が固定していた脱毛斑であっても、急に再発毛が見られることも決して稀ではない。これらの所見から、円形脱毛症でも毛包は毛周期をまわす「駆動力」を維持していることがわかる。つまり円形脱毛症の治療とは、急性期では自己免疫応答による炎症の抑制、慢性期では、この「駆動力」の妨げとなっているもの—おそらく前述のサイトカインループにより“くすぶった”炎症反応や毛包がうけたダメージ自体による駆動力自体の低下—を取り除く作業であるとも考えられる。

「日本皮膚科学会円形脱毛症治療ガイドライン2017年版」では、比較的高いエビデンスレベルの高い治療として、ステロイド局所注射療法、局所免疫療法、ステロイド外用療法が、それに次ぐものとして、点滴静注ステロイドパルス療法などがあげられている¹³⁾。これらの治療のなかには作用機序が未だ明らかではないものも少なくないため、明確に断言できるものではないが、以下、過去の論文などを参考に筆者なりに考えた主たる作用機序と、そこから考え得る良い適応となる病態について述べてみたい。

・ステロイド局所注射（局注）療法：円形脱毛症の病変ではCD8+T細胞、CD11c+樹状細胞などが浸潤し、IL-2、IL-2RA、JAK3、IL-15などの炎症性マーカー、Th1（CXCL10、CXCL9）、

図3 円形脱毛症の臨床所見と毛周期からみた病態の相関

急性期ではトリコスコーピーにて漸減毛、断裂毛、黒点が目立ち抜毛すると萎縮性の成長期毛が得られる。慢性期には黒点、黄色点が有意で、抜毛テストで得られるのは棍毛である。

Th 2 (IL-13, CCL17, CCL18), IL-12/IL-23p40, IL-32などのサイトカインが上昇している。そしてこれらはステロイド局注後に減少または低下する¹⁴⁾。つまり、局所注射は抗炎症作用により円形脱毛症を改善させる。また、細胞障害性の炎症やサイトカインループを改善する作用があることを考えると本療法は急性期、慢性期を問わず有用な治療であると考えられる(図4)²⁾。また、治療後の病変では毛包特異的のケラチン、特に毛に特異的なケラチン86などが上昇していることから、本療法が何らかの機序により毛周期を進行させる可能性も否定できない¹⁴⁾。しかし、主として疼痛と薬剤分布の均一性を担保することが難しいことから、広範囲の脱毛斑への応用は困難である。また、手技については前述ガイドラインに記載があるので参照されたい¹³⁾。広く皮内用ケナコルト[®]が使用されているが、4倍に生理食塩水などで希釈しても効力は原液と遜色ないとの報告がある¹⁵⁾。皮膚萎縮などの有害事象を避け、できるだけ投与量を少なくする、あるいはカバーする範囲を広くする、という意味からも原則希釈して使用したい。筆者らは原則、生理食塩水で4倍に希釈して使用している。

・局所免疫療法：手技の詳細については日皮会ガイドラインに記載がある¹³⁾。未だにその作用機序は完全には解明されていないが、臨床効果は諸家が経験しているごとくである。本治療による効果

として、抗原提示細胞の遊走阻害、毛包周囲性のリンパ球のアポトーシスや分布様式の変調などが想定されている^{16) 17)}。いずれにせよ緩徐な免疫抑制作用ともいえるべきものであり、即時に効果を期待できるものではないだろう²⁾。むしろ症状固定期・慢性期に用いる治療法である(図5)。さらに、臨床的にしばしば観察される現象として過度に接触皮膚炎反応が生じた部位での発毛効果があげられる²⁾。慢性に経過した脱毛斑などでもみられる現象である。免疫抑制効果だけでこれを説明することは難しい。マウスなどの実験では創傷刺激は毛包幹細胞を活性化させることが知られている¹⁸⁾。激しい炎症による組織障害により幹細胞・あるいは二次毛芽が活性化され休止期で遷延していた病変部毛包の毛周期が進む、というような免疫抑制以外の作用機序も本療法にはあるのではと考えられるが、実験的に検証されたわけではなく予想の範囲を出ない。

・ステロイド外用療法：おそらくもっとも広く用いられている治療であろう。十分とは言えないがランダム化比較試験でその有用性が支持されており¹³⁾、英国のガイドラインでも軽症から中等症の円形脱毛症での有効性が示唆されている¹⁹⁾。ことを考えると比較的広い病期、範囲の症例で用いても良いと思われる(図6)。その作用機序はおそらくステロイド局注療法と同様のものであろう。その有効性(浸透性?)を改善するテクニックと

図4 ステロイド局注療法の適応時期

急性期から慢性期を問わず有用な治療と考えられる(緑色)。しかし疼痛などから広範囲の病変には適さない。

図5 局所免疫療法の適応時期

症状固定期・慢性期に行う治療と考えられる(緑色)。

して密封療法がある^{2) 20)}。同法を用いて長期持続した広範囲の脱毛斑が改善することもあることから、毛包自体にも作用し毛周期の変調を是正する作用がある可能性がある。密封療法は過度に行うと毛包炎以外に皮膚萎縮を生じさせる可能性もあり注意が必要である。日本皮膚科学会ガイドラインには「単発型から脱毛斑に融合傾向のない多発型の円形脱毛症に対しては、1日1～2回のstrong, very strong, strongest クラスのステロイド外用療法を行うよう勧める」と記載されている¹³⁾。

・点滴静注ステロイドパルス療法：原則的に入院が必要な治療法であり広く一般に行われる治療ではないが、近年、特に本邦において急速進行型で広汎な脱毛症に用いられている。点滴静注ステロイドパルス療法は日本皮膚科学会ガイドラインでは「発症後6カ月以内で急速進行中のS2（罹患面積が25～49%）以上で全頭まで至っていない症例に行ってもよい」と記載されている¹³⁾。その作用機序は完全に明らかにされていないが、他の疾患におけるステロイドパルス療法の作用機序や発症から治療までの期間が短いほど有効性が高いという臨床的観察から自己免疫応答に関わる細胞障害性リンパ球を直接抑制することがその主たる作用機序であると考えられる^{21) 22)}。

円形脱毛症における自己免疫応答と毛周期の関係を考慮すると、本治療は炎症反応により成長期毛包が破壊されている時期、あるいは軽度炎症が

残存する退行期の毛包が残る時期に有効であると考えられる（図7）²⁾。長期罹患している症例は良い適応にはならない。「短期的には有効であるが、再発例が多く、長期的な予後の改善や再発例への有効性のエビデンスはない」との注釈がついていることも知っておきべきである¹³⁾。

また、本治療では、その有効性の評価の際にも毛周期を考慮する必要がある。急速進行性であり全頭の成長期の毛包を傷害するほどの激しい炎症反応がおきたとすれば、毛包の回復は「成長期障害→退行期→休止期→成長期」の過程を経て回復するはずである。正常毛周期を考えると、これには2～3ヶ月の期間が必要となる²⁾。つまり、本当にパルス療法が必要となるような重症円形脱毛症では、その効果が確認できるまでには2～3ヶ月は必要であるということになる。当然ではあるが、患者は治療を受けるとすぐに効果を期待するため、このポイントを十分に説明しておく必要がある^{2) 22)}。

他のステロイドの全身投与の方法として、内服や筋注がある。前述ガイドラインではステロイド内服は副作用を回避するために限られた時期（総投与期間3ヶ月以内）に終了することが推奨されている¹³⁾。筋注の長期継続も同様の副作用が生じる可能性が否定できない。実際、筆者は他施設にて長期にわたるステロイド筋注治療を受けたためにステロイド骨粗鬆症が問題となった症例などを

図6 ステロイド外用療法の適応時期

病期・罹患面積を問わず有用な治療と考えられる（緑色）。

図7 点滴静注ステロイドパルス療法の適応時期

急性期に行うと有効性が高まる可能性が高いとされる（緑色）。

経験している。患者の精神的負担、社会生活に与える影響などを考慮した場合に、ステロイドの全身投与を選択せざるを得ない場面もあろう。その際には、患者に生じうる随伴事象を説明し、同意を得た上で長期的な副作用対策を十分に講じて行うべきである²⁾。特に、骨粗鬆症の進行、眼圧の上昇などは通常のクリニックでは十分なフォローアップができず見落とされがちであり、気づくと進行し、回復困難になる可能性もあるため注意が必要である。

・その他の治療法：前述ガイドライン¹³⁾には抗ヒスタミン薬、セファランチン、グリチルリチン・グリシン・メチオニン配合錠、カルプロニウム塩化物、ミノキシジル外用など様々な治療法が記載されているが、薬理作用を考えるに本稿のテーマである毛周期の変調と直接関係すると考えられるものはほぼミノキシジルのみである。また、個々の治療法のエビデンスレベルは十分とは言えない。

円形脱毛症の病態を考えた場合、ミノキシジルには直接的な自己免疫応答抑制効果は期待できない。しかし、その発毛促進効果から慢性期、特に炎症反応が軽度となり、休止期の遷延が主たる病態となった際に補助的に使用することの意義は否定できない¹³⁾。

液体窒素などを用いた冷却療法、エキシマライトをはじめとする紫外線療法なども円形脱毛症に有効性を示すことが知られている²⁾。紫外線療法には免疫抑制効果があることが知られているが、円形脱毛症急性期の激しい毛包傷害性の炎症を十分抑制するとまでは考えにくい。冷却療法には理論的には免疫抑制効果は期待できない。両療法とも落屑、痂皮形成などの後に発毛が促進される場合があることを考えると、その効果には前述の創傷治癒による成長期の誘導といった側面がありうるのではないと思われる²⁾。両治療法とも保険適応外のものではあるが、おそらく休止期またはexogenが遷延する慢性期に用いるべきものであろう。

おわりに

従来、円形脱毛症の病態に関する臨床的、基礎

的研究は、毛包を標的とする自己免疫応答に焦点をあてて行われてきており、毛周期の変調という観点から理論立てて治療法の選択が語られる機会は決して多くなかったといえる。しかし、これまで述べてきたように、それぞれの治療法には想定される作用機序があり、その治療効果を最大限引き出すためには毛周期の変調というコンセプトを理解し治療方針に反映させることが不可欠である。

おわりとして筆者の考える毛周期の変調を含めた円形脱毛症治療の考え方を図8にまとめた。繰り返し述べるが、これはあくまでもエキスパートオピニオンである。また、実際の症例では、病態はより複雑であり、治療法の選択には患者本人の希望、コスト、通院の頻度など治療選択の際に考慮すべき多くのファクターがあり、それを単純に方程式化できるとは思えない。その一方で、病態と作用機序がそぐわない場合には治療効果を期待しにくいのも事実であろう。本稿が先生方の日常診療の一助となれば幸いである。

図8 円形脱毛症治療の考え方のまとめ

代表的治療法とその適応時期を毛周期をもとに記す。作用機序を考慮し病態に応じた治療法を選択することで有効性を向上できる可能性がある。

文 献

- 1) Strazzulla LC et al: Alopecia areata: Disease characteristics, clinical evaluation, and new perspectives on pathogenesis. J Am Acad Dermatol 2018; 78: 1-12.
- 2) 大山 学：病態理解に基づく円形脱毛症診療。

- 皮膚臨床 2018; 60: 1865-1877.
- 3) Ito T, Tokura Y: The role of cytokines and chemokines in the T-cell-mediated autoimmune process in alopecia areata. *Exp Dermatol* 2014; 23: 787-791.
 - 4) 伊藤泰介: 免疫からみた円形脱毛症の病態. *J Environ Dermatol Cutan Allergol* 2016; 10: 97-105.
 - 5) Ito T et al: Maintenance of hair follicle immune privilege is linked to prevention of NK cell attack. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 1196-1206.
 - 6) Petukhova L et al: Genome-wide association study in alopecia areata implicates both innate and adaptive immunity. *Nature* 2010; 466: 113-117.
 - 7) Trueb RM, Dias M: Alopecia Areata: a Comprehensive Review of Pathogenesis and Management. *Clin Rev Allergy Immunol* 2018; 54: 68-87.
 - 8) Jabbari A et al: An open-label pilot study to evaluate the efficacy of tofacitinib in moderate to severe patch-type alopecia areata, totalis, and universalis. *J Invest Dermatol* 2018; 032.
 - 9) 大山 学: 脱毛症の病態理解のための基礎知識. *日皮会誌* 2012; 122: 3420-3422.
 - 10) Higgins CA, Westgate GE, Jahoda CA: Modulation in proteolytic activity is identified as a hallmark of exogen by transcriptional profiling of hair follicles. *J Invest Dermatol* 2011; 131: 2349-2357.
 - 11) Inui S et al: Clinical significance of dermoscopy in alopecia areata: analysis of 300 cases. *Int J Dermatol* 2008; 47: 688-693.
 - 12) Fukuyama M et al: Chronological clinicopathological characterization of rapidly progressive alopecia areata resistant to multiple i.v. corticosteroid pulse therapies: An implication for improving the efficacy. *J Dermatol* 2018; 45: 1071-1079.
 - 13) 日本皮膚科学会円形脱毛症ガイドライン作成委員会: 日本皮膚科学会円形脱毛症診療ガイドライン2017年版. *日皮会誌* 2017; 127: 2741-2762.
 - 14) Fuentes-Duculan J et al: Biomarkers of alopecia areata disease activity and response to corticosteroid treatment. *Exp Dermatol* 2016; 25: 282-286.
 - 15) Chu TW et al: Benefit of different concentrations of intralesional triamcinolone acetonide in alopecia areata: An intrasubject pilot study. *J Am Acad Dermatol* 2015; 73: 338-340.
 - 16) Gupta P et al: A chronic contact eczema impedes migration of antigen-presenting cells in alopecia areata. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 1559-1573.
 - 17) Wasylyszyn T, Kozlowski W, Zabielski SL: Changes in distribution pattern of CD8 lymphocytes in the scalp in alopecia areata during treatment with diphencyprone. *Arch Dermatol Res* 2007; 299: 231-237.
 - 18) Ito M et al: Stem cells in the hair follicle bulge contribute to wound repair but not to homeostasis of the epidermis. *Nat Med* 2005; 11: 1351-1354.
 - 19) Messenger AG et al: British Association of Dermatologists' guidelines for the management of alopecia areata 2012. *Br J Dermatol* 2012; 166: 916-926.
 - 20) Tosti A et al: Clobetasol propionate 0.05% under occlusion in the treatment of alopecia totalis/universalis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 96-98.
 - 21) Sato M, Amagai M, Ohshima M: Detailed clinicopathological characterization of progressive alopecia areata patients treated with i. v. corticosteroid pulse therapy toward optimization of inclusion criteria. *J Dermatol* 2014; 41: 957-963.
 - 22) 佐藤洋平, 学 大: おとなの急速進行型円形脱毛症に対するステロイドパルス療法の実際.

MB Derma 2017; 252: 37-43.

Strategy for the treatment of alopecia areata considering the balance between ongoing autoimmunity and secondary changes in hair cycle

Manabu Ohyama

Department of dermatology, Kyorin University Hospital

Alopecia areata (AA) is an autoimmune disease characterized clinically by round to oval well-demarcated hair loss patches and pathologically by dense lymphocytic infiltration surrounding the bulbar portion of anagen hair follicles. However, these typical manifestations can be predominantly observed in the acute phase of the disease. In chronic phase, hair follicles shift from anagen to telogen phase in response to autoimmune reaction and little inflammation can be observed. In the acute phase, hair loss is mainly caused by the destruction of the bulbar portion of the anagen hair follicles, while, in the chronic phase, club hairs are predominantly shed due to dynamic transition of most affected hair follicles from anagen to telogen phase. As the pathophysiology of AA is distinct between acute and chronic phase, treatment planning needs to be optimized considering the condition of individual cases. Those with ongoing autoimmune-mediated hair loss can benefit from direct immunosuppression by means of corticosteroid (local injection, topical application or, for rapidly progressive cases, intravenous pulse therapy), while, for chronic phase patients, alternative approaches represented by the contact immunotherapy would be more favorable. Therapeutic outcomes can be further improved with careful evaluation and elucidation of major pathophysiology causing hair loss in each patient and the selection of optimal treatments with mode-of-action which would be ideal for respective conditions.