

# 日本皮膚科学会円形脱毛症診療ガイドライン 2017 年版

日本皮膚科学会円形脱毛症ガイドライン作成委員会

坪井良治<sup>1)</sup> 板見 智<sup>2)</sup> 眞鍋 求<sup>3)</sup> 天羽康之<sup>4)</sup> 伊藤泰介<sup>5)</sup> 乾 重樹<sup>6)</sup>  
植木理恵<sup>7)</sup> 内山真樹<sup>8)</sup> 大山 学<sup>9)</sup> 幸野 健<sup>10)</sup> 齊藤典充<sup>11)</sup> 下村 裕<sup>12)</sup>  
中村元信<sup>13)</sup> 成澤 寛<sup>14)</sup> 原田和俊<sup>15)</sup>

## ガイドラインの概要

### 1. 背景と目的

円形脱毛症 (alopecia areata: 以下 AA) は後天性に類円形の脱毛斑を生じる疾患で、重症例では増悪・軽快を繰り返しながら脱毛斑が拡大することが多い。医療機関の皮膚科を受診する脱毛疾患の中では最も頻度が高く、治療に難渋する。毛包と爪甲以外の臓器は侵さないが、外見上の印象を大きく左右するので患者自身の悩みは深く、生活の質 (QOL) にも大きく影響する。

AA の治療は対症療法である。疾患の性質上ランダム化比較試験を実施しにくく、軽快・増悪を繰り返すために治療効果も判定しにくいことからエビデンスのある治療法は少ない。また、本邦の保険診療で認可されている薬剤は、日常診療において必ずしも治療効果を実感できないなどの問題点もある。さらに、インターネットが発達した現代にあってはエビデンスに乏しい情報が氾濫している状況がある。

そこで2010年に、円形脱毛症診療ガイドライン作成委員会が科学的根拠に基づいた信頼性の高い情報を選

び出し、治療効果を検証し、臨床皮膚科医を対象に診療ガイドラインを作成した。このたび、ガイドラインの作成から7年を経過し、その間の新しい情報を加味し、また海外のガイドラインの修正なども反映させてガイドラインの改訂を行った。

### 2. 診療ガイドラインの作成手順

「日本皮膚科学会円形脱毛症診療ガイドライン2010」の作成は、日本皮膚科学会と毛髪科学研究会 (Society for Hair Science Research: SHSR) の共同事業として発足し、2010年に日本皮膚科学会から発表された。今回の改訂も前回と同じく毛髪疾患の診療に詳しい SHSR 会員がコアメンバーとなり、日本皮膚科学会から作成委員会の委員構成について承認を受けて改訂に着手した。この改訂作業は日本皮膚科学会の事業である。会合では、初版で選定された clinical question (CQ) の取捨選択、追加についてまず議論し、役割分担を決定した。各委員は担当分野のエビデンスを初版以降も含めて収集し、構造化抄録を作成し、推奨度・推奨文を執筆した。複数回の会合で意見の集約を図り、作成委員会として統一見解をまとめた。最終的に日本皮膚科学会代議員による外部評価 (パブリックコメント) を受けた。

### 3. エビデンスの収集

使用したデータベースは Medline, PubMed, SCIRUSSCOPUS, 医薬中央雑誌 Web, Cochrance database systemic review と個々の委員が集積した論文である。データベースは2016年12月までに検索可能であった文献を収集した。採択基準はランダム化比較試験 (Randomized controlled trial: RCT) のシステマティック・レビュー、個々の RCT の論文を優先した。これらの高い水準の根拠が収集できない場合には、非ランダム化比較試験や症例集積研究も参考にした。基礎的研究や動物実験の文献は採用しなかった。

- 1) 東京医科大学皮膚科学分野 (委員長)
- 2) 大阪大学大学院医学系研究科皮膚・毛髪再生医学寄附講座 (副委員長)
- 3) 秋田大学大学院医学系研究科皮膚科学形成外科学講座 (副委員長)
- 4) 北里大学医学部皮膚科学講座
- 5) 浜松医科大学皮膚科学講座
- 6) 心齋橋いぬい皮フ科
- 7) 順天堂東京江東高齢者医療センター皮膚科
- 8) 東京医科大学皮膚科学分野
- 9) 杏林大学医学部皮膚科学教室
- 10) 日本医科大学千葉北総病院皮膚科
- 11) 横浜労災病院皮膚科
- 12) 山口大学医学部皮膚科学講座
- 13) 産業医科大学皮膚科学教室
- 14) 佐賀大学医学部皮膚科学教室
- 15) 東京医科大学皮膚科学分野 (事務局長)

## 4. エビデンスのレベルと推奨度の決定基準

日本皮膚科学会編「皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン第2版」で採用されたエビデンスレベル分類と推奨度の分類基準に準拠した。

### 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
- III 非ランダム化比較試験
- IV 分析疫学的研究（コホート研究や症例対照研究）
- V 記述研究（症例報告や症例集積研究）
- VI 専門委員会や専門家個人の意見

### B. 推奨度の分類

- A. 行うよう強く勧める  
(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. 行ってもよい  
(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のエビデンスがある)
  - C2. 行わないほうがよい  
(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. 行うべきではない  
(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)

ただし、本文中の推奨度が必ずしも上記の判断基準に一致しないものがある。その理由は、この分野では国際的にもエビデンスが不足している状況、日本の歴史的背景や特殊事情、さらに診療ガイドラインの実用性も考慮して、委員会のコンセンサスに基づき推奨度を決定した項目があるからである。

## 5. 資金提供者、利益相反

この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の研究費を用いた。なお、委員が特定薬剤や治療法の開発、発表に関与した場合には、当該治療の推奨度判定には直接関与しないこととした。これ以外に各委員はガイドライン作成にあたって、明らかにすべき利益相反はなかった。

## 6. 公開方法

このガイドラインは、日本皮膚科学会ホームページ上に公開するとともに日本皮膚科学会雑誌に発表する予定である。

## 7. ガイドラインの改訂

このガイドラインは第2版であるが、今後とも定期的に改訂していく予定である。

## 8. 免責事項

この診療ガイドラインは臨床皮膚科医の視点に立って、現段階における医療水準を客観的事実から記載したものである。診療ガイドラインは個々の症例に応じて柔軟に使うものであって、医師の裁量権を規制し治療方針を限定するものではない。そのため、この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、本来の目的から大きく逸脱するものであって、ガイドライン作成委員会としては容認できない。

この診療ガイドラインでは、保険診療上認められていない治療法や治療薬であっても、すでに本邦や海外において医学的根拠のある場合には取り上げ、推奨度も書き加えた。保険適応外使用についても記載した部分もある。ガイドラインとは医学的根拠に基づく記載であり、保険診療の手引き書ではないからである。しかし、保険適応外治療や未承認薬の使用にあたっては、各医療機関の承認や、患者あるいは家族のインフォームド・コンセントが前提となる。

## 円形脱毛症の病態と診断、治療

### 1. AA の概念と診断

AAは主として類円形の脱毛斑を生ずる後天性脱毛症である。脱毛症状は頭部のみならず毛髪が存在するあらゆる部位に発生し、汎発型は頭部に加えて体毛全ての毛が脱毛する。頭部では、脱毛斑の数や範囲から単発型、多発型、全頭型、蛇行型に分類される。一般に自覚症状はないが、脱毛前や活動期に軽い瘙痒や違和感、浮腫性の淡い紅斑をみることもある。萎縮や癬痕は残さないが、慢性期に病巣部がわずかに陥凹する事がある。脱毛症状の経過は様々であり、多発型の場合には脱毛斑の融合や拡大・縮小、再発を繰り返し慢性に経過する。ダーモスコピー観察では、活動期には感嘆符毛、漸減毛、黒点を認める。慢性期では黄色点

が中心である。急速に進行している場合には脱毛斑がない部位でも牽引試験 (pull test) が陽性になる。爪にも変化をみることがあり、最も多いのは爪甲の小さな点状陥凹で、発症時や再燃時期に一致して横一列線状に並ぶこともある<sup>1)2)</sup>。円形脱毛症の診断にあたっては、脱毛症状の経過や治療歴、家族歴、既往歴、合併症などを注意深く問診することが重要である。

AA の発症頻度について、米国ミネソタ州オームステッド郡での年齢と性別を合わせた調査では 1 万人あたり 20.2 人 (0.2%) であり、平均年齢は 33 歳、男女差はなかった<sup>3)</sup>。また皮膚科外来を訪れる患者の 0.7 から 3.8% を AA が占めるとされる<sup>2)</sup>。

## 文献

- 1) Gilhar A, Etzioni A, Paus R: Alopecia areata, *N Engl J Med*, 2012; 366: 1515-1525.
- 2) Alkhalifah A, Alsantali A, Wang E, McElwee KJ, Shapiro J: Alopecia areata update: part I. Clinical picture, histopathology, and pathogenesis, *J Am Acad Dermatol*, 2010; 62: 177-188.
- 3) Safavi KH, Muller SA, Suman VJ, Moshell AN, Melton LJ 3rd: Incidence of alopecia areata in Olmsted County, Minnesota, 1975 through 1989, *Mayo Clin Proc*, 1995; 70: 628-633.

## 2. AA の分類・重症度

AA の臨床的分類は脱毛斑の数、範囲、形態などにより

### 1) 通常型 AA

単発型：脱毛斑が単発のもの

多発型：複数の脱毛斑を認めるもの

### 2) 全頭型 AA：脱毛巣が全頭部に拡大したもの

### 3) 汎発型 AA：脱毛が全身に拡大するもの

4) 蛇行型 AA (ophiasis)：頭髪の生え際が帯状に脱毛するもの

に分類する<sup>4)</sup>。また、重症度を表す指標として、米国の AA 評価ガイドライン<sup>4)</sup>では頭部全体の面積に占める脱毛巣面積の割合 (S) と、頭部以外の脱毛の程度 (B) により、重症度を決定している。そこでは、

S0：脱毛がみられない

S1：脱毛巣が頭部全体の 25% 未満

S2：脱毛巣が 25～49%

S3：脱毛巣が 50～74%

S4：脱毛巣が 75～99%

S5：100% (全頭) 脱毛

B0：頭部以外の脱毛なし

B1：頭部以外に部分的な脱毛がみられる

B2：全身全ての脱毛

と規定されており、AA は一般的に脱毛巣の範囲が広い程 (S および B の数字が大きいほど) 重症で難治である。今回のガイドラインは重症度と疾患の活動性に基つき B に関係なく S2 以上を重症症例と考え、推奨治療法を決定した。

## 3. 急性期、固定期の概念

AA の急性期の概念としては、脱毛症状を自覚してから急速に病変部の拡大が進む時期のことであり、牽引試験 (pull test) が陽性で、ダーモスコピー観察では感嘆符毛、漸減毛、黒点が多数見られる状況である。期間としては脱毛症状を自覚してからおおよそ半年である。

症状固定期は脱毛症状がおおよそ半年を超えた状況である。症状固定期でも毛包周囲の炎症細胞浸潤の度合いによって様々な状況がある。成長期毛の毛包周囲に炎症細胞浸潤が持続した dystrophic anagen という状態が続き、ダーモスコピーでも感嘆符毛、漸減毛、黒点が観察される病勢の強い状態が続く場合と、毛包周囲の炎症細胞浸潤がかなり軽度となり、休止期に類似した状態で、ダーモスコピーでは黄色点を中心となる場合がある。それぞれにおいて治療反応性は異なる。

## 文献

- 4) Olsen E, Hordinsky M, McDonald-Hull S, et al: Alopecia areata investigational assesment guidelines, *J Am Acad Dermatol*, 1999; 40: 242-246.

## 4. AA の病因・病態

毛包組織に対する自己免疫疾患と考えられている<sup>5)~7)</sup>。HLA 遺伝子タイプのアリル、免疫に関わる分子の遺伝子多型を背景にして、疲労や感染症など肉体的、精神的ストレスが引き金となるとされるが、実際には明らかな誘因がないことも多い<sup>8)9)</sup>。病理学的には毛包周囲にリンパ球を主体とした密な浸潤が観察される。脱毛病変部ではインターフェロン  $\gamma$  やインターロイキン 15 産生が亢進しており、CD8 陽性 NKG2D 陽性の細胞傷害性 T 細胞が活性化し、毛包由来の自己抗原をターゲットにした自己免疫反応が誘発されると想定される<sup>10)</sup>。自己免疫疾患の合併が多いこと、免疫修飾作用のある治療法に効果をもつことも自己免疫病因説を支持している。



## 文献

- 5) Gilhar A, Ullmann Y, Berkutzi T, Assy B, Kalish RS: Autoimmune hair loss (alopecia areata) transferred by T lymphocytes to human scalp explants on SCID mice, *J Clin Invest*, 1998; 101: 62-67.
- 6) Gilhar A, Landau M, Assy B, Shalaginov R, Serafimovich S, Kalish RS: Melanocyte-associated T cell epitopes can function as autoantigens for transfer of alopecia areata to human scalp explants on Prkdc (scid) mice, *J Invest Dermatol*, 2001; 117: 1357-1362.
- 7) Ito T: Hair follicle is a target of stress hormone and autoimmune reactions, *J Dermatol Sci*, 2010; 60: 67-73.
- 8) Betz RC, Petukhova L, Ripke S, et al: Genome-wide meta-analysis in alopecia areata resolves HLA associations and reveals two new susceptibility loci, *Nat Commun*, 2015; 6: 5966.
- 9) Petukhova L, Duvic M, Hordinsky M, et al: Genome-wide association study in alopecia areata implicates both innate and adaptive immunity, *Nature*, 2010; 466: 113-117.
- 10) Xing L, Dai Z, Jabbari A, et al: Alopecia areata is driven by cytotoxic T lymphocytes and is reversed by JAK inhibition, *Nat Med*, 2014; 20: 1043-1049.

## 5. AA の遺伝

本症は人種を問わず認められ、男女差はなく全年齢層に出現する。最新の大規模疫学調査（中国）では、AA 患者の 8.4% に家族内発症があり、患者との関係（親等）が近いほど発症率が高く<sup>11)</sup>、欧米の調査でも 1 親等内での AA 発症は一般に比べて 10 倍である<sup>12)</sup>。また、一卵性双生児での AA 一致率は 55% と高率である<sup>13)</sup>。またアトピー性疾患との合併率も高く、フィラグリン遺伝子異常を持つアトピー性皮膚炎患者では重篤な AA を合併する傾向がある<sup>14)</sup>。多発家系や大規模患者集団についての相関解析で HLA-DQB1\*03, HLA class 1 分子, MICA, MIF などが候補遺伝子としてあげられ、アメリカとイスラエルでの多発家系集団での連鎖解析ではクロモソーム 6 (ch6), ch10, ch16, ch18 に連鎖がみられている<sup>15)</sup>。近年のゲノム相関解析により *CTLA4*, *IL-2/IL-21*, *CD25*, *Eos*, *PRDX5*, *ULBP6*, *ULBP3*, *ACOXL*, *BCL2L11*, *GARP (LRRC32)* 遺伝子領域が疾患感受性と強く関連することが報告されている<sup>16)17)</sup>。現時点では円形脱毛症は多因子遺伝性疾患と考えられている。

## 文献

- 11) Yang S, Yang J, Liu JB, et al: The genetic epidemiology of alopecia areata in China, *Br J Dermatol*, 2004; 151:

16-23.

- 12) van der Steen P, Traupe H, Happle R, Boezeman J, Sträter R, Hamm H: The genetic risk for alopecia areata in first degree relatives of severely affected patients: an estimate, *Acta Derm Venereol*, 1992; 72: 373-375.
- 13) Jackow C, Puffer N, Hordinsky M, Nelson J, Tarrand J, Duvic M: Alopecia areata and cytomegalovirus infection in twins: genes versus environment?, *J Am Acad Dermatol*, 1998; 38: 418-425.
- 14) Betz RC, Pforr J, Flaquer A, et al: Loss-of-function mutations in the filaggrin gene and alopecia areata: strong risk factor for a severe course of disease in patients comorbid for atopic disease, *J Invest Dermatol*, 2007; 127: 2539-2543.
- 15) Martinez-Mir A, Zlotogorski A, Gordon D, et al: Genome-wide scan for linkage reveals evidence of several susceptibility loci for alopecia areata, *Am J Hum Genet*, 2007; 80: 316-328.
- 16) Petukhova L, Mo J, Gilliam TC, et al: Genome-wide association study in alopecia areata implicates both innate and adaptive immunity, *Nature*, 2010; 466: 113-117.
- 17) Betz RC, Petukhova L, Ripke S, et al: Genome-wide meta-analysis in alopecia areata resolves HLA associations and reveals two new susceptibility loci, *Nat Commun*, 2015; 6: 5966.

## 6. AA の合併症

AA には橋本病に代表される甲状腺疾患、尋常性白斑、SLE、関節リウマチ、I 型糖尿病、あるいは重症筋無力症などの自己免疫性疾患が合併することが知られている<sup>18)19)</sup>。特に甲状腺疾患は 8%、尋常性白斑は 4% の合併率を有するとの報告がある<sup>20)</sup>。これらの合併症の有無を確認するために血液検査などを行ってもよい。また本症患者には高頻度にアトピー性皮膚炎などのアトピー性疾患を合併することから、本症の発症、治療効果、予後にアトピー素因が関与する可能性がある<sup>21)</sup>。そのほか、ダウン症患者では AA 合併率が高いとの報告がある<sup>22)</sup>。

## 文献

- 18) Friedmann PS: Alopecia areata and autoimmunity, *Br J Dermatol*, 1981; 105: 153-157.
- 19) Huang KP, Mullangi S, Guo Y, Qureshi AA: Autoimmune, atopic, and mental health comorbid conditions associated with alopecia areata in the United States, *JAMA Dermatol*, 2013; 149: 789-794.
- 20) Muller SA, Winkelmann RK: Alopecia areata, an evaluation of 736 patients, *Arch Dermatol*, 1963; 88: 290-297.
- 21) 勝岡憲生: アトピー性疾患と円形脱毛症—アトピー性円形脱毛症—, *Derma*, 1999; 23: 9-12.
- 22) Ramot Y, Molho-Pessach V, Tenenbaum A, Zlotogorski

A: Alopecia areata and down syndrome: a true association or a coincidence, *Int J Trichology*, 2013; 5: 227-228.

## 7. AA とアトピー素因

AA 患者 47 例中 29 例がアトピー性疾患（気管支喘息，アトピー性皮膚炎，軽度のアレルギー性鼻炎）のいずれかを合併し<sup>23)</sup>，AA 患者 800 例中 187 例（23%）がアトピー性皮膚炎を合併していたとの報告がある<sup>24)</sup>。本邦でも患者 200 例のうち，患者本人や家族にアトピー素因があるものが 108 例（54%），患者本人にアトピー素因があるものが 82 例（41%），アトピー性皮膚炎の合併は 46 例（23%）にみられた<sup>25)</sup>。アトピー素因と分類・重症化の検討では，小児群では 34.6% に合併し，病型ごとの合併率は単発型（4/30：13%），多発型（25/76：33%），全頭型（11/25：44%），汎発型（12/24：50%），蛇行型（ophiasis）では（4/7：57%）であった<sup>26)</sup>。本人ないし 1 親等家族にアトピー性疾患を有し，本人の IgE 高値の症例を atopic type と定義し検討したところ，患者 209 名の 34% が atopic type で，重症例の 41%，軽症例の 26% を占めた<sup>27)</sup>。100 症例の検討でも，アトピー素因合併群 22 例中 15 例（70%）で脱毛が重症化した，非合併群 78 例中での重症化は 42 例（52%）であった<sup>28)</sup>。1946 年から 2014 年までの論文検索による Mohan らによるメタ解析でも，全頭型，汎発型 AA は多発型と比較して有意にアトピー性皮膚炎との合併率が高いと報告している<sup>29)</sup>。いずれの報告も，重症群ほどアトピー素因の合併率が高く，アトピー素因を持つ患者には注意を要することを示している。病理組織学的にもアトピー素因ありの群では，毛包周囲へのリンパ球浸潤が多く，好酸球，肥満細胞も浸潤していた。浸潤リンパ球では CD4 陽性 T リンパ球が 60~80%，CD8 陽性 T リンパ球が 20~40% を占め，さらに HLA-DR 陽性細胞や IFN- $\gamma$  陽性細胞を多数認めた<sup>25)</sup>。AA 発症にアトピー素因が関与することは，合併率の高さ，臨床像，病理像，重症度，経過等に違いがみられることより強く疑われる。しかし，AA 発症にどのように関わっているのかについての検討はまだ充分になされていない。

## 文献

- 23) Katagiri K, Arakawa S, Hatano Y: *In vivo* levels of IL-4, IL-10, TGF- $\beta$  and IFN- $\gamma$  mRNA of the peripheral blood mononuclear cells in patients with alopecia areata in comparison to those in patients with atopic dermatitis, *Arch Dermatol Res*, 2007; 298: 397-401.

- 24) Shellow WV, Edwards JE, Koo JY: Profile of alopecia areata: a questionnaire analysis of patient and family, *Int J Dermatol*, 1992; 31: 186-189.
- 25) 勝岡憲生：アトピー性疾患と円形脱毛症—アトピー性円形脱毛症—, *Derma*, 1999; 23: 9-12.
- 26) 森下美知子, 佐藤良夫永, 永井 透, 勝海 薫, 横山博之, 山崎龍彦：新潟大学における最近 6 年間の円形脱毛症の統計的観察, *臨床皮膚科*, 1987; 41: 583-587.
- 27) De Waard-van der Spek FB, Oranje AP, De Raeymaecker DM, Peereboom-Wynia JD: Juvenile versus maturity-onset alopecia areata—a comparative retrospective clinical study, *Clin and Exp Dermatol*, 1989; 14: 429-433.
- 28) De Weert J, Temmerman L, Kint A: Alopecia areata: a clinical study, *Dermatologica*, 1984; 168: 224-229.
- 29) Mohan GC, Silverberg JI: Association of vitiligo and alopecia areata with atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis, *JAMA Dermatol*, 2015; 151: 522-528.

## 8. AA 発症と精神的ストレス

AA 発症に精神的ストレスが関与するかについて以前より議論がある。一般診療において，AA 患者自身の脱毛症状が精神的ストレスで起きたのではないかと相談を受ける場面も多い。強い精神的ストレス後に脱毛症状を生じた症例を経験する機会がある一方で，全くその関与を自覚しない患者もかなり多い。

AA 患者 31 名の精神科的面接調査で，74% の患者が一生の中で一度以上は何らかの精神疾患の診断を受けているが，抑うつ状態と脱毛の病型には関連性を認めなかった<sup>30)</sup>。また，1999 年 8 月と 11 月にトルコ北西部で発生した大地震の発生前後における AA の発生率，性別，年齢，重症度，蛇行型 AA の発生の有無についても有意差はなく，自然災害のようなストレス環境が AA 発症の単一因子ではないとした報告がある<sup>31)</sup>。臨床的観察から精神的ストレスの関与が明らかな症例群の抽出が困難であり，今もって AA 発症と精神的ストレスとの直接の関連性についての科学的根拠は乏しい。一方で脱毛症状と精神的な負担の関連性についての報告はあるが<sup>32)</sup>，安易に AA とストレスの関与を唱えるべきではない。ストレスホルモンである CRH を含む視床下部—下垂体—副腎皮質経路（HPA 経路）と毛組織との関係についての研究が行われており<sup>33)</sup>，今後の科学的根拠のある報告に期待したい。

## 文献

- 30) Colón EA, Popkin MK, Callies AL, Dessert NJ, Hordinsky MK: Lifetime prevalence of psychiatric disorders in patients with alopecia areata, *Compr Psychiatry*, 1991;

- 32: 245-251.
- 31) Kavak A, Yesildal N, Parlak AH: Effect of two consecutive earthquakes on outbreaks of alopecia areata, *J Dermatol*, 2002; 29: 414-418.
- 32) Ghanizadeh A, Ayoobzadehshirazi A: A review of psychiatric disorders comorbidities in patients with alopecia areata, *Int J Trichology*, 2014; 6: 2-4.
- 33) Ito N, Sugawara K, Bodó E, et al: Corticotropin-releasing hormone stimulates the in situ generation of mast cells from precursors in the human hair follicle mesenchyme, *J Invest Dermatol*, 2010; 130: 995-1004.

## 9. 予後について

アトピー性疾患や内分泌疾患の既往のない、個々の脱毛巣の最長持続時間が1年以内である少数の脱毛斑の場合、80%程度の患者において1年以内に毛髪が回復することが本邦で報告されている<sup>34)</sup>。しかしながら再発する例も多い。また欧米の複数の施設の報告からは、34%~50%の患者は1年以内に毛髪が回復するが、14%~25%は全頭型や汎発型へ移行し、その場合には回復率は10%以下と考えられている<sup>35)</sup>。17年間にわたり経過を観察した報告によると、成人では脱毛面積が25%未満の場合68%が、50%未満の場合には32%が回復するが、より広範囲の脱毛面積の場合は回復率はわずか8%であった<sup>36)</sup>。15歳以下で発症した場合や蛇行型の回復率も低い<sup>35),37)</sup>。一方、アトピー性皮膚炎合併例の予後については相反する報告があり結論付けられていない<sup>37),38)</sup>。また近年、急速に進行するが回復が早く短期的には予後良好な病型が提唱されており、ダーモスコピー等による軟毛の回復所見が重要とされている<sup>39),40)</sup>。

以上より、単発型あるいは少数の脱毛斑（数個程度）の症例の場合、発症後1年以内は経過を観察するだけでもよい。また経過の長い全頭型や汎発型の場合、治療を断念しかつら等を使用するよう勧めるという選択も妥当な対応といえる。

## 文献

- 34) Ikeda T: A new classification of alopecia areata, *Dermatologica*, 1965; 131: 421-445.
- 35) Messenger AG, McKillop J, Farrant P, et al: British Association of Dermatologists' guidelines for the management of alopecia areata 2012, *Br J Dermatol*, 2012; 166: 916-926.
- 36) Tosti A, Bellavista S, Iorizzo M: Alopecia areata: a long term follow-up study of 191 patients, *J Am Acad Dermatol*, 2006; 55: 438-441.
- 37) De Waard-van der Spek FB, Oranje AP, De

Raeymaecker DM, et al: Juvenile versus maturity-onset alopecia areata—a comparative retrospective clinical study, *Clin Exp Dermatol*, 1989; 14: 429-433.

- 38) Sharma VK, Dawn G, Kumar B: Profile of alopecia areata in Northern India, *Int J Dermatol*, 1996; 35: 22-27.
- 39) Sato-Kawamura M, Aiba S, Tagami H: Acute diffuse and total alopecia of the female scalp. A new subtype of diffuse alopecia areata that has a favorable prognosis, *Dermatology*, 2002; 205: 367-373.
- 40) Uchiyama M, Egusa C, Hobo A, Irisawa R, Yamazaki M, Tsuboi R: Multivariate analysis of prognostic factors in patients with rapidly progressive alopecia areata, *J Am Acad Dermatol*, 2012; 67: 1163-1173.

## 10. 治療

我が国におけるAAの治療について以下のCQで検証する。参考資料として海外で発表されたAAの治療手段やガイドラインを列挙する<sup>41),42)</sup>。

## 文献

- 41) Messenger AG, McKillop J, Farrant P, McDonagh AJ, Sladden M: British Association of Dermatologists' guidelines for the management of alopecia areata 2012, *Br J Dermatol*, 2012; 166: 916-926.
- 42) Olsen EA, Hordinsky MK, Price VH, et al: Alopecia areata investigational assessment guidelines—Part II. National Alopecia Areata Foundation, *J Am Acad Dermatol*, 2004; 51: 440-447.

### CQ1 ステロイド局所注射療法は有用か

**推奨度**：B

**推奨文**：S1以下の単発型および多発型の成人症例に行うよう勧める。

**解説**：ステロイド局所注射（局注）の発毛促進効果を評価するランダム化比較試験は実施されていない。6件の非ランダム化比較試験より、ステロイドを局注した部位は、プラセボと比較して発毛の評価指標が改善することを示唆する根拠が見いだされている<sup>43)~49)</sup>。本邦でもトリウムシノロンアセトニドの局注がAA単発型、多発型のいずれにも有効であるとの集積研究が報告されている<sup>50)~52)</sup>。

以上のように、ステロイド局注の発毛効果に関する根拠があり、S1以下成人症例に推奨する。しかし、いくつかの報告において有害事象として局注部位に萎縮や疼痛、血管拡張が報告されており、十分な注意が必要である。また脱毛が広範囲に及ぶ場合にはかなり多くの局注回数と注射総量を必要とするため、他の治療法も検討すべきである。小児例に関しては長期経過をみた症例が少なく有益性と危険度を比較することがで

表 1 CQ 一覧と推奨度

CQ No.	Clinical question	推奨度
CQ1	ステロイド局所注射療法は有用か	B*
CQ2	局所免疫療法は有用か	B
CQ3	ステロイド外用療法は有用か	B
CQ4	ステロイド内服療法は有用か	C1*
CQ5	静脈注射によるステロイドパルス療法は有用か	C1*
CQ6	抗ヒスタミン薬の内服療法は有用か	C1
CQ7	セファランチン内服療法は有用か	C1
CQ8	グリチルリチン、グリシン、メチオニン配合錠の内服療法は有用か	C1
CQ9	カルプロニウム塩化物の外用療法は有用か	C1
CQ10	ミノキシジル外用療法は有用か	C1
CQ11	冷却療法は有用か	C1
CQ12	紫外線療法は有用か	C1*
CQ13	直線偏光近赤外線照射療法は有用か	C1
	レーザー治療, PDT は有用か	C2
CQ14	シクロスポリン A 内服療法は有用か	C2
CQ15	分子標的薬の全身投与は有用か	C2
CQ16	漢方薬療法は有用か	C2
CQ17	抗うつ薬, 抗不安薬の内服は有用か	C2
CQ18	タクロリムス外用療法は有用か	C2
CQ19	プロスタグランジン製剤の外用療法は有用か	C2
CQ20	ビタミン D 外用療法は有用か	C2
CQ21	レチノイド外用療法は有用か	C2
CQ22	催眠療法は有用か	C2
CQ23	心理療法は有用か	C2
CQ24	星状神経節ブロック療法は有用か	C2
CQ25	Platelet rich plasma 療法は有用か	C2
CQ26	アロマセラピーは有用か	C2
CQ27	鍼灸治療は有用か	C2
CQ28	かつらの使用は有用か	B
CQ29	治療せずに経過観察のみ行うのは有用か	C1

A : 行うよう強く勧める B : 行うよう勧める  
C1 : 行ってもよい C2 : 行わないほうがよい  
D : 行うべきではない  
\* : 小児には原則行わない

きないこと、局所痛を伴うことから、基本的に行わないこととする。

以上の過去の報告の有効性とこれまでの本邦における治療実績から委員会決定として、ステロイド局注は S1 以下の限局した脱毛巣を有する成人症例に推奨する。

#### ステロイド局注療法の実際

ステロイド局注療法は病状が固定した S1 の単発型および多発型の成人例に第一選択として行う治療である。推奨度が高くかつ外来診療の場で安全に行える治療である。

トリアムシノロンアセトニド (ケナコルト A 水懸注皮内用<sup>®</sup>: 10 mg/ml) を生理食塩水ないし塩酸プロカイン、キシロカインで 2~10 mg/ml になるように調整。1 回の診療において総投与量 10 mg を限度とする。1 カ所につき 50  $\mu$ l を 5 mm 間隔で真皮下層レベルから

皮下脂肪レベルに局所注射をする。投与間隔は 4~6 週に 1 回が推奨される。また、局所注射部位はステロイドによる皮膚の委縮を防ぐため、局所注射後によく揉んでおくことが必要である。眉毛に局注する場合には頭部に使用する濃度より低くし、投与間隔が 4 週間よりも短くならないように注意する。必要に応じて眼科受診を勧める。

#### 文献

- Tan E, Tay YK, Goh C, et al: The pattern and profile of alopecia areata in Singapore a study of 219 Asians, *Int J of Dermatol*, 2002; 41: 748-753. (レベル V)
- Porter D, Burton JL: A comparison of intra-lesional triamcinolone hexacetonide and triamcinolone acetonide in alopecia areata, *Br J Dermatol*, 1971; 85: 272-273. (レベル III)
- Kubeyinje EP: Intralesional triamcinolone acetonide in alopecia areata amongst 62 Saudi Arabs, *East Afr Med J*,



- 1994; 71: 674-675.(レベル III)
- 46) Abell E, Munro DD: Intralesional treatment of alopecia areata with triamcinolone acetonide by jet injector, *Br J Dermatol*, 1973; 88: 55-59.(レベル III)
- 47) Kuldeep CM, Singhal H, Khare Ak, et al: Randomized comparison of topical betamethason valerate foam, intralesional triamcinolone acetonide and tacrolimus ointment in management of localized alopecia areata, *Int J Trichology*, 2011; 3: 20-24.(レベル III)
- 48) Ganjoo S, Thappa DM: Dermoscopic evaluation of therapeutic response to an intralesional corticosteroid in the treatment of alopecia areata, *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2013; 79: 408-417.(レベル III)
- 49) Chu TW, AlJasser M, Alharbi A, et al: Benefit of different concentrations of intralesional triamcinolone acetonide in alopecia areata: An intrasubject pilot study, *J Am Acad Dermatol*, 2015; 73: 338-340.(レベル III)
- 50) 井上勝平, 村上文雄: 筋注用ケナコルト-A 大量投与による慢性皮膚疾患の局注療法, *西日本皮膚*, 1970; 32 (別冊): 459-470.(レベル V)
- 51) 森 庸亮, 山西由二: ケナコルト A 注射液局注 (皮内注射) の皮膚科領域における経験, 診療と保険, 1966; 8: 889-892.(レベル V)
- 52) 森戸真吾, 河村幸郎, 清水正之: 円形脱毛症に対する Triamcinolone-Acetonide の使用経験, *皮膚科紀要*, 1968; 63: 375-380.(レベル V)

## CQ2 局所免疫療法は有用か

推奨度: B

推奨文: 年齢を問わず, S2 以上の多発型, 全頭型や汎発型の症例に第一選択肢として行うよう勧める。

解説: 局所免疫療法の発毛促進効果を評価するランダム化比較試験は実施されていない。7 編の症例集積研究と 2 編の症例対照研究より, SADBE ないし DPCP を塗布した部位は, 塗布しない部位と比較して脱毛範囲が縮小することを示唆する信頼性の高い根拠が見いだされている<sup>53)~64)</sup>。しかし, 甲状腺疾患を伴う症例や汎発型の症例では反応が乏しいとされる<sup>63)</sup>。また有害事象として, 接触皮膚炎症候群, 局所のリンパ節腫脹, 頭痛, 倦怠感, 蕁麻疹, 色素沈着, 色素脱失などを併発することがあるので注意が必要である<sup>62)~65)</sup>。とくにアトピー性皮膚炎の合併例ではその皮膚症状が悪化する可能性がある。治療開始にあたって, 副作用などについて事前に患者への十分な説明と書面による同意が必要である。なお, SADBE, DPCP に保険適応はない。SADBE と DPCP での治療効果に大きな違いはないが, SADBE のほうがより強い接触皮膚炎が誘導されることが多く, 前述した有害事象の発生について, 注意深い配慮が必要である。以上のように, 局所免疫療法の発毛効果に関して高い水準の根拠があり妥当な

治療法であると評価される。局所免疫療法は特に S2 以上の多発型, 全頭型, 汎発型の症例に, 年齢を問わず第一選択肢として行うよう勧める。

## 局所免疫療法

### 試薬の調製

SADBE (squaric acid dibutylester : 3, 4-dibutoxy-3-cyclobutene-1, 2-dione) (東亜化成工業, Sigma-Aldrich), DPCP (diphenylcyclopropenone) (Sigma-Aldrich), アセトン (和光純薬工業) はいずれも揮発性, 引火性がある。SADBE は加水分解するため湿度の高い環境を避けて保管する。一方, DPCP は遮光瓶にて保管する必要がある。SADBE, DPCP をアセトンで希釈し, 2, 1,  $1 \times 10^{-1}$ ,  $1 \times 10^{-2}$ ,  $1 \times 10^{-3}$ ,  $1 \times 10^{-4}$ ,  $1 \times 10^{-5}$ ,  $1 \times 10^{-6}$ % 溶液を作製し, 遮光瓶に入れ, 低温で保存しておく。試薬調整時, 試薬外用時には施行者も感作される可能性があるため, マスクと手袋を着用する。調整は医師や薬剤師など専門的知識を持った者が行うほうがよい。

### 局所免疫療法の実際

SADBE あるいは DPCP は医薬品ではなく試薬である。よって局所免疫療法の費用を保険請求できない。治療前に十分に効果と副作用について文書で患者に説明し, 書面で同意を得ることが望ましい。

手技としては, まず脱毛部に 1~2% SADBE あるいは DPCP を外用して感作させる。7~10 日に感作部位に紅斑や痒痒が出現する。感作が成立後, 脱毛部に低濃度の SADBE や DPCP を綿棒や筆で 1~2 週間に 1 度外用する。洗髪は外用の 10~12 時間後に行う。初回濃度は  $1 \times 10^{-4}$ % 程度から開始し, 外来ごとに軽度の痒痒が数日続く程度に濃度を調整していく。原則としてステロイド外用との併用は行わない。発毛が認められてからも 3~4 週に 1 度, 外用を継続する。重度の接触皮膚炎, 自家感作性皮膚炎, 蕁麻疹, リンパ節腫脹等が生じた場合は局所免疫療法を中止し, 抗ヒスタミン薬の内服やステロイド軟膏の外用を行う。

## 文献

- 53) Happle R, Kalveram KJ, Büchner U, Echternacht-Happle K, Göggelmann W, Summer KH: Contact allergy as a therapeutic tool for alopecia areata: Application of squaric acid dibutylester, *Dermatologica*, 1980; 161: 289-297.(レベル II)
- 54) Happle R, Hausen B, Wiesner-Menzel L: Diphenylcyclopropenone in the treatment of alopecia areata, *Acta Derm Venereol (Stockh)*, 1983; 63: 49-52.(レベル II)
- 55) Valsecchi R, Cainelli T, Tornaghi A, et al: Squaric acid



- dibutylester treatment of alopecia areata, *Clin Exp Dermatol*, 1985; 10: 233-238.(レベル V)
- 56) Micali G, Cicero RL, Nasca MR, Sapuppo A: Treatment of alopecia areata with squaric acid dibutylester, *Int J Dermatol*, 1996; 35: 52-56.(レベル V)
- 57) Dall'oglio F, Nasca MR, Musumeci ML, et al: Topical immunomodulator therapy with squaric acid dibutylester (SADBE) is effective treatment for severe alopecia areata (AA): Results of an openlabel, paired-comparison, clinical trial, *J Dermatolog Treat*, 2005; 16: 10-14.(レベル IV)
- 58) van der Steen PH, van Baar HM, Perret CM, Happle R: Prognostic factors in the treatment of alopecia areata with diphenylcyclopropenone, *J Am Acad Dermatol*, 1991; 24: 227-230.(レベル V)
- 59) van der Steen PH, Boezeman JB, Happle R: Topical immunotherapy for alopecia areata: reevaluation of 139 cases after additional follow-up period of 19 months, *Dermatology*, 1992; 184: 198-201.(レベル V)
- 60) Tosti A, De Padova MP, Minghetti G, Veronesi S: Therapies versus placebo in the treatment of patchy alopecia areata, *J Am Acad Dermatol*, 1986; 15: 209-210.(レベル IV)
- 61) Ro B: Alopecia areata in Korea, *J Dermatol*, 1995; 22: 858-864.(レベル IV)
- 62) Ohlmeier MC, Traupe H, Luger TA, Bohm M: Topical immunotherapy with diphenylcyclopropenone of patients with alopecia areata—a large retrospective study on 142 patients with a self-controlled design, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2012; 26: 503-507.(レベル IV)
- 63) Chiang K, Atanaskova Mesinkovska N, Amoretti A, Piliang MP, Kyei A, Bergfeld WF: Clinical efficacy of diphenylcyclopropenone in alopecia areata: retrospective data analysis of 50 patients, *J Am Acad Dermatol*, 2014; 71: 595-597.(レベル IV)
- 64) Salsberg JM, Donovan J: The safety and efficacy of diphenylcyclopropenone for the treatment of alopecia areata in children, *Arch Dermatol*, 2012; 148: 1084-1085.(レベル IV)
- 65) El Khoury J, Abd-el-Baki J, Succariah F, Abbas O, Kibbi AG, Kurban M: Topical immunomodulation with diphenylcyclopropenone for alopecia areata: the Lebanese experience, *Int J Dermatol*, 2013; 52: 1551-1556.(レベル IV)

### CQ3 ステロイド外用療法は有用か

**推奨度**：B

**推奨文**：単発型から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。

**解説**：境界明瞭な脱毛斑を有する患者54例で、0.25% desoximetasone クリームと基剤の単純塗布（1日2回、12週間）のランダム化比較試験を行い、25%以上の毛髪再生は薬剤塗布群が有意に優れるが、毛髪の完全回

復は両群間に有意差はなかったという信頼度の高い報告がある<sup>66)</sup>。一方、全頭型や汎発型患者28名での、0.05% clobetasol propionate 軟膏ODTの左右塗り分け試験では、6～14週後に8例（29%）でclobetasol propionate外用側に毛髪の回復がみられ、その時点で反対側にも同軟膏ODTを始めたところ、いったんは8例ともに毛髪は完全回復した。しかし、そのうち3例は試験中に再発し治療前の状態にもどった<sup>67)</sup>。一方、観察期間12週間の中等症までの61名の患者に対するbetamethasone valerate フォーム型外用薬のランダム化比較試験<sup>68)</sup>や観察期間24週間の34名の患者に対するclobetasol propionate フォーム型外用薬のランダム化比較試験<sup>69)</sup>についての有効性が報告されている。

ステロイド外用療法に関しては、2010年度版ガイドラインの発表以降に新たなエビデンスは報告されていない。しかし、2012年の英国のガイドライン<sup>70)</sup>では軽症から中等症の患者に発毛効果があるとされており、また本邦において膨大な診療実績があることを委員会で議論し、委員会決定として推奨度Bとすることにした。すなわち、単発型から脱毛斑に融合傾向のない多発型の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。

#### ステロイド外用療法の実際

限局性の脱毛斑に適量を外用する。今後脱毛を生じる可能性のある脱毛斑周辺部や、痒痒や違和感など脱毛前駆症状を訴える部位に外用してもよい。1回の外用使用量はfinger tip unit (FTU)を参考に脱毛斑の面積に従って決定する。軟膏やクリームの場合、チューブから示指のDIP関節までの長さの薬の量が1 FTUとなり、ローションでは1円玉大の量が1 FTUとなる。この1 FTUで手掌2枚分の面積に塗布するので、脱毛斑の範囲、面積により、1回の塗布量が決定される。

副作用としてはざ瘡や毛包炎に注意が必要であり、長期使用により皮膚の萎縮、血管拡張、陥凹をきたすことがあるので漫然と長期に投与すべきではない。

#### 文献

- 66) Charuwichitratana S, Wattanakrai P, Tanrattanakorn S: Randomized double-blind placebo-controlled trial in the treatment of alopecia areata with 0.25% desoximetasone cream, *Arch Dermatol*, 2000; 136: 1276-1277.(レベル II)
- 67) Tosti A, Piraccini BM, Pazzaglia M, Vincenzi C: Clobetasol propionate 0.05% under occlusion in the treatment of

- alopecia totalis/universalis, *J Am Acad Dermatol*, 2003; 49: 96-98. (レベル III)
- 68) Mancuso G, Balducci A, Casadio C, et al: Efficacy of beta-methasone valerate foam formulation in comparison with betamethasone dipropionate lotion in the treatment of mild-to-moderate alopecia areata: a multicenter, prospective, randomized, controlled, investigator-blinded trial, *Int J Dermatol*, 2003; 42: 572-575. (レベル II)
- 69) Tosti A, Iorizzo M, Botta GL, Milani M: Efficacy and safety of a new clobetasol propionate 0.05% foam in alopecia areata: a randomized, double-blind placebo-controlled trial, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2006; 20: 1243-1247. (レベル II)
- 70) Messenger AG, McKillop J, Farrant P, McDonagh AJ, Sladden M: British Association of Dermatologists' guidelines for the management of alopecia areata 2012, *Br J Dermatol*, 2012; 20: 916-926. (レベル I に準ずるものとして参考にした)

#### CQ4 ステロイド内服療法は有用か

推奨度：C1

**推奨文：**ステロイドの内服療法は、発症後6カ月以内で、急速に進行しているS2以上の成人症例に使用期間を限定して行ってもよい。休薬後の再発率が高いことより、ステロイドの外用・注射などの他標準的治療に抵抗する症例に検討する。

**解説：**主に重症型症例に対する5件の非ランダム化比較試験結果より、酢酸コルチゾン<sup>71)</sup>やプレドニゾン<sup>72)~74)</sup>、デキサメサゾン<sup>75)</sup>が脱毛範囲を縮小し、発毛が促進している。罹患期間平均6年8カ月の、汎発型10例、全頭型4例、単発型ないし多発型7例の患者に初期量100もしくは150 mg/日の酢酸コルチゾンを4週間以上投与、漸減した。3~6週後に汎発型の73%、全頭型の75%、斑状型の71%で毛髪の回復があった<sup>71)</sup>。また、罹患期間平均13.1年の汎発型10例、罹患期間平均3.9年の全頭型4例、罹患期間平均3.4年の斑状型14例の患者に、プレドニゾン40~60 mg/日を1カ月間投与後、速やかに減量したところ、全例に3~6週後に発毛をみた<sup>72)</sup>。また、罹患期間平均6.7年の32例にプレドニゾン40 mg/日を1週間投与後6週間かけて漸減したところ、47%で25%以上の毛髪が回復し、16%で50~74%の毛髪が回復、25%で75%以上の毛髪が回復した<sup>73)</sup>。また、斑状型5例、全頭型4例、汎発型9例に初期量プレドニゾン5 mg/m<sup>2</sup>/日の隔日投与を8~42カ月投与したところ全例で発毛した。治療終了後2~30カ月間経過を観察したところ、再発がなかったのは斑状型では40%、全頭型および汎発型では23.1%であった<sup>74)</sup>。デキサメサゾン(0.5 mg/日)<sup>75)</sup>も

脱毛範囲を縮小し、発毛を促進した。

一方、経口ステロイドパルス療法の発毛効果に関しては、ランダム化比較試験1件、非ランダム化比較試験1件、本邦のオープン試験1件が報告されている。

ランダム化比較試験では平均罹患期間約3年、脱毛範囲が頭部の40%以上もしくは脱毛巣が10個以上の多発型20例にプレドニゾン200 mg/日およびランダム化の上、16例にプラセボを、各々週1回3カ月間投与し、3カ月間経過を観察したところ、プラセボ群では毛髪は回復しなかったのに対し、投与群では40%で面積31%以上の毛髪が回復した。うち2例は再発した<sup>76)</sup>。非ランダム化比較試験では、1群は15 mg/体重kgのメチルプレドニゾン内服の3日間連日投与を2週おき24週間、2群はメチルプレドニゾン内服の2日間連日投与を3週おき、3群はメチルプレドニゾン内服を3日間連日投与を3週おきに行った。3群間での有効性は同程度であり、28.6%の症例で75%以上の発毛があったが、再発率が38%と高かった<sup>77)</sup>。本邦のオープン試験では、局所免疫療法、プレドニゾン内服療法、メチルプレドニゾン点滴静注によるパルス療法などの治療が無効な汎発型8例にデキサメサゾン5 mg/日を3~8カ月、週2日投与したところ、3~6カ月後に3例で毛髪が完全に回復したものの、うち2例は投与終了後3カ月で再発した<sup>78)</sup>。

以上のように、ステロイド内服療法ないし経口ステロイドパルス療法はS2以上の重症例で脱毛が急速に進行している症例に、短期的には有効であるが、再発例が多く、長期的な予後の改善や再発例への有効性のエビデンスはない。これらのことを説明の上で、使用期間を限定して行ってもよい。原則固定期には行わない。肥満・満月様顔貌、緑内障、糖尿病、月経不順、消化器症状、ざ瘡、骨粗鬆症などの副作用の発現に留意する。なお小児への施行については再発例が多く、安全性も確立しておらず、長期に及ぶ副作用の発現も危惧されることから行わないほうがよい。

#### ステロイド内服療法

成人の重症かつ進行性のAAに対して本療法を行ってもよい。ステロイドパルス療法を先に施行し無効の場合に本療法を選択してもよい。治療前にステロイドパルス療法と同様のスクリーニング検査を施行する。副作用を最小限とする観点から、初期量プレドニゾン0.5 mg/体重kg、総投与期間3カ月以内を推奨する。初期量の投与期間は最長1カ月間とし、この時点で脱毛の停止あるいは発毛が認められなくても減量を

開始する。1 カ月以内に脱毛の停止および発毛を認めれば、その時点で減量を開始する。減量は原則として 10 mg/日までは 5 mg/週、それ以下では 2.5 mg/週で行い、総投与期間を 3 カ月以内となるよう計画する。減量中に再発した場合、増量はせずに速やかに減量・中止し、他の治療法（局所免疫療法など）に切り替える。中止後に再発した場合も本療法の適応はなく、他の治療法（局所免疫療法など）を試みる。

## 文献

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

## CQ5 静脈注射によるステロイドパルス療法は有用か

推奨度: C1

**推奨文:** 静注ステロイドパルス療法は、発症後 6 カ月以内で、急速に進行している S2 以上の成人症例に行ってもよい。再発例が多いことと、ステロイドによる副作用の十分な患者説明が必要である。

**解説:** 点滴静注ステロイドパルス療法の発毛促進効果を評価するランダム化比較試験は実施されていない。6 件の非ランダム化比較試験がある。多発型、全頭型ないし汎発型 139 例にメチルプレドニゾロン 500 mg/日を 3 日連続で点滴投与し、6~70 カ月間経過を

観察したところ、脱毛発症 6 カ月以内で脱毛面積が頭皮の 50% 以下であれば、88% で 75% 以上の毛髪が回復した<sup>79)</sup>。しかし、治療開始時に頭皮の脱毛面積が 100% の症例では、たとえ発症後 6 カ月以内であっても、21.4% で 75% 以上の毛髪が回復するのにとどまった。全体では、発症 6 カ月以内であれば、59.4% で 75% 以上の毛髪が回復したのに対し、発症 6 カ月を超えた症例では 15.8% であった。75% 以上の毛髪が回復した 16.7% で再発した。発症 1 年以内、脱毛面積 30% 以上の 9 例にメチルプレドニゾロン 500 mg/日を 3 日連続で点滴投与したところ、治療 6 カ月後に 66.7% で 80% 以上の毛髪が回復した<sup>80)</sup>。発症 1 年以内、脱毛面積 30% 以上の 45 例にメチルプレドニゾロン 500 mg/日を 3 日連続で点滴投与したところ、12 カ月後に多発型 60%、蛇行型 0%、全頭型および汎発型 33.3% において、脱毛面積の 50% 以上の毛髪が回復した<sup>81)</sup>。発症 1 年以内、脱毛面積 30% 以上の 66 例にメチルプレドニゾロン 500 mg/日を 3 日連続で点滴投与したところ、治療 6 カ月後に多発型 63.8%、蛇行型 0%、全頭型 12.5%、汎発型 50% において、脱毛面積の 80% 以上の毛髪が回復した<sup>82)</sup>。脱毛面積 30% 以上で脱毛が進行中の 30 例の AA に、メチルプレドニゾロン 8 mg/kg/日の 3 日連続点滴投与を 3 クール施行したところ、多発型の 66.7% で 50% 以上の毛髪が回復したものの、蛇行型、全頭型、汎発型では 50% 以上の毛髪が回復した症例は無かった<sup>83)</sup>。罹患期間 1~12 カ月の脱毛面積 30% 以上の多発型 10 例、蛇行型 4 例、全頭型 7 例、汎発型 6 例にメチルプレドニゾロン 500 mg から 1 g/日 (10~20 mg/kg) の 3 日間点滴投与を 1 カ月おきに 1 から 3 回施行して 6 カ月後では 33% で 50% 以上の毛髪が回復した<sup>84)</sup>。小児への施行例の報告もあるが、再発率が高い<sup>85)86)</sup>。

以上のように、点滴静注ステロイドパルス療法は発症後 6 カ月以内で急速進行中の S2 以上の脱毛が全頭まで至っていない症例に、短期的には有効であるが、再発例が多く、長期的な予後の改善や再発例への有効性のエビデンスはない。これらのことを説明した上で行ってもよい。原則定期には行わない。また、肥満・満月様顔貌、緑内障、糖尿病、月経不順、消化器症状、ざ瘡、骨粗鬆症などの副作用の発現に留意する。なお小児への施行については、ステロイド内服療法と同様に、再発例が多く、安全性も確立しておらず、長期に及ぶ副作用の発現も危惧されることから行わないほうがよい。



## ステロイドパルス療法の実際

成人の発症後6カ月以内で、重症かつ進行性のAAに対して本療法を行ってもよい。治療前にスクリーニング検査として、血液検査（末梢血，一般生化学，CRP，甲状腺機能，膠原病自己抗体，肝炎ウイルスなど感染症），尿検査，胸部X線撮影，心電図検査を行う。特に肝炎ウイルス，陈旧性結核を含めた感染症と糖尿病について問診および検査にて否定しておく。治療としては，原則として入院の上，成人に対しメチルプレドニゾロン500 mg/日の点滴静脈内投与を連続3日間で1回行う。副作用として，解説に示した副作用に加えて，血栓，不眠，発熱，倦怠感などを認めることがある。

## 文献

- 79) Nakajima T, Inui S, Itami S: Pulse corticosteroid therapy for alopecia areata: study of 139 patients, *Dermatology*, 2007; 215: 320-324.(レベル V)
- 80) Perriard-Wolfensberger J, Pasche-Koo F, Mainetti C, Labarthe MP, Salomon D, Saurat JH: Pulse of methylprednisolone in alopecia areata, *Dermatology*, 1993; 187: 282-285.(レベル V)
- 81) Friedli A, Labarthe MP, Engelhardt E, Feldmann R, Salomon D, Saurat JH: Pulse methylprednisolone therapy for severe alopecia areata: an open prospective study of 45 patients, *J Am Acad Dermatol*, 1998; 39: 597-602.(レベル V)
- 82) Assouly P, Reygagne P, Jouanique C, et al: Intravenous pulse methylprednisolone therapy for severe alopecia areata: an open study of 66 patients, *Ann Dermatol Venereol*, 2003; 130: 326-330.(レベル V)
- 83) Seiter S, Ugurel S, Tilgen W, Reinhold U: High-dose pulse corticosteroid therapy in the treatment of severe alopecia areata, *Dermatology*, 2001; 202: 230-234.(レベル V)
- 84) Staumont-Sallé D, Vonarx M, Lengrand F, Segard M, Delaporte E: Pulse corticosteroid therapy for alopecia areata: long-term outcome after 10 years, *Dermatology*, 2012; 225: 81-87.(レベル V)
- 85) Friedland R, Tal R, Lapidot M, Zvulunov A, Ben Amitai D: Pulse corticosteroid therapy for alopecia areata in children: a retrospective study, *Dermatology*, 2013; 227: 37-44.(レベル V)
- 86) Hubiche T, Leaute-Labreze C, Taieb A, et al: Poor long-term outcome of severe alopecia areata in children treated with high-dose pulse corticosteroid therapy, *Br J Dermatol*, 2008; 158: 1136-1137.(レベル V)

## CQ6 抗ヒスタミン薬の内服療法は有用か

推奨度：C1

推奨文：単発型および多発型の症例に併用療法の一つとして行ってもよい。

解説：第2世代抗ヒスタミン薬（抗アレルギー薬）の発毛効果に関して，海外からの報告はないが，本邦に2編のランダム化比較試験<sup>87)88)</sup>，2編の非ランダム化比較試験<sup>89)90)</sup>，2編の症例報告<sup>91)92)</sup>がある。塩化カルプロニウム外用を併用し，罹患期間1年以内の単発ないし多発型の53例で行ったランダム化比較試験より，アゼラスチン投与群ではセファランチン投与群に比べて脱毛範囲が縮小することを示唆する根拠が見いだされている<sup>87)</sup>。また，罹患期間の長いS2以上の重症例32例で行ったランダム化比較試験より，エバスチン投与群はジアゼパム投与群に比べて脱毛範囲が縮小することを示唆する根拠が見いだされている<sup>88)</sup>。また，発症後3カ月以内で脱毛巣が3個までの152例に，非ステロイド軟膏やPUVA以外の光線療法などを一部の症例で併用しながらオキサミドを投与したところ，内服前と比較して，脱毛や発毛の評価項目が有意に改善し，かつアトピー素因のある症例ではより早期に改善することを示唆する根拠が見いだされている<sup>89)</sup>。また，アトピー素因を有し脱毛面積50%以上の34例には局所免疫療法のみ，33例には局所免疫療法とフェキソフェナジンの併用を行ったところ，併用群でより有意に改善することが報告されている<sup>90)</sup>。さらに，アトピー素因を有し局所免疫療法，ステロイド外用にそれぞれ反応しない2例の重症症例でエバスチンを併用したところ改善した報告<sup>91)</sup>や，罹患期間の長い重症症例2例に局所免疫療法とフェキソフェナジンの併用が著効した報告<sup>92)</sup>がある。

以上のように，第2世代抗ヒスタミン薬内服の発毛効果に関してはある程度の根拠がある。背景にアトピー素因を持つ単発型および多発型の症例に，併用療法の一つとして推奨する。なおAAへの保険適応はないため，アトピー性疾患の背景をはっきり診断する必要がある。

## 文献

- 87) 小川秀興，植木理恵，西山茂夫，伊藤雅章，西岡 清：円形脱毛症に対する抗アレルギー剤（アゼラスチン）の影響，西日本皮膚科，1995; 57: 1206-1211.(レベル II)
- 88) 義澤雄介，川名誠司：円形脱毛症治療におけるエバスチンの有用性，日皮会誌，2005; 115: 1473-1480.(レベル II)
- 89) 小川秀興，今井龍介，西山茂夫ほか：円形脱毛症の病勢に及ぼす抗アレルギー剤の影響，皮膚，1994; 36: 60-68.(レベル III)
- 90) Inui S, Nakajima T, Toda N, Itami S: Fexofenadine hydrochloride enhances the efficacy of contact immunotherapy for extensive alopecia areata: Retrospective

analysis of 121 cases, *J Dermatol*, 2009; 36: 323-327.(レベル III)

- 91) Ohyama M, Shimizu A, Tanaka K, Amagai M: Experimental evaluation of ebastine, a second-generation anti-histamine, as a supportive medication for alopecia areata, *J Dermatol Sci*, 2010; 58: 154-157.(レベル V)
- 92) Inui S, Nakajima T, Itami S: Two cases of alopecia areata responsive to fexofenadine, *J Dermatol*, 2007; 34: 852-854.(レベル V)

### CQ7 セファランチン内服療法は有用か

**推奨度**：C1

**推奨文**：単発型および多発型の症例に併用療法の一つとして行ってもよい。

**解説**：セファランチンの発毛促進効果を評価するランダム化比較試験はない。セファランチンを内服した場合とセファランチンおよびプレドニゾン（5 mg/日）を内服した場合を比較した症例集積研究より、プレドニゾンの有無にかかわらず、セファランチンの内服で脱毛範囲が縮小することを示唆する弱い根拠が見いだされている<sup>93)94)</sup>。また様々な併用療法を用いながら、セファランチンの発毛促進効果を評価した報告がある<sup>95)96)</sup>。

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

#### 文献

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

### CQ8 グリチルリチン, グリシン, メチオニン配合錠(グリチロン<sup>®</sup>)の内服療法は有用か

**推奨度**：C1

**推奨文**：単発型および多発型の症例に併用療法の一つとして行ってもよい。

**解説**：グリチロン<sup>®</sup>の発毛促進効果を評価するランダム化比較試験はない。17件の症例集積研究があるが、単独あるいは併用薬の少ないものは限られている<sup>97)~101)</sup>。

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

#### 文献

- 97) 斉田泰彦：Glycyron錠の臨床効果、*Minophargen Medical Review*, 1960; 5: 140-141.(レベル V)
- 98) 白取 昭, 横田一郎, 大浦武彦：グリチルリチン製剤による円形脱毛症の治療、*臨床皮泌*, 1961; 15: 170-173.(レベル V)
- 99) 桜井美佐, 中山秀夫, 永島敬士ほか：円形脱毛症に対するグリチロン<sup>®</sup>錠の有用性、*西日皮膚*, 1993; 55: 785-790.(レベル V)
- 100) 丸尾圭志, 萱島研一, 小野友道, 池田 勇：円形脱毛症に対するグリチロン単独内服の有用性の検討、*臨床と研究*, 2004; 81: 179-183.(レベル V)
- 101) Kubo Y, Nogita T, Kimura I, Chiba M, Sakakibara K: Interventional evaluation of monoammonium glycyrrhizinate-glycine/DL-methionine combination tablets in mild alopecia areata, *J Clin Exp Dermatol Res*, 2016; 7: 322. doi:10.4172/2155-9554.1000322.(レベル V)

### CQ9 カルプロニウム塩化物の外用療法は有用か

**推奨度**：C1

**推奨文**：単発型および多発型の症例に併用療法の一つとして行ってもよい。

**解説**：1960年代の1件のランダム化比較試験より、1~2カ月間の5%カルプロニウム塩化物外用が、プラセボと比較して有意な発毛効果があることを示す弱い根拠が見いだされている<sup>102)</sup>。また、セファランチン内服との併用療法における1件の非ランダム化比較試験より、カルプロニウム塩化物外用との併用はグリチルリチン内服との併用に比べ有意に脱毛範囲が縮小することが報告されている<sup>103)</sup>。また、カルプロニウム塩化物単独またはグリチルリチン、セファランチン、局所免疫療法、ステロイド外用、雪状炭酸圧抵法などを併用した4件の症例集積研究により、外用前と比較して脱毛範囲が縮小することを示唆する弱い根拠が見いだされている<sup>104)~107)</sup>。本邦においてカルプロニウム塩化物外用液はAAを適応症として保険収載されている。しかし、これらの臨床試験から、全頭型や汎発型において整容的に満足できる程度に毛髪が回復する結果は見いだされていない。

以上のように、カルプロニウム塩化物の有益性は、現段階では十分に実証されていない。しかし、保険適応があることや本邦における膨大な診療実績により安全性が担保されていることも考慮し、単発型および多

発型の症例に併用療法の一つとして行ってもよい。

## 文献

- 102) 藤波得二, 奥村優司: 5%MTB ローションの皮膚科領域における応用一統報一, *皮膚*, 1968; 10: 76-90.(レベル II)
- 103) 齊藤典充, 新山史郎, 向野 哲ほか: 円形脱毛症に対するセファランチンと他剤の併用療法の有効性に関する検討, *日皮会誌*, 2013; 123: 9-15.(レベル III)
- 104) 山口武津雄: フロジン液の脱毛症に対する治験, *西日皮膚*, 1970; 32: 471-474.(レベル V)
- 105) 岡 恒雄, 高宮 正: 円形脱毛症に対する Methyl N-trimethyl- $\gamma$  aminobutyrate chloride (MTB) の治験, *薬物療法*, 1970; 3: 79-83.(レベル V)
- 106) 籠浦正順, 日野孝之, 中村元一, 諸橋正昭: 当院皮膚科外来における円形脱毛症の治療について, *皮膚科紀要*, 1995; 90: 205-209.(レベル V)
- 107) Morita K, Nakamura M, Nagamachi M, Kishi T, Miyachi Y: Seventeen cases of alopecia areata: combination of SADBE topical immunotherapy with other therapies, *J Dermatol*, 2002; 29: 661-664.(レベル V)

## CQ10 ミノキシジル外用療法は有用か

**推奨度: C1**

**推奨文:** 単発型および多発型の症例に併用療法の1つとして行ってもよい。

**解説:** 3件のランダム化比較試験(症例数30, 観察期間1年<sup>108)</sup>, 症例数30, 観察期間64週<sup>109)</sup>, 症例数31, 観察期間15カ月<sup>110)</sup>)により, 3%ミノキシジルの外用がプラセボに比べ脱毛範囲を縮小させることを示唆する弱い根拠が, また1件のランダム化比較試験(症例数66, 観察期間1年<sup>111)</sup>)では, 5%ミノキシジル外用剤が, 1%ミノキシジル外用剤に比べ脱毛範囲をより縮小させることを示唆する弱い根拠が見いだされている。しかし, 整容的に十分な効果は得られず, 広範囲に脱毛している場合には無効である。S2以上の症例では効果がない。

以上のように引用論文のレベルは高いが, ミノキシジルの有用性は現段階では十分に実証されていない。しかし海外における診療実績も考慮し, 委員会での検討結果, 単発型および多発型の症例に併用療法の1つとして行ってもよい。

## 文献

- 108) Price VH: Double-blind, placebo-controlled evaluation of topical minoxidil in extensive alopecia areata, *J Am Acad Dermatol*, 1987; 16: 730-736.(レベル II)
- 109) Price VH: Topical minoxidil (3%) in extensive alopecia areata, including long-term efficacy, *J Am Acad Dermatol*, 1987; 16: 737-744.(レベル II)

- 110) Ranchoff RE, Bergfeld WF, Steck WD: Extensive alopecia areata. Results of treatment with 3% topical minoxidil, *Cleveland Clin J Med*, 1989; 56: 149-154.(レベル II)
- 111) Fiedler-Weiss VC: Topical minoxidil solution (1% and 5%) in the treatment of alopecia areata, *J Am Acad Dermatol*, 1987; 16: 745-748.(レベル II)

## CQ11 冷却療法は有用か

**推奨度: C1**

**推奨文:** 単発型および多発型の症例に併用療法の1つとして行ってもよい。

**解説:** 冷却療法の発毛促進効果を評価するランダム化比較試験は実施されていないが, 3編の非ランダム化比較試験<sup>112)~114)</sup>と4編の症例集積研究が実施されている<sup>115)~118)</sup>。雪状炭酸または液体窒素を圧抵すると, 治療前と比較して脱毛範囲が縮小することを示唆する弱い根拠が見いだされている<sup>112)~117)</sup>。さらに, 近年行われた計353例の症例集積研究では, 液体窒素をスプレーで脱毛部に噴霧すると, 約6割の患者で効果が認められたと報告されている<sup>118)</sup>。

以上のように, 冷却療法の発毛効果に関しては低い水準の根拠が存在するが, 液体窒素が圧抵式とスプレー式のどちらがより有効かについて未確定であることも含め, 冷却療法の有用性は現段階では十分に実証されていない。また, 本療法は保険適応外である。しかし簡便で副作用も軽微な点も考慮し, 単発型および多発型の症例に併用療法の1つとして行ってもよい。水疱形成や強い疼痛を生じない程度の実施が推奨される。

## 文献

- 112) Lei Y, Nie Y, Zhang JM, Liao DY, Li HY, Man MQ: Effect of superficial hypothermic cryotherapy with liquid nitrogen on alopecia areata, *Arch Dermatol*, 1991; 127: 1851-1852.(レベル III)
- 113) Faghihi G, Radan M: Jet cryotherapy vs clobetasol propionate lotion in alopecia areata, *Skinmed*, 2014; 12: 209-211.(レベル III)
- 114) Amirnia M, Mahmoudi SS, Karkon-Shayan F, et al: Comparative study of intralesional steroid injection and cryotherapy in alopecia areata, *Niger Med J*, 2015; 56: 249-252.(レベル III)
- 115) 加藤吉策, 内山道夫, 清水順也, 佐藤良夫: 円形脱毛症の雪状炭酸圧抵療法—その臨床経過について—, *皮膚臨床*, 1973; 15: 151-159.(レベル V)
- 116) 白井恵太郎, 岡部直美, 花田順子, 矢尾板英夫: 円形脱毛症の雪状炭酸圧抵療法—その発毛率の推移について—, *皮膚*, 1990; 4: 592-595.(レベル V)
- 117) 大熊守也: 脱毛症に対する漢方内服, 液体窒素, PUVA併用療法, *和漢医薬学雑誌*, 1995; 12: 438-439.(レベル V)



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

## CQ12 紫外線療法 (PUVA 療法・エキシマライト・narrow-band UVB 療法) は有用か

推奨度：C1

**推奨文**：症状固定期の全頭型や汎発型の成人例に対して PUVA 療法を行ってもよい。また、すべての病型の患者に対してエキシマライトまたは narrow-band UVB 療法を行ってもよい。

**解説**：PUVA 療法，エキシマライト，narrow-band UVB 療法のいずれも，発毛促進効果を評価するランダム化比較試験はない。

内服及び外用 PUVA 療法は 10 件の非ランダム化比較試験より，脱毛範囲が縮小することを示唆する信頼性の弱い根拠が見いだされている<sup>119)~128)</sup>。しかし全頭型や汎発型に対する効果に関しては，相反する結果が報告され，再発率が高いことからその臨床的意義を疑問視する見解もある。以上のように PUVA 療法の有益性は，現段階では十分に実証されていないが，症状固定期の全頭型や汎発型の併用療法の一つとして行ってもよいことにする。

エキシマライトは，1 件の非ランダム化比較試験と 4 件の症例集積研究により，脱毛範囲が縮小することを示唆する信頼性の弱い根拠が見いだされている<sup>129)~133)</sup>。効果が主に確認されたのは限局型であるが，汎発型の患者でも効果が認められたとする報告もある<sup>133)</sup>。いずれの報告においても大きな有害事象がなく，安全性と利便性が高い点を踏まえて，すべての病型に対してエキシマライトを行ってもよいことにする。一方，narrow-band UVB 療法は 1 件の症例蓄積研究で，25 例中 9 例に効果が認められたとする信頼性の弱い根拠が見いだされている<sup>134)</sup>。しかしながら，narrow-band UVB 療法はエキシマライトに類似した治療法であり，実際の臨床現場では AA に対しても広く使用されていることを考慮し，エキシマライトと同様に，すべての病型に対して行ってもよいことにする。治療開始時には，原則的に MED を測定し，50%~70% MED から照射を開始する。その後，淡い紅斑が認められるまで 50 mJ/cm<sup>2</sup> ずつ照射量を増量していく。AA に対する最適な照射間隔や最大照射回数は未だに確立されていないのが現状であるが，漫然と照射を継続しないよう留意する。特に，小児例においては注意して行う。なお，

本療法は保険適応外である。

## 文献

- 119) 山下真之，三浦優子，植木理恵ほか：円形脱毛症の病態に関する研究 (7) 汎発性脱毛患者に対するステロイド内服・外用と 8-MOP 内服全身 PUVA 併用療法の有用性について，*日皮会誌*，1999; 109: 1471-1477.(レベル IV)
- 120) 山下真之，坪井良治，小川秀興：全頭型・汎発型円形脱毛症の治療：成人患者に対する治療方法の選択とその有用性の比較検討，*日皮会誌*，2001; 111: 1215-1221.(レベル III)
- 121) Lassus A, Kianto U, Johanson E, Juvakoski T: PUVA treatment for alopecia areata, *Dermatologica*, 1980; 161: 298-304.(レベル III)
- 122) Mitchell AJ, Douglass MC: Topical photochemotherapy for alopecia areata, *J Am Acad Dermatol*, 1985; 12: 644-649.(レベル III)
- 123) Healy E, Rogers S: PUVA treatment for alopecia areata-dose it work? A retrospective review of 102 cases, *Br J Dermatol*, 1993; 129: 42-44.(レベル IV)
- 124) Taylor CR, Hawk JL: PUVA treatment of alopecia areata partialis, totalis and universalis: audit of 10 years' experience at St John's Institute of dematorogy, *Br J Dermatol*, 1995; 133: 914-918.(レベル IV)
- 125) Sahin S, Yalcin B, Karaduman A: PUVA treatment for alopecia areata. Experience in Turkish population, *Dermatology*, 1998; 197: 245-247.(レベル IV)
- 126) Whitmont KJ, Cooper AJ: PUVA treatment of alopecia areata totalis and universalis: a retrospective study, *Australas J Dermatol*, 2003; 44: 106-109.(レベル IV)
- 127) Mohamed Z, Bhourri A, Jallouli A, Fazaa B, Kamoun MR, Mokhtar I: Alopecia areata treatment with a phototoxic dose of UVA and topical 8-methoxypsoralen, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2005; 19: 552-555.(レベル III)
- 128) Broniarczyk-Dyla G, Wawrzycka-Kaflik A, Dubla-Berner M, Prusinska-Bratos M: Effects of psoralen-UV-A-Turban in alopecia areata, *Skinmed*, 2006; 5: 64-68.(レベル III)
- 129) Byun JW, Moon JH, Bang CY, Shin J, Choi GS: Effectiveness of 308-nm excimer laser therapy in treating alopecia areata, determined by examining the treated sides of selected alopecic patches, *Dermatology*, 2015; 231: 70-76.(レベル III)
- 130) Zakaria W, Passeron T, Ostovari N, Lacour JP, Ortonne JP: 308-nm excimer laser therapy in alopecia areata, *J Am Acad Dermatol*, 2004; 51: 837-838.(レベル V)
- 131) 高橋 綾，横川真紀，樽谷勝仁，佐野栄紀：当教室におけるターゲット型エキシマランプによる円形脱毛症の治療経験，*西日本皮膚科*，2012; 74: 289-292.(レベル V)
- 132) Ohtsuki A, Hasegawa T, Komiyama E, Takagi A, Kawasaki J, Ikeda S: 308-nm excimer lamp for the treatment of alopecia areata: clinical trial on 16 cases, *Indian J Dermatol*, 2013; 58: 326.(レベル V)
- 133) Arakawa Y, Nomiyama T, Katoh N: Three hundred and eight nanometer excimer light therapy for alopecia universalis that is resistant to other treatments: A clinical

study of 11 patients, *J Dermatol*, 2016; 43: 1412-1416.(レベル V)

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

### CQ13 紫外線療法以外の光線療法 (直線偏光近赤外線照射療法 (スーパーライザー®), レーザー治療 (LED, 低出力レーザー), PDT) は有用か

**推奨度:** C1 (直線偏光近赤外線照射療法), C2 (レーザー治療, PDT)

**推奨文:** 直線偏光近赤外線照射療法は単発型および多発型の症例に併用療法の一つとして行ってもよいが, レーザー治療および PDT は根拠がないので行わないほうがよい。

**解説:** 直線偏光近赤外線照射療法 (スーパーライザー®), レーザー治療 (light emitting diode (LED), 低出力レーザー) および photodynamic therapy (PDT) の発毛促進効果を評価するランダム化比較試験は行われていない。直線偏光近赤外線照射療法 (スーパーライザー®) に関しては, 2 件の非ランダム化比較試験より, 単発型や多発型の症例にカルプロニウム塩化物, セファランチン, グリチルリチン, 抗ヒスタミン薬を併用しながらスーパーライザー®を照射した場合に, 照射部位では非照射部と比較して, 50%以上の発毛回復期間が短縮することを示唆する弱い根拠が見いだされている<sup>135)136)</sup>。ただし, プレドニゾロン内服, ステロイド外用, 全身 PUVA 療法を併用した全頭型および汎発型には無効であった。レーザー治療の中で, LED に関しては, AA に対する効果を実証した論文はないが, 低出力レーザーに関しては, 1 名の患者に対してフラクショナルレーザーが発毛効果を来したとする症例報告が 1 報のみ存在する<sup>137)</sup>。PDT に関しては, 有効性を示す報告はない。

以上のように, いずれの治療の有用性も, 現段階では十分に実証されていない。しかし, 直線偏光近赤外線照射療法に関しては, 熱傷を引き起こさないように 1 回照射量に注意しながら, 単発型および多発型の症例に併用療法の一つとして行ってもよいことにする。一方, レーザー治療と PDT は, 有効性を示す根拠はないので, 現時点では行わないほうがよい。

#### 文献

- 135) Yamazaki M, Miura Y, Tsuboi R, Ogawa H: Linear

polarized infrared irradiation using SuperLizer™ is an effective treatment for multiple-type alopecia areata, *Int J Dermatol*, 2003; 42: 738-740.(レベル III)

- 136) 三浦優子, 坪井良治: 直線偏光近赤外線照射による円形脱毛症の治療の試み, *日皮会誌*, 2002; 112: 123-128.(レベル III)
- 137) Yoo KH, Kim MN, Kim BJ, Kim CW: Treatment of alopecia areata with fractional photothermolysis laser, *Int J Dermatol*, 2010; 49: 845-847.(レベル V)

### CQ14 シクロスポリン A (CyA) 内服療法は有用か 推奨度: C2

**推奨文:** CyA 内服療法は行わないほうがよい。

**解説:** CyA はその T リンパ球抑制効果から AA の治療薬として期待されてきた<sup>138)</sup>が, その発毛促進効果を評価するためのランダム化比較試験は行われていない。6 例から 25 例までのごく限られた数の症例を対象にした症例集積研究<sup>138)~141)</sup>の結果からは CyA の内服により脱毛症状が改善することが示唆される一方で, 中止による再燃や腎障害, 高血圧などの有害事象の頻度も高く<sup>140)141)</sup>, CyA 内服中であっても AA を発症したという報告<sup>142)143)</sup>もあり, その評価は一定しない。

以上のように CyA の有用性は現時点では十分に実証されているとは言えない。少なくとも現時点で, 日常診療においては行わないほうがよい。

#### 文献

- 138) Gupta AK, Ellis CN, Cooper KD, et al: Oral cyclosporine for the treatment of alopecia areata. A clinical and immunohistochemical analysis, *J Am Acad Dermatol*, 1990; 22: 242-250.(レベル V)
- 139) Ferrando J, Grimalt R: Partial response of severe alopecia areata to cyclosporine A, *Dermatology*, 1999; 199: 67-69.(レベル V)
- 140) Rallis E, Nasiopoulou A, Kouskoukis C, et al: Oral administration of cyclosporin A in patients with severe alopecia areata, *Int J Tissue React*, 2005; 27: 107-110.(レベル V)
- 141) Acikgoz G, Caliskan E, Tunca M, Yeniay Y, Akar A: The effect of oral cyclosporine in the treatment of severe alopecia areata, *Cutan Ocul Toxicol*, 2014; 33: 247-252.(レベル V)
- 142) Misciali C, Peluso AM, Cameli N, Tosti A: Occurrence of alopecia areata in a patient receiving systemic cyclosporine A, *Arch Dermatol*, 1996; 132: 843-844.(レベル V)
- 143) Phillips MA, Graves JE, Nunley JR: Alopecia areata presenting in 2 kidney-pancreas transplant recipients taking cyclosporine, *J Am Acad Dermatol*, 2005; 53: S252-255.(レベル V)

### CQ15 分子標的薬の全身投与は有用か

**推奨度:** C2

**推奨文:** 分子標的薬の全身投与は行わないほうがよ

い。

**解説：**エファリズマブ（抗 CD11a 抗体）で 62 例の多発型、全頭型、汎発型 AA 患者を対象に行われた二重盲検とオープンラベルを組み合わせた 6 カ月間の半ランダム化比較試験<sup>144)</sup>、アルファセプト（T リンパ球傷害性免疫調整合成タンパク）で 45 例の多発型 AA を対象に行われた 24 週間のランダム化比較試験<sup>145)</sup>の報告があるが、発毛促進効果に関して否定的結果が得られている。アダリムマブ（抗 TNF 抗体）では発毛促進効果を示唆する症例報告<sup>146)</sup>がある一方で、同じ抗 TNF 抗体であるインフリキシマブ、ダクリズマブ（抗 IL2 受容体抗体）などでは否定的な症例報告がある<sup>147)148)</sup>。

その一方、AA 患者の罹患部の分子署名解析からインターフェロン  $\gamma$  経路の病態への関与が考えられ、この経路の下流に存在するヤヌスキナーゼ（JAK）を阻害する分子標的薬であるルキソリチニブを 3 名の中等症から重症の AA 患者に投与したところ良好な発毛促進効果がみられたとする症例集積研究がある<sup>149)</sup>。また、AA とインターフェロン経路の活性化を伴う他疾患を合併する患者に他疾患の治療目的で低分子 JAK 阻害薬であるバリシチニブを投与したところ良好な発毛促進効果がみられたとの症例報告がある<sup>150)</sup>。つまり JAK 阻害剤が発毛を促す根拠は弱いながらも存在する。

以上のように、分子標的薬は多種多様であり、JAK 阻害薬など将来的に期待される薬剤もあるが、実臨床で使用されてまだ日も浅く、症例も限られることから有効性について評価できる段階にない。従って現時点では行わないほうがよい。

#### 文献

- 144) Price VH, Hordinsky MK, Olsen EA, et al: Subcutaneous efalizumab is not effective in the treatment of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol*, 2008; 58: 395-402.(レベル II~III)
- 145) Strober BE, Menon K, McMichael A, et al: Alefacept for severe alopecia areata: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arch Dermatol*, 2009; 145: 1262-1266.(レベル II)
- 146) Gorczy L, Gordon Spratt EA, Leger MC: Alopecia universalis successfully treated with adalimumab. *JAMA Dermatol*, 2014; 150: 1341-1344.(レベル V)
- 147) Beccastrini E, Squatrito D, Emmi G, Fabbri P, Emmi L: Alopecia areata universalis during off-label treatment with infliximab in a patient with Behcet disease. *Dermatol Online J*, 2010; 16: 15.(レベル V)
- 148) Rosenstein AK, Machler BC, Rosenstein ED: Alopecia

areata universalis complicating daclizumab therapy for uveitis Alopecia areata and autoimmunity. *Cutis*, 2014; 93: E13-16.(レベル V)

- 149) Xing L, Dai Z, Jabbari A, et al: Alopecia areata is driven by cytotoxic T lymphocytes and is reversed by JAK inhibition. *Nat Med*, 2014; 20: 1043-1049.(レベル V)
- 150) Jabbari A, Dai Z, Xing L, et al: Reversal of alopecia areata following treatment with the JAK1/2 inhibitor baricitinib. *EBioMedicine*, 2015; 2: 351-355.(レベル V)

#### CQ16 漢方薬療法は有用か

**推奨度：**C2

**推薦文：**行わないほうがよい。

**解説：**漢方薬単独の治療効果のみをみた臨床試験はないが、3 報の症例集積報告がある<sup>151)~153)</sup>。しかし、いずれの報告も評価基準、再発の有無、併用療法との効果比較、自然治癒率をしのぐ効果があるのか、等の基本的な疑問への回答はなく、その有用性は判然としない。

以上のように、漢方薬の有用性は現段階では十分に実証されていない。今後の臨床試験で十分に検証されるまで、日常診療においては行わないほうがよい。

#### 文献

- 151) 中島 一：円形脱毛症の漢方治療。現代東洋医学, 1992; 13: 26-30.(レベル V)
- 152) 大熊守也：脱毛症の漢方療法 半夏厚朴湯内服、紫外線ならびに凍結療法による治療。和漢医薬学雑誌, 1998; 15: 22-423.(レベル V)
- 153) 大草康弘：円形脱毛症における柴胡加竜骨牡蛎湯の使用経験。漢方診療, 1997; 16: 24-26.(レベル V)

#### CQ17 抗うつ薬、抗不安薬の内服は有用か

**推奨度：**C2

**推薦文：**行わないほうがよい。

**解説：**1 件のランダム化比較試験より、三環系抗うつ薬 (imipramine) を内服すると、プラセボと比較して、脱毛範囲が縮小することを示唆する弱い根拠が見いだされている<sup>154)</sup>。選択的セロトニン再吸収阻害剤 citalopram について 1 件の症例集積研究と paroxetine について 1 件の小規模なランダム化比較試験 (13 例, 6 カ月) があるが、記載が曖昧で、患者の臨床的背景、病型別の治療効果、再発率などの詳細が判然とせず、科学的な評価水準に達していない<sup>155)156)</sup>。

以上のように、抗うつ薬、抗不安薬の内服の有用性は現段階では十分に実証されていない。今後の臨床試験で十分に検証されるまで、日常診療においては行わないほうがよい。



## 文献

- 154) Perini G, Zara M, Cipriani R, et al: Imipramine in alopecia areata. A double-blind, placebo-controlled study, *Pcyther Psychosom*, 1994; 61: 195-198. (レベル IV)
- 155) Ruiz-Doblado S, Carrizosa A, García-Hernández MJ, Rodríguez-Pichardo A: Selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) and alopecia areata, *Int J Dermatol*, 1999; 38: 798-799. (レベル V)
- 156) Cipriani R, Perini GI, Rampinelli S: Paroxetine in alopecia areata, *Int J Dermatol*, 2001; 40: 600-601. (レベル IV)

## CQ18 タクロリムス外用療法は有用か

推奨度：C2

推奨文：タクロリムス外用療法は行わないほうがよい。

解説：タクロリムスの発毛促進効果を評価するランダム化比較試験としては、105例のAA症例を無作為にベタメサゾン吉草酸エステルフォーム剤外用、トリアムシノロンアセトニド局注、タクロリムス軟膏の3群にわけその治療への反応性を24週間追跡した研究があるが、ステロイド局注、外用の治療効果がタクロリムスより優れるという結果が得られた<sup>157)</sup>。また、各々25症例からなるDPCPによる局所免疫療法とタクロリムス外用の2群間での治療効果を最大18カ月間観察した非ランダム化比較試験では局所免疫療法群の68%の症例で治療への反応が見られたが、タクロリムス群では不十分な効果しかみられなかった<sup>158)</sup>。また、11例の症例集積研究ではAA患者を24週間タクロリムス外用で治療したところ、明らかに治療効果と考えられる終末毛の再生は見られなかった<sup>159)</sup>。

以上のように現時点ではタクロリムス外用の有用性を支持する結果は得られていない。本邦では認められていないが、同様の薬効を有するピメクロリムス外用とプロピオン酸クロバタゾール外用群とプラセボ群のランダム化比較試験ではピメクロリムスがステロイドと同等の有効性を示した<sup>160)</sup>。したがって、タクロリムス外用療法の有用性が完全に否定された訳ではない。しかし、現時点で日常診療においては行わないほうがよい。

## 文献

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

- 158) Hunter N, Shaker O, Marei N: Diphenacyprone and topical tacrolimus as two topical immunotherapeutic modalities. Are they effective in the treatment of alopecia areata among Egyptian patients? A study using CD4, CD8 and MHC II as markers, *J Dermatolog Treat*, 2011; 22: 2-10. (レベル III)
- 159) Price VH, Willey A, Chen BK: Topical tacrolimus in alopecia areata, *J Am Acad Dermatol*, 2005; 52: 138-139. (レベル V)
- 160) Ucak H, Kandi B, Cicek D, Halisdemir N, Dertlioglu SB: The comparison of treatment with clobetasol propionate 0.05% and topical pimecrolimus 1% treatment in the treatment of alopecia areata, *J Dermatolog Treat*, 2012; 23: 410-420. (レベル II)

## CQ19 プロスタグランジン製剤の外用療法は有用か

推奨度：C2

推奨文：行わないほうがよい。

解説：ラタノプロストについてAAによる睫毛の発毛促進効果を評価した3件のランダム化比較試験(左右比較)<sup>161)~163)</sup>と1件の非ランダム化比較試験<sup>164)</sup>がある。ビマトプロストについて2件のランダム化比較試験(左右比較)<sup>162)165)</sup>と1件の非ランダム化比較試験<sup>166)</sup>がある。いずれのランダム化比較試験もプロスタグランジン製剤の有効性を示せなかった。他方、2件の非ランダム化比較試験<sup>164)166)</sup>では各々54例を2年間、および、41例を1年間観察し、プロスタグランジン製剤塗布による睫毛回復があったが、頭皮と眉毛へのステロイド局所注射が併用されていた。また、30例、3カ月の非ランダム化試験<sup>167)</sup>で、頭髪の軽症AAについてフランカルボン酸モメタゾンクリームとビマトプロスト塗布を比較したところ、ビマトプロストのほうが早期に発毛を促したと報告されているが、いまだ1件のみである。

以上より、プロスタグランジン製剤の頭髪のAAに対する外用療法の評価は定まっておらず、現時点では行わないほうがよい。

## 文献

- 161) Ross EK, Bolduc C, Lui H, Shapiro J: Lack of efficacy of topical latanoprost in the treatment of eyebrow alopecia areata, *J Am Acad Dermatol*, 2005; 53: 1095-1096. (レベル II)
- 162) Roseborough I, Lee H, Chwalek J, Stamper RL, Price VH: Lack of efficacy of topical latanoprost and bimatoprost ophthalmic solutions in promoting eyelash growth in patients with alopecia areata, *J Am Acad Dermatol*, 2009; 60: 705-706. (レベル II)
- 163) Faghihi G, Andalib F, Asilian A: The efficacy of

latanoprost in the treatment of alopecia areata of eyelashes and eyebrows, *Eur J Dermatol*, 2009; 19: 586-587. (レベル II)

- 164) Coronel-Pérez IM, Rodríguez-Rey EM, Camacho-Martínez FM: Latanoprost in the treatment of eyelash alopecia in alopecia areata universalis, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2010; 24: 481-485. (レベル III)
- 165) Ochoa BE, Sah D, Wang G, Stamper R, Price VH: Instilled bimatoprost ophthalmic solution in patients with eyelash alopecia areata, *J Am Acad Dermatol*, 2009; 61: 530-532. (レベル II)
- 166) Vila TO, Camacho Martinez FM: Bimatoprost in the treatment of eyelash universalis alopecia areata, *Int J Trichology*, 2010; 2: 86-88. (レベル III)
- 167) Zaher H, Gawdat HI, Hegazy RA, Hassan M: Bimatoprost versus mometasone furoate in the treatment of scalp alopecia areata: A pilot study, *Dermatology*, 2015; 230: 308-313. (レベル III)

## CQ20 ビタミン D 外用療法は有用か

推奨度：C2

推奨文：行わないほうがよい。

解説：軽症から中等症の AA 症例 48 例にカルシポトリオールクリームを外用し、治療前と 12 週間後の脱毛面積を比較した症例集積研究 1 件の報告がある<sup>168)</sup>。しかし、重症度の低い小規模試験で、プラセボとの比較もないため、十分なエビデンスはない。

以上より、今後の臨床試験で十分に検証されるまで、日常診療においては行わないほうがよい。

### 文献

- 168) Çerman AA, Solak SS, Altunay İ, Küçükünal NA: Topical calcipotriol therapy for mild-to-moderate alopecia areata: A retrospective study, *J Drugs Dermatol*, 2015; 14: 616-620. (レベル III)

## CQ21 レチノイド外用療法は有用か

推奨度：C2

推奨文：用いないほうがよい。

解説：1% ベキサロテンゲルを頭皮の片側に外用し効果をみた phase I/II 試験の報告があるが、自然軽快との比較ができなかった<sup>169)</sup>。

以上より、今後の臨床試験で十分に検証されるまで、日常診療においては行わないほうがよい。

### 文献

- 169) Talpur R, Vu J, Bassett R, Stevens V, Duvic M: Phase I/II randomized bilateral half-head comparison of topical bexarotene 1% gel for alopecia areata, *J Am Acad Der-*

*matol*, 2009; 61: 592.e1-9. (レベル II)

## CQ22 催眠療法は有用か

推奨度：C2

推奨文：行わないほうがよい。

解説：各種治療法を併用した 2 件の非ランダム化比較試験<sup>170)171)</sup>と、1 件の症例集積研究<sup>172)</sup>より、催眠療法を実施すると、実施前と比較して QOL が向上し、抑うつと怒りの感情の明らかな改善が示されたが、発毛に関しては効果が示されなかった。英国皮膚科学会のガイドライン (2012) では、患者の QOL 向上に役立つことから、行ってもよいとされた<sup>173)</sup>。

以上より、本邦においては今後の臨床試験で十分に検証されるまで、日常診療においては行わないほうがよい。

### 文献

- 170) Willemsen R, Vanderlinden J, Deconinck A, Roseeuw D: Hypnotic management of alopecia areata, *J Am Acad Dermatol*, 2006; 155: 233-237. (レベル IV)
- 171) Willemsen R, Haentjens P, Roseeuw D, et al: Hypnosis in refractory alopecia areata significantly improves depression, anxiety, and life quality but not hair regrowth, *J Am Acad Dermatol*, 2010; 62: 517-518. (レベル III)
- 172) Willemsen R, Haentjens P, Roseeuw D, Vanderlinden J: Hypnosis and alopecia areata: Long-term beneficial effects on psychological well-being, *Acta Derm Venereol*, 2011; 91: 35-39. (レベル IV)
- 173) Messenger AG, McKillop J, Farrant P, McDonagh AJ, Sladden M: British Association of Dermatologists' guidelines for the management of alopecia areata 2012, *Br J Dermatol*, 2012; 166: 916-926. (エビデンスレベル I に準ずるものとして参考にした)

## CQ23 心理療法は有用か

推奨度：C2

推奨文：行わないほうがよい。

解説：症例集積研究である Huang らによる成人の AA 患者 2,115 名における大規模な調査で 25.5% が精神的な問題を抱えていると報告している<sup>174)</sup>。精神的ストレスが主な原因となることも実地診療上経験する。さらに AA の遷延化・難治化を引き起こしている可能性も考えられるが、その点に関してはまだ詳細ははっきりとしていない。

しかし、心理療法にも異なる方法があり、具体的な治療内容や治療効果の評価法も一定していない。また、発毛の対する効果を記載した報告もない。

以上のように、心理療法の発毛に対する有用性は現段階では十分に実証されていない。しかし、専門医の

受診を妨げるものではなく、精神的ストレスやQOLの改善に役立つこともある。診療に際して、担当医が患者の苦痛に耳を傾ける（傾聴する）ことが重要であることに異論はないであろう。

## 文献

- 174) Huang KP, Mullangi S, Guo Y, Qureshi AA: Autoimmune, atopic, and mental health comorbid conditions associated with alopecia areata in the United States, *JAMA Dermatol*, 2013; 149: 789-794.(レベルIV)

## CQ24 星状神経節ブロック療法は有用か

推奨度：C2

推奨文：行わないほうがよい。

解説：2件<sup>175)176)</sup>の症例集積研究が報告され、2件目は1件目に症例を追加したものであった。多発型27例、全頭型31例に、星状神経節ブロック(SGB)を週1~2回実施し、硬毛の回復が58例中42例に認められ、11例は100%発毛した。効果発現までのSGB実施回数、評価時期、脱落例、副作用、再発に関する記述はなかった。

以上よりSGBにより、実施前と比較して脱毛範囲が縮小したことを示唆する弱い根拠が見いだされているが、本法の施行には手技に熟達した他科医師の助力を必要とすること、SGBのAAに対する有用性が、危険性を上回る根拠に乏しいと考えられることから、今後の臨床試験で十分に検討されるまで、日常診療においては行わないほうがよい。

## 文献

- 175) 細谷律子, 太田有史, 小山啓一郎ほか: 難治性円形脱毛症に対する星状神経節ブロックの臨床的検討, *皮膚臨床*, 1986; 28: 697-702.(レベルV)  
176) 永野剛造, 小山啓一郎, 高木 康, 細谷律子: 円形脱毛症に対する星状神経節ブロックの効果—第2報—, *皮膚臨床*, 1988; 30: 1665-1668.(レベルV)

## CQ25 Platelet rich plasma (PRP) 療法は有用か

推奨度：C2

推奨文：行わないほうがよい。

解説：症例数が45例と限定的であるもののplatelet rich plasma (PRP; 自己多血小板血漿)のAAでの発毛促進効果を評価するランダム化比較試験が実施されている<sup>177)</sup>。平均4.85カ所の脱毛斑を有する多発型AA患者を対象にしたこの研究では12カ月後の時点でPRP治療群がステロイド局注群、プラセボ治療群と比較して有意に高い寛解率を示した<sup>177)</sup>。PRPは自己血を

遠心分離して得られる血小板に富む血漿であり、種々の成長因子などを含むことから口腔外科、整形外科領域において創傷治癒の促進などを目的として使用されている<sup>178)</sup>。PRPは毛乳頭細胞に作用し毛成長にかかわる因子の発現を増強する<sup>179)</sup>、あるいは自家植毛後の毛密度の上昇に寄与する<sup>180)</sup>などの報告がある。また、ステロイド局注に抵抗性であった蛇行型AA症例にPRPが有効であったとする症例報告もある<sup>181)</sup>。

以上より、限定的ではあるもののPRP療法の発毛促進効果を示唆するエビデンスが存在する。しかし、評価対象となる症例数は少なく、かつ「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」などの法規に則ってのみ施術可能であり、保険診療外の治療なので、現時点では行わないほうがよい。

## 文献

- 177) Trink A, Sorbellini E, Bezzola P, et al: A randomized, double-blind, placebo- and active-controlled, half-head study to evaluate the effects of platelet-rich plasma on alopecia areata, *Br J Dermatol*, 2013; 169: 690-694.(レベルII)  
178) Maria-Angeliki G, Alexandros-Efstratios K, Dimitris R, Konstantinos K: Platelet-rich plasma as a potential treatment for noncicatricial alopecias, *Int J Trichology*, 2015; 7: 54-63.  
179) Li ZJ, Choi HI, Choi DK, et al: Autologous platelet-rich plasma: a potential therapeutic tool for promoting hair growth, *Dermatol Surg*, 2012; 38: 1040-1046.  
180) Uebel CO, da Silva JB, Cantarelli D, Martins P: The role of platelet plasma growth factors in male pattern baldness surgery, *Plast Reconstr Surg*, 2006; 118: 1458-1466; discussion 1467.  
181) Donovan J: Successful treatment of corticosteroid-resistant ophiasis-type alopecia areata (AA) with platelet-rich plasma (PRP), *JAAD Case Rep*, 2015; 1: 305-307.(レベルIV)

## CQ26 アロマテラピーは有用か

推奨度：C2

推奨文：行わないほうがよい。

解説：脱毛症においては、1件のランダム化比較試験より、エッセンシャルオイルを用いたアロマテラピーの導入により発毛の増強がみられたとする報告<sup>182)</sup>があるものの、非常に限られたエビデンスしかない。

アロマテラピーとは、エッセンシャルオイル(精油)を用いて、その香りを楽しんだり、リラクゼーション誘導効果を得たり、さらに病気の症状の緩和などを目的とした治療法である。最近では、これらは緩和ケアの領域でも広く用いられるようになってきているが、



臨床効果の科学的根拠はいまだ不十分である。

アロマセラピーの方法としては、芳香浴や吸入、内服、全身浴、部分浴、マッサージなどがあげられるが、脱毛治療において精油の種類だけでなく具体的な施術方法などについても詳細な検討はない。

以上のように、アロマセラピーの有用性は現段階では十分に実証されていない。今後の臨床試験で十分に検証されるまで、日常診療においては行わないほうがよい。

#### 文献

- 182) Hay IC, Jamieson M, Ormerod AD: Randomized trial of aromatherapy. Successful treatment for alopecia areata, *Arch Dermatol*, 1998; 134: 1349-1352.(レベル Ib)

### CQ27 鍼灸治療は有用か

推奨度：C2

推奨文：行わないほうがよい。

解説：2編の症例集積研究<sup>183)184)</sup>と、4編の症例報告<sup>185)~188)</sup>がある。前回のガイドライン発行以降は本邦では4例の症例報告の会議録があり、詳細は不明であるが、いずれも発毛を示した。

鍼灸の施術方法は施術者や患者ごとに同一の方法ではなく、病状の経過の記載も不十分で、医学的な評価水準には達していない。

現段階では鍼灸治療による発毛効果に関して有用性を論じる段階にはないが、すでに広く実施され発毛効果を示す症例報告がある点を考慮し、また無効あるいは有害であることを示す良質のエビデンスも存在しないことから、推奨度をC2とした。今後は、実施方法、評価方法を統一し、臨床試験で十分に検証されるべきである。

#### 文献

- 183) Ge S: Treatment of alopecia areata with acupuncture, *J Tradit Chin Med*, 1990; 10: 199-200.  
184) 矢野 忠, 江川雅人: 皮膚科における鍼灸治療の方法と適応, *Derma*, 2003; 74: 82-94.  
185) 清藤直人: 不定愁訴の緩解とともに円形脱毛症が改善した1症例, *東洋医学とペインクリニック*, 2007; 36: 92-98.  
186) 小井土善彦: 美容に対する鍼灸臨床の実際症例集 初心者のための円形脱毛症に対する鍼灸治療, *医道の日本*, 2006; 11 (臨増): 171-177.  
187) 津中俊典, 本間 強, 小林靖弘ほか: 円形脱毛症の鍼灸治療, *医道の日本*, 1993; 59: 75-77.  
188) 三瓶真一: 小児の円形脱毛症に対する鍼灸治療一例, *医道の日本*, 1993; 52: 75-77.

### CQ28 かつらの使用は有用か

推奨度：B

推奨文：多発型・全頭型・汎発型 AA に対して使用するよう勧める。

解説：かつらを使用することは AA の病勢に対して悪影響はないが、紫外線や外傷防御の点で推奨される。AA 患者における使用前後の QOL の改善についての報告は少ない。田中式職業検査 DE-H 法を用いた症例集積研究では、行動の未熟性、情緒の不安定性、不適応感、器官劣等感がかつらの使用によりかなり改善された<sup>189)</sup>。しかしながら、十分な統計学的検討はされておらず、改善が有意であるかどうかは不明である。

福祉用具心理評価スケール (PIADS) を用いた症例集積研究では、かつらを使用していた 49 名の AA 女性患者を対象として、かつらの QOL への影響が検討された<sup>190)</sup>。その結果、PIADS 平均、効力感、積極的適応性、自尊心の 3 因子はともにベースラインに比べて有意に増加し、かつら装着時の見た目への満足度を評価した VAS スケールと正に相関した。以上の結果から、エビデンスレベルは低いものの、かつらは AA 患者の QOL を改善させる効果がある。

海外ではかつらが医療用具として健康保険の対象となっている国もある。本邦においても病的脱毛症に対してのかつらは、医療法上認知されるべきと考え、委員会判断として推奨度 B とした。

#### 文献

- 189) 中島莊吉, 中山雅史: かつらと患者の心理—QOL を考える, *日香粧品誌*, 2002; 26: 28-32.(レベル IV)  
190) Inui S, Inoue T, Itami S: Psychosocial impact of wigs or hairpieces on perceived quality of life level in female patients with alopecia areata, *J Dermatol*, 2013; 40: 225-226.(レベル III)

### CQ29 治療せずに経過観察のみ行うのは有用か

推奨度：C1

推奨文：患者に対し心理的な配慮を行いつつ、治療せずに経過観察するという選択肢を患者へ提示してもよい。

解説：積極的な治療介入をせず、患者の心理面に配慮しつつ経過観察することも AA の「治療」の選択肢のひとつとなり得る。

AA を無治療で経過観察した症例集積研究 (コホート研究) によれば、アトピー性疾患や自己免疫性内分泌疾患などの併存症がない単発型あるいは少数多発型

AA1,716例のうち, 1,263例は1年以内に脱毛斑が消失した<sup>191)</sup>。一方, 重症型である全頭型, 汎発型 AA では略治例は稀であり, 長期間かつ広範囲に脱毛を来している症例の予後は悪い<sup>192)</sup>。

システマティックレビューによればプラセボと比べ明確に発毛を促進させる治療法はなく<sup>193)</sup>, 治療介入により長期予後が改善するという明確なエビデンスもない<sup>192)</sup>。さらにエキスパートオピニオンにおいて, 脱毛の再発を予防できる治療法はないとされている<sup>194)</sup>。

AAでは自己反応性リンパ球のターゲットとなるのは下部毛包であり, 上部毛包に存在する幹細胞は傷害されないため, 寛解期に入れば毛髪は再度成長する<sup>195)</sup>。以上のことを踏まえると, 患者に対し心理的な配慮を行いつつ, 治療せずに経過観察するという選択肢を患

者へ提示してもよい。

## 文献

- 191) Ikeda T: A new classification of alopecia areata, *Dermatologica*, 1965; 131: 421-445.(レベル IV)
- 192) Messenger AG, McKillop J, Farrant P, et al: British Association of Dermatologists' guidelines for the management of alopecia areata 2012, *Br J Dermatol*, 2012; 166: 916-926.(エビデンスレベル I に準ずるものとして参考にした)
- 193) Delamere FM, Sladden MM, Dobbins HM, et al: Interventions for alopecia areata, *Cochrane Database Syst Rev*, 2008; CD004413.(レベル VI)
- 194) Alkhalifah A, Alsantali A, Wang E, et al: Alopecia areata update: part II. Treatment, *J Am Acad Dermatol*, 2010; 62: 191-202, quiz 3-4.(レベル VI)
- 195) Paus R, Cotsarelis G: The biology of hair follicles, *N Engl J Med*, 1999; 341: 491-497.