

令和 6 年 6 月 21 日現在

機関番号：32610

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K17328

研究課題名（和文）重症円形脱毛症での画像診断と免疫学的解析の統合による病態・予後評価システムの構築

研究課題名（英文）Development of the diagnostic system for the prognosis of severe alopecia areata integrating imaging and immunological analysis

研究代表者

木下 美咲（Kinoshita-Ise, Misaki）

杏林大学・医学部・学内講師

研究者番号：40594594

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000 円

研究成果の概要（和文）：円形脱毛症において病態や治療反応性を予測できるシステムの構築を目標に、3D機能を備えた高性能のエコー技術を用いて病変部を観察した。結果、ヘアサイクルの異常や炎症の強さを反映する特徴的所見が確認され、それらの有無が、病期やその後の治療への反応性と関連することも示された。既存の診断技術では確認できない所見の有無を同技術であらかじめ確認することで、個々の患者の疾患の活動性の把握や治療反応性の予測が可能になると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

個々の脱毛症患者の病態や重症度、疾患の活動性を正確に評価するためには頭皮生検（頭皮から組織を採取し病理学的に評価する検査）が有用だが、痛みや傷跡という点で患者に負担を与える検査であり、限られた状況でのみ行われてきた。本研究では3D機能を備えた高性能の超音波技術を用いて円形脱毛症患者の頭皮を観察し、病態や治療反応性と関連した異常所見を同定することに成功した。同技術を円形脱毛症患者に用いることで、患者への負担は最小限に抑えつつ、病態に即した有効な治療法の提案・計画がしやすくなるものと考えられる。

研究成果の概要（英文）：Using novel diagnostic modality: three dimensional ultra-high frequency ultrasound for the assessment of alopecia areata, we succeeded in detecting ultrasonographic findings associated with hair cycle abnormality and inflammation. Additionally, presence of these findings were associated with disease phase and treatment response after the examination. As they are not observable by conventional diagnostic techniques, ultrasonographic findings newly detected in this study would help evaluate disease activity and predict treatment response of individual patients.

研究分野：皮膚科

キーワード：円形脱毛症 超音波 超高周波 三次元 トリコスコピー 予後

1. 研究開始当初の背景

(1) 円形脱毛症における治療反応性の違い

円形脱毛症は比較的頻度の高い脱毛症である。治療は病期や重症度に基づき選択され、急性期ではステロイド全身療法(短期間内服やパルス療法)や局所療法(局所注射や外用)が、慢性期では局所免疫療法に加えて近年では JAK 阻害薬が用いられている。各種治療への反応性は患者ごとに異なる。同等の病期や重症度の患者においても治療の反応性が異なる理由については不明な点が多いが、毛球部周囲の炎症細胞浸潤の程度や浸潤する免疫細胞のプロファイル、毛周期の状態の違いなどが関連しているものと推測されている。

(2) 既存の診断技術の限界

上述の病態の差を評価するための手段として頭皮生検があるが、侵襲的な検査であり、痛みや瘢痕化のリスクを考慮すると容易に繰り返し行えるものではない。非侵襲的検査法であるトリコスコーピー(頭皮・頭髮をダーモスコピーという皮膚観察用の拡大鏡で観察する技術)が普及したことで、頭皮生検を行わずして疾患の活動性や病期をある程度推測できるようになった。しかしながら同技術での観察は頭皮表面および毛髪に限られるため、炎症細胞浸潤の程度や毛周期の状態を直接評価することは不可能である。そのため、非侵襲的でありながら、より深部まで頭皮を観察できる診断技術が必要とされてきた。

(3) 新規画像診断技術の開発と課題

既存の診断技術の弱点をカバーする新規診断技術として、超高周波超音波が注目されている。これは従来の皮膚観察用の超音波診断装置が 20mHz 以下程度の周波数であるのに対し、数 10mHz という高い周波数を備えた検出器を用いることで、皮膚の微細構造の観察に特化した技術である。研究者らはこれまでも同技術を用いた毛髪疾患の診断・評価に関する研究成果を発表している。しかし超高周波超音波にも課題が残されており、毛髪疾患の診断・評価に重要となる水平断の画像描出ができないことが最大の弱点であった。

2. 研究の目的

円形脱毛症患者を対象とし、個々の患者の病態評価や予後の予測を可能にする新たな画像診断技術を構築する。

3. 研究の方法

新たな画像診断技術として、三次元超高周波超音波(以下、3D エコー)に着目した。ひろく皮膚科学用途で微細構造描出のため共同研究開発中の 3D エコーを用い、様々な病期・重症度の円形脱毛症患者を対象に病変部を観察し、予後との関連性を統計学的に解説した。具体的には下記に述べる方法にて研究を遂行した。

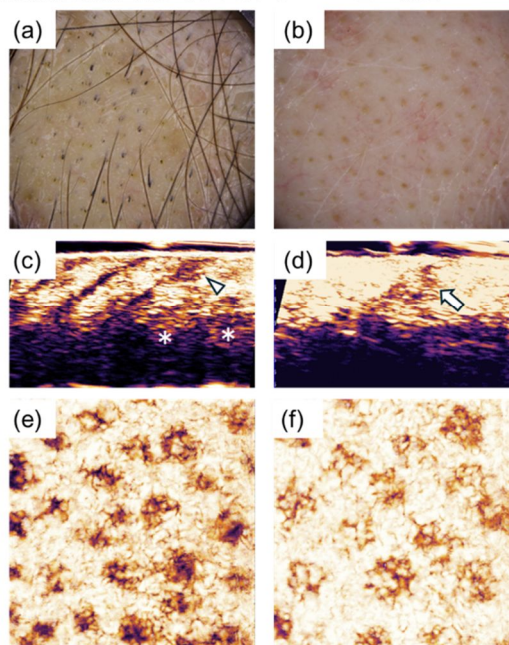
(1) 既存診断技術における病期分類

49 名の円形脱毛症患者を対象に、肉眼的観察および既存診断技術であるトリコスコーピーでの観察を行い、活動期(図 1a)・慢性期(図 1b)・回復期の 3 病期に分類した。トリコスコーピー所見として活動期の指標である broken hairs, black dots, tapering/tapered hairs (図 1a)、慢性期の指標である yellow dots(図 1b)、回復期の指標である short vellus hairs, upright regrowing hairs の有無を参考に分類した。

(2) 三次元超高周波超音波を用いた所見の描出

3D エコーで上記患者の代表的な病変部を観察し、得られた 3D 画像から毛包の傾きを考慮した垂直断(図 1c-d)および水平断画像を再構築した(図 1e-f)。研究者らの過去報告および、その他の超音波診断に関連した過去論文報告にある正常頭皮の観察所見を元に、円形脱毛症の病態に関連していると思われる特徴的な画像所見を抽出した。

図1 活動期と慢性期におけるトリコスコーピー像とエコー所見



(3) 病理組織像とエコー像の対比

上述の特徴的エコー所見の病態における意義につき、過去に取得された円形脱毛症患者の病理組織像と形態学的に対比させ検討した。

(4) 特徴的所見と病期・予後との関連性の解析

画像取得から3カ月後の患者の治療経過につき、3Dエコーで観察した部位における発毛の有無に基づき、反応良好群・反応不良群に分け、上記で得られた各所見の有無と病期および治療反応性との関連を統計学的に解析した。

4. 研究成果

(1) 特徴的画像所見の描出

過去報告における正常頭皮画像および病理所見に照らし合わせて画像を観察、解析したところ、下記の3所見を特徴的所見として捉えることに成功した。

①毛包漏斗部における逆三角形の低エコー領域 (inverse triangular hypoechogenicity; ITH) (図1c矢頭)

毛包漏斗部に相当する深さで毛包構造が逆三角形型を呈し、皮表に向かって広がるように開口する像が確認された。

②毛包峽部での卵円形高エコー領域 (hyperechogenic ovoid structures; HOS) (図1d矢印)
毛包峽部の深さで毛包径が拡大し、毛包内部に卵円形の高エコーな構造を含む様子が観察された。同構造は水平断では毛包を充填するように広がる不均一なエコー像として観察された。

脂肪織内の毛包周囲高エコー領域 (perifollicular hyperechogenicity in subcutis; PHS) (図1c*印)

真皮直下の脂肪織内に毛包周囲の高エコー領域が確認された。水平断ではこの高エコー領域は毛包を取り囲むように認められた。

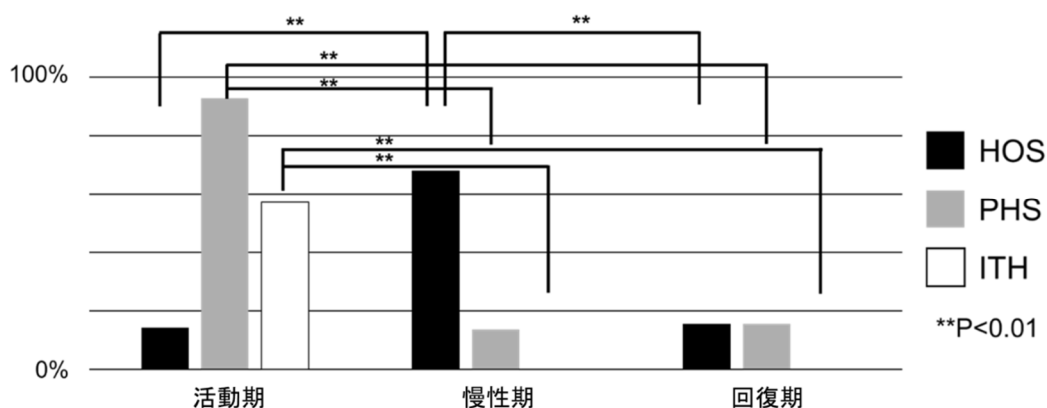
(2) 病理組織像との対比

上述の特徴的エコー所見の病態における意義につき、過去に取得された円形脱毛症患者の病理組織像および過去論文報告をもとに検討した結果、ITHは成長期毛包が休止期に移行する過程において、毛包の下端が委縮しながら上昇していく様子を、HOSは毛幹脱落后に長期経過した毛包に皮脂と角質物が貯留した状態を、PHSは成長期毛包の毛球部周囲の炎症細胞浸潤を捉えた像であると考えられた。

(3) 病期とエコー所見の関連性

上述の3所見につき、活動期、慢性期、回復期における頻度の差について統計学的に解析したところ、PHSとITHは急性期に、HOSは慢性期に優位に頻度が高い所見であった。特にITHは活動期のみに特異的にみられた(図2)。

図2 各病期における所見の頻度



(4) 予後予測因子としての有用性

上述の3所見の有無と観察3か月後の治療反応性との関連を解析したところ、HOSは反応不良群に優位に頻度の高い所見であった。慢性期の患者に限った解析でも、HOSは反応不良群に頻度が高い傾向があった。またPHSやITHは全体の解析では予後とは有意には関連しなかったが、PHSは回復期患者において反応不良群に高頻度に、ITHは活動期患者において反応良好群に高頻度にみられる傾向があった。

(5) 本研究成果の位置付け

本研究により円形脱毛症の病態と関連する特徴的なエコー所見を同定することができ、さらにそれらが予後に関連することが示唆された。特記すべきは、現在広く用いられている既存の診断技術：トリコスコピーによる評価では同等の病期であると判断された患者の間においてもエコー所見が異なり、その差が予後と関連したことである。3D エコーを治療開始前に用いることで、個々の患者の病態の把握や予後の予測が可能になるものと考えられる。本技術は非侵襲的であり、受診の度に、複数の箇所に行うことができるため、患者への負担の軽減という観点からも意義あるものと考えられる。

(6) 今後の展望

症例数を増やすことで、着目した3所見以外の新たな所見を同定すること、統計学的解析を追加し、所見と予後との関連をより正確に評価することを目指す。また取得した三次元画像からあらゆる角度での二次元画像の再構成が可能であるという特性を活かし、爪や汗腺・脂腺など、生検での評価が困難な部位や、既存の診断方法に課題の残る他の付属器疾患における意義についても検討することで、皮膚科学の広い領域における非侵襲的診断技術の発展を目指す。

< 参考文献 >

Kinoshita-Ise M, Ohyama M, Ramjist JM, Foster SF, Yang VXD, Sachdeva M, Sade S, Shear NH. Ultra high-frequency ultrasound with seventy-MHz transducer in hair disorders: Development of a novel noninvasive diagnostic methodology. J Dermatol Sci. 102(3). 167-176. 2021, 6.

Kinoshita-Ise M*, Sachdeva M. Update on trichoscopy: Integration of the terminology by systematic approach and a proposal of a diagnostic flowchart. J Dermatol. 49(1):4-18. 2022. 1.

Kinoshita-Ise M, Fukuyama M, Ohyama M. Recent advances in understanding of the etiopathogenesis, diagnosis, and management of hair loss diseases. J Clin Med. 12(9): 3259. 2023. 5.

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1 . 著者名 Takahashi Ryo, Kinoshita-Ise Misaki, Yamazaki Yoshimi, Fukuyama Masahiro, Ohyama Manabu	4 . 巻 -
2 . 論文標題 Increase in CD8+ Effector Memory T Cells Re-Expressing CD45RA Correlates with Intractability of Severe Alopecia Areata	5 . 発行年 2024年
3 . 雑誌名 Journal of Investigative Dermatology	6 . 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jid.2024.01.006	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計13件（うち招待講演 6件／うち国際学会 4件）

1 . 発表者名 Iwasaki Tatsuro, Kinoshita-Ise Misaki, Ida Taichiro, Masayuki Amagai, Manabu Ohyama
2 . 発表標題 Three-dimensional ultra-high frequency ultrasound facilitates image processing to visualize microstructural changes of hair follicles and detects distinct disease phases of alopecia areata
3 . 学会等名 International Societies for Investigative Dermatology（国際学会）
4 . 発表年 2023年

1 . 発表者名 岩崎達郎、木下美咲、伊田泰一郎、福山雅大、天谷雅行、大山学
2 . 発表標題 超高周波3D 超音波を用いた円形脱毛症の特徴的所見の可視化と病態における意義 についての検討
3 . 学会等名 第31回毛髪科学研究会
4 . 発表年 2023年

1 . 発表者名 岩崎達郎、木下美咲、伊田泰一郎、天谷雅行、大山学
2 . 発表標題 超高周波3D超音波を用いた円形脱毛症における特徴的病理所見の可視化と予後予測因子の検討
3 . 学会等名 第49回皮膚かたち研究学会
4 . 発表年 2023年

1．発表者名 木下美咲
2．発表標題 脱毛症の診断法アップデート
3．学会等名 第122回日本皮膚科学会総会（招待講演）
4．発表年 2023年

1．発表者名 木下美咲
2．発表標題 脱毛症診断の今と未来～次世代診断技術で覗く世界～
3．学会等名 第32回日本形成外科学会基礎学術集会（招待講演）
4．発表年 2023年

1．発表者名 木下美咲
2．発表標題 円形脱毛症の診断と評価
3．学会等名 第28回日本臨床毛髪学会学術集会
4．発表年 2023年

1．発表者名 木下美咲
2．発表標題 炎症性毛髪疾患の基礎から応用まで：アップデートの知識を学ぶ
3．学会等名 第86回日本皮膚科学会東京支部学術大会（招待講演）
4．発表年 2022年

1．発表者名 木下美咲
2．発表標題 円形脱毛症UPDATE：診断・治療の実際を学ぶ
3．学会等名 第73回日本皮膚科学会中部支部学術大会（招待講演）
4．発表年 2022年

1．発表者名 Misaki Kinoshita-Ise
2．発表標題 Diagnostic and therapeutic strategies for alopecia areata
3．学会等名 The 47th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology（国際学会）
4．発表年 2022年

1．発表者名 木下美咲
2．発表標題 しなやかな脱毛症診療をめざして 患者さんの質問にこう答える！画像診断法の活用とともに
3．学会等名 第37回日本臨床皮膚科医会総会・臨床学術大会シンポジウム（招待講演）
4．発表年 2021年

1．発表者名 木下美咲
2．発表標題 脱毛症Update 教科書にはない実際のはなし
3．学会等名 第85回日本皮膚科学会東京支部学術大会（招待講演）
4．発表年 2021年

1. 発表者名 Misaki Kinoshita-Ise, Manabu Ohyama, Neil Shear
2. 発表標題 Ultra high-frequency ultrasound: A novel noninvasive diagnostic technology for hair diseases
3. 学会等名 The 29th Annual Meeting of Society for Hair Research (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Misaki Kinoshita-Ise, Manabu Ohyama, Stuart Foster, Shachar Sade, Neil Shear
2. 発表標題 Ultra high-frequency ultrasound provides a novel noninvasive diagnostic method for hair diseases complementing conventional modalities
3. 学会等名 The 46th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology (国際学会)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------