

氏 名	若林 麻記子
学 位 の 種 類	博 士 （医 学）
学 位 記 番 号	博 士 甲第690号
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当
学 位 授 与 年 月 日	平成25年 9月11日
学 位 論 文 題 目	Usefulness of dapsone for the treatment of Asian severe acne (アジア人の難治性座瘡に対するダブソンの有効性)
審 査 委 員	主査 教授 谷 徹 副査 教授 岡部 英俊 副査 教授 縣 保年

論文内容要旨

※整理番号	696	(ふりがな) 氏 名	わかばやし まきこ 若林 麻記子
Usefulness of dapsone for the treatment of Asian severe acne (アジア人の難治性痤瘡に対するダプソンの有効性)			
(研究目的) 尋常性痤瘡（いわゆるにきび）は毛包・脂腺の炎症性疾患で思春期の男女に好発するコモンディジーズである。その病因はアクネ桿菌、男性ホルモン、ストレスなど多因子が関与する。 軽症の痤瘡の治療は、スキンケアに加え、アダパレン外用、抗生剤外用・内服療法が行われる。しかし、重症の痤瘡である嚢腫性痤瘡、集簇性痤瘡はこれらの治療では十分な効果が得られず難治である。欧米のガイドラインでは、難治性重症痤瘡にイソトレチノイン内服が第一選択となっており、1970 年代より使用されているが、本邦では催奇形性の問題があり認可されていない。本邦では 2008 年、日本皮膚科学会が尋常性痤瘡治療ガイドラインを作成したが、難治性重症痤瘡の治療については言及されていない。 痤瘡の病態形成には好中球が強く関与していることが知られている。このため我々は、1930 年代後半から使用されるようになった抗生剤、抗炎症剤であるダプソンに注目した。ダプソンは多核白血球由来の活性酸素産生を抑制し、好中球による組織障害を阻害する。さらにマクロファージからのサイトカイン産生を抑制する。難治性痤瘡に対するダプソンの有効性を報告した例は、これまで欧米で 3 例、本邦で 1 例しかなく、有効性のエビデンスや安全性の報告は少ない。 今回我々は、スキンケア、アダパレン外用、抗生剤外用・内服療法に抵抗性で、治療に難渋した嚢腫性痤瘡、集簇性痤瘡に対してダプソンを投与し、痤瘡の主症状である丘疹、膿疱、嚢腫、結節、潰瘍に対する効果を検討し、さらに副作用の発現がないか検討した。 (方法) 2008 から 2012 年の一般的な抗生剤外用、内服療法に抵抗性で治療に難渋する嚢腫性痤瘡、集簇性痤瘡をエントリーした（嚢腫性痤瘡 3 例、集簇性痤瘡 2 例、平均 34 歳、男性 2 名・女性 3 名）。			

- (備考) 1. 論文内容要旨は、研究の目的・方法・結果・考察・結論の順に記載し、2 千字程度でタイプ等で印字すること。
2. ※印の欄には記入しないこと。

(続 紙)

集簇性瘡瘡は 丘疹、結節、皮下瘻孔、面皰、癰痕など多彩な皮疹を形成するものと定義した。囊腫性瘡瘡は結節あるいは囊腫が 10 個以上のものと定義した。ダブソンの副作用などについて十分なインフォームドコンセントを行い同意を得て、ダブソンの投与を行った。ダブソンの初期量は 50mg/日として、4 週間施行した。外用療法は 5 例に抗生剤、3 例にアダパレン外用を併用したが、ダブソン投与前後で条件を変えなかった。臨床効果の評価は、エントリーした患者の丘疹、膿疱、囊腫、結節、潰瘍の各々の総計、またこれらの皮疹すべての総計をダブソン投与前、投与 4 週間後で比較した。(n=5)

(結果)

ダブソン投与により 4 例は皮膚症状が改善したが、1 例は改善が見られなかった。ダブソン投与前と 4 週間後では、皮疹の総数、丘疹、囊腫、結節の数において有意な減少を認めた。(p<0.05) しかし、治療前後で潰瘍、膿疱の数の有意差は認めなかった。

(考察)

ダブソンは抗生剤として、古くはハンセン病、カリニ肺炎、マラリアなどに使用されていた。抗炎症作用を持ち、多核白血球由来の活性酸素産生を抑制し、好中球による組織障害を阻害し、またマクロファージからのサイトカイン産生を抑制することが知られている。これらの作用が瘡瘡に奏効すると考えられている。皮膚科領域では他に、好中球に関連した多くの疾患に使われてきた。

ダブソンは副作用があり、使用にあたっては注意しなければならない。副作用として重要なものに溶血性貧血、メトヘモグロビン血症があり、白血球減少、肝障害、腎障害が起こりうる。重篤なものとしては DDS 症候群があり、3~6 週間で発熱、全身倦怠感、肝炎、蛋白尿、リンパ節腫脹、白血球減少、異型リンパ球を混ざるリンパ球増多を伴って全身に皮疹を生じる。皮疹は紅斑丘疹型が多い。DDS 症候群は 0.5%の頻度でおけると報告されている。しかし、今回の 5 症例では、投与 2 週間毎に血液検査を行ったが副作用は起こっていない。

(結論)

ダブソンは、日本のようにイソトレチノインが認可されていない国において、一般的な抗生剤外用、内服、アダパレン外用に抵抗性で、治療に難渋する囊腫性瘡瘡、集簇性瘡瘡の選択肢の 1 つとして考慮してもよいと思われる。しかし、瘡瘡における使用は保険適応外であるため、十分なインフォームドコンセントが必要であり、副作用に注意しなければいけない。今後、難治性瘡瘡に対してダブソンを用いた症例を蓄積していき検討していく必要があると思われる。

学位論文審査の結果の要旨

整理番号	696	氏名	若林 麻記子
論文審査委員			
(学位論文審査の結果の要旨) 抗菌薬外用、内服療法、アダパレン外用に抵抗性で、治療に難渋した囊腫性痤瘡、集簇性痤瘡に対してジミノジフェニルスルホンを投与する前向き研究を行い、その有効性ならびに副作用について検討した。 2008 から 2012 年に滋賀医科大学皮膚科を受診した囊腫性痤瘡、集簇性痤瘡患者のうち、5 名をエントリーした。ダプソン 50mg を 4 週間投与し、投与前後で外用薬の条件は変えず、治療前と治療 4 週間後で皮膚症状（皮疹の総数、丘疹、膿疱、囊腫、結節、潰瘍の数）を比較検討した。ダプソン投与により、5 例中 4 例で臨床的な改善を認めた。皮疹の総数、丘疹、囊腫、結節の数は有意な減少を認めた ($p < 0.05$)。また、5 例すべてに副作用は認めなかった。 この臨床研究により、本邦のようなイソトレチノインが認可されていない国において、難治性の囊腫性痤瘡、集簇性痤瘡の治療の選択肢の一つとして考慮できるのではないかと考えられた。痤瘡におけるダプソン使用例の副作用の報告はないが、保険適応外であるため、十分なインフォームドコンセントが必要である。 本論文は、抗菌薬外用、内服療法、アダパレン外用に抵抗性で治療に難渋する囊腫性痤瘡、集簇性痤瘡に対して、ダプソンという選択肢をイソトレチノインが認可されていない国々に発信するものであり、最終試験として論文内容関連した試問を受け合格したので、博士（医学）の学位論文に値するものと認められた。 (総文字数 583 字)			
(平成 25 年 9 月 2 日)			