

氏 名 藤 井 紀 和
学 位 の 種 類 博 士 (医 学)
学 位 記 番 号 博 士 (論) 第 3 7 3 号
学 位 授 与 の 要 件 学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
学 位 授 与 年 月 日 平 成 2 2 年 3 月 2 5 日
学 位 論 文 題 目 Photochemotherapy combined with tacalcitol occlusive dressing in
the treatment of wide-spread psoriasis vulgaris

(汎発性尋常性乾癬に対する光化学療法とタカルシトール密封療法の
コンビネーション治療)

審 査 委 員 主 査 教 授 木 村 博
副 査 教 授 村 上 節
副 査 教 授 岡 田 裕 作

論文内容要旨

※整理番号	377	(ふりがな) 氏名	ふじい のりかず 藤井 紀和
学位論文題目	Photochemotherapy combined with tacalcitol occlusive dressing in the treatment of wide-spread psoriasis vulgaris (汎発性尋常性乾癬に対する光化学療法とタカルシトール密封療法の コンビネーション治療)		
<p>(研究目的)</p> <p>ソラレン光化学療法 (PUVA 療法) は難治性の尋常性乾癬の治療手段であり、活性型ビタミン D₃ 軟膏を併用することで、治療効果が増強されることが知られている。しかし併用療法の治療効果が増強される機序はわかっていない。今回の研究の目的の一つ目は、PUVA 療法と活性型ビタミン D₃ 併用療法が PUVA 療法単独と比較して、乾癬病変の真皮の炎症、表皮の角化亢進をより効果的に抑制しているかどうかを比較検討し作用増強機序について考察した。</p> <p>PUVA+活性型ビタミン D₃ 併用療法は PUVA+ステロイド外用に比べて臨床効果が優れているという報告はこれまでされている。しかし、世界的標準治療法の1つである PUVA+コールタール併用療法との臨床比較研究はなされていない。二つ目の研究目的は PUVA+活性型ビタミン D₃ 併用療法と PUVA+コールタール併用療法の間で臨床効果を比較検討し、PUVA+活性型ビタミン D₃ 併用療法が PUVA+コールタール併用療法に代わる治療として妥当であるか検討した。</p> <p>(方法)</p> <p>汎発性乾癬の入院患者に対して、背部または下肢で左右比較試験を 2 週間行った。PUVA 治療は週に 5 回し、外用は密封療法で行った。臨床効果の評価は治療前後での紅斑、浸潤、鱗屑を点数化 (各 0-4 点) し、その合計点を sum score として評価した。免疫組織学的な評価は治療前後での病変部病理組織標本を作製し、免疫組織染色 (Ki-67、CD5、elastase+neutrophil) を行った。Ki-67 は 100 基底細胞あたりの陽性細胞の数を、CD5、elastase+neutrophil は 1 mmあたりの表皮内陽性細胞数をカウントした。研究 A: PUVA+活性型ビタミン D₃ であるタカルシトール (2 μg/g 含有) 軟膏と PUVA+白色ワセリンの臨床効果、免疫組織学的評価を行った (n=4)。研究 B: PUVA+タカルシトール (2 μg/g) 軟膏と PUVA+コールタール軟膏の臨床効果を評価した(n=28)。</p>			

- (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。

(結果)

研究 A : 臨床効果では、4 例すべてで PUVA+タカルシトール軟膏の方が優れた臨床効果を示した。PUVA+タカルシトール軟膏は PUVA+白色ワセリンより sum score で有意な減少を認めた ($P < 0.01$)。免疫組織染色は治療前に比べ両治療とも、Ki-67、CD5、elastase⁺neutrophil 陽性細胞数は減少した。両治療間の比較では、CD5 のみ PUVA+タカルシトール軟膏が PUVA+白色ワセリンより有意な減少を認めた ($P < 0.05$)。研究 B : 臨床効果は 28 例中 7 例で PUVA+タカルシトール軟膏が優れた臨床効果を示し、9 例で PUVA+コールタール軟膏が優れた臨床効果を示した。12 例は同等の臨床効果を示した。両治療間で sum score の有意な差は認めなかった。両治療とも、治療前に比べて、sum score の有意な減少を認めた ($P < 0.05$)。

(考察)

研究 A の免疫組織染色で PUVA+タカルシトール軟膏が PUVA+白色ワセリンより CD5 の有意な減少をもたらした。このことから、PUVA 療法と活性型ビタミン D₃ 併用療法の作用増強機序は T 細胞への抑制が関与すると考えられた。尋常性乾癬の病態に Th17 細胞の関与が考えられている。Th17 細胞の分化・増殖に関与している IL-23 は p40 と p19 とが結合した p40/p19 二量体として作用する。活性型ビタミン D₃ は IL-23 の p40 の発現を転写レベルで抑制することが報告されている。PUVA 療法と活性型ビタミン D₃ 併用療法の T 細胞への抑制作用は IL-23 の産生が抑制され Th17 細胞が減少したことによると推測される。

研究 B の結果より、PUVA+タカルシトール軟膏は、世界的な標準治療である PUVA+コールタール軟膏と比べて治療効果 (sum score の変化) に有意な差を認めなかった。コールタールを用いた治療は非常に有益である一方、刺激反応、発癌性などの副作用が問題である。活性型ビタミン D₃ 軟膏にこのような副作用はない。広範囲の病変を伴った尋常性乾癬治療の選択肢の 1 つとして PUVA+タカルシトール軟膏が PUVA+コールタール軟膏に代わり有用であると考えられた。

(結論)

- 尋常性乾癬に対する PUVA+活性型ビタミン D₃ 軟膏併用療法の作用増強機序として、T 細胞への抑制増強作用が示唆された。
- 広範囲の病変を有する尋常性乾癬に対して、PUVA+活性型ビタミン D₃ 軟膏密封療法は PUVA+コールタール軟膏密封療法に代わる有用な治療である。

学位論文審査の結果の要旨

整理番号	377	氏名	藤井 紀和
論文審査委員			
<p>(学位論文審査の結果の要旨)</p> <p>尋常性乾癬に対して、ソラレン光化学療法 (PUVA 療法) と 2 μg/g タカルシトール軟膏 (活性型ビタミンD₃軟膏) の併用が有効であることは報告した。今回の研究は、①PUVA 療法単独と PUVA+タカルシトール軟膏を同一患者で左右比較し、治療前後で免疫染色を行い、併用による治療効果増強機序について検討した。②PUVA+タカルシトール軟膏と中等から重症尋常性乾癬の世界的標準的治療である PUVA+コールタールを同一患者で左右比較し、治療前後で臨床効果を検討した。</p> <p>以上2つの研究を行い、以下の点を明らかにした。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) PUVA+タカルシトール軟膏併用療法の作用増強機序の1つとして、T細胞への抑制増強作用が示唆された。 2) PUVA+タカルシトール軟膏併用療法は広範囲の病変を有する尋常性乾癬に対して有用な治療法であることが示された。 <p>本論文は、尋常性乾癬に対する、PUVA+タカルシトール軟膏併用療法の作用増強機序と臨床効果について新しい知見を与えたものであり、最終試験として論文内容関連した試問を受け、博士 (医学) の学位論文に値するものと認められた。</p> <p style="text-align: right;">(平成 22年 1月 26日)</p>			