

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

旭川厚生病院医誌 (2009.06) 19巻1号:8～13.

難治性円形脱毛症に対する局所免疫療法
—SADBE療法—

橋本喜夫, 中村哲史, 竹田恵子, 水元俊裕, 鈴木悠加

難治性円形脱毛症に対する局所免疫療法—SADBE療法—

橋本喜夫¹⁾ 中村哲史¹⁾ 竹田恵子¹⁾
水元俊裕¹⁾ 鈴木悠加²⁾

要 旨

9例の難治性円形脱毛症（多発型、全頭型、汎発型）の患者に対し、squaric acid dibutylester (SADBE) の外用療法を行い、その臨床効果について検討を行った。8 (88.9%) 例の症例でPR (partial response ; 脱毛面積の30%以上の発毛) 以上の効果が認められ、3例 (33.3%) の症例ではCR (complete response ; 完全寛解) が得られた。

CRの1例では6ヶ月後に円形脱毛斑の再発が認められたが、1ヶ月に1回塗布する維持療法により、経過良好である。発毛がみられるまでの期間は1.5ヶ月～11ヶ月で平均4.7ヶ月、汎発型の症例ではSADBEを塗布していない眉毛、睫毛にも発毛がみられた。副作用として1例に強い接触皮膚炎がみられたが、濃度を下げて、徐々に再開することで継続可能であった。SADBE療法をはじめとする局所免疫療法は難治性円形脱毛症において、通常の治療で効果がみられない場合の、セカンドラインの治療として第一に考えるべき治療法である。

Key Words : 難治性円形脱毛症、多発型、全頭型、汎発型、SADBE、局所免疫療法

緒 言

円形脱毛症 (Alopecia areata ; AA) は急速に脱毛をきたす疾患で、近年は自己免疫性の疾患の一つであるという考えが主流であるが、原因はいまだ不明である。単発で小型の脱毛の場合 (単発型) はステロイド外用剤のみで効果が十分みられる。しかし、脱毛斑が多発し、頭髪部位の50%以上に及ぶ多発型や、頭髪部位すべてが脱毛する全頭型や、眉毛、睫毛、陰毛なども脱毛する汎発型の場合は治療に抵抗性である。本邦においてはAAに確立された治療ガイドラインはなく、特に難治性AAの治療指針の確立が望まれる。今回、われわれは難治性AA患者にSADBEによる局所免疫療法を行い、その発毛効果を検討したので報告する。

対象と方法

対象患者

2006年3月から2008年3月まで旭川厚生病院皮膚科を受診した難治性円形脱毛症患者のうち、SADBEによる局所免疫療法を施行し、6ヶ月以上通院治療ができた9例を対象とした。ただし、全ての患者は重症で、SADBEの治療内容の説明を十分行い、ドロップアウトした症例はない。

方法

2% SADBEアセトン溶液を上腕内側に鳥居製薬製パッチテスト用絆創膏で48時間感作させ、2週間後から $10^{-17}\%$ 、 $10^{-16}\%$ ～0.0001%、0.001%、0.01%、0.1%、1%までの18種類の濃度のアセトン溶液を用意し、患者に応じて薄い濃度 (普通は $10^{-13}\%$ または $10^{-12}\%$ から開始) のアセトン溶液を脱毛部位に絵筆で1.5～2 ml塗布する。1～2週間に一度の間隔で塗布し、紅斑または痒みが出る濃度まで少しずつ濃度を濃くし、がまん可能な紅斑を呈する濃度を最終濃度とし

1) 旭川厚生病院 皮膚科 〒078-8211 旭川市1条通24丁目
2) 旭川厚生病院 薬剤科

表1：患者9例のまとめ

症例番号	年齢, 性	臨床型	発毛時期	最終濃度	効果	備考
1	46, F	汎発型	11ヶ月	1.0%	PR+R	ステロイド内服歴5年 罹病期間8年
2	48, F	多発型	3ヶ月	10 ⁻⁵ %	CR+R	10ヶ月後再発。維持療法中。 罹病期間7ヶ月
3	32, F	汎発型	1.5ヶ月	10 ⁻³ %	CR	1年以上再発なし 罹病期間4ヶ月
4	48, F	多発型	5ヶ月	10 ⁻⁴ %	PR	通院治療が不定期 罹病期間9年
5	62, F	汎発型	6ヶ月	10 ⁻¹ %	PR	バセドー病治療中 罹病期間1年4ヶ月
6	52, F	汎発型	2ヶ月	10 ⁻³ %	CR	1月に1回維持療法中 罹病期間7ヶ月
7	55, M	汎発型	3ヶ月	10 ⁻⁴ %	PR	通院治療が不定期 罹病期間2ヶ月
8	65, F	全頭型	6ヶ月	10 ⁻³ %	PR	大腸癌合併, 化学療法も施行中。 罹病期間6ヶ月
9	60, F	全頭型	まだ	10 ⁻³ %	N	ステロイド内服15ヶ月 罹病期間1年7ヶ月

て治療を続けた。内服薬は抗アレルギー剤, 抗ヒスタミン剤内服は可とした。その他の外用剤は併用せず, 痒み紅斑が辛い時のみステロイド外用剤を併用した。

効果判定

Rokhsar¹⁾の判定法に準じて, 脱毛部全体に十分な発毛がみられたものをCR: complete response, 脱毛部位の30~90%の面積に発毛がみられたものをPR: partial response, 発毛がみられないか, みられても30%以下のものをN: no regrowth, 治療後あるいは軽快後に再発したものをR: relapseとした。Rの記載方法としては一度治療後に再発した場合はCR+R, 90%の発毛がみられた後にまた悪化したものをPR+Rと表記した。判定時期は少なくとも6ヶ月以上経過を観察し, 症状が固定し, 主治医が最終的判断が下せる時期に行った。

結 果

症例の年齢, 性, 病型, 罹病期間, 発毛時期, 効果などは表1に一括して示す。9例の平均罹病期間は2年5ヶ月で, 9例中8例がCRまたはPRで有効以上の有効率は88.9%になる。発毛までの期間は1.5ヶ月~11ヶ月で, 平均4.7ヶ月であった。汎発型の症例ではSADBEを塗布していない眉毛, 睫毛にも発毛が認められた。

再発は2例にみられ症例2はCRのあと6ヶ月後に再発したが, 1ヶ月に1回の維持療法(SADBE塗布)で, 良好な経過をとっている。症例1は8年ぶりに発毛がみられ, PRとなり70%以上の発毛後, 治療抵抗性に陥り(感作効果なくなる)再び脱毛が始まった。

症 例

SADBEによる局所免疫療法が有効であった症例を下記に示す。

症例3: 32歳, 女性。

初診: 2007年2月14日

診断: 汎発型円形脱毛症

現病歴: 初診の2ヶ月前, 出産。初診の4日前に頭部の円形脱毛斑に気づき, 当科を受診した。ハイゼット内服と, フロジン液で対症的に様子みるも, 脱毛斑が拡大癒合し, 3ヶ月後にはほぼ全頭部に脱毛が拡大し, 眉毛, 睫毛の脱毛もみられた。2007年5月21日からSADBEを10⁻¹³%から開始した。

経過: SADBE開始1ヶ月後に少しづつvellous hairs(軟毛)が見られるようになり(図1), その後順調に発毛し, 10月9日にはほぼ全頭部に発毛がはじまった(図2)。治療開始9ヶ月後(図3)には眉毛, 睫毛も生え揃い, 発病前に完全に戻り, 治療を終了した(最終濃度10⁻³%)。遠隔地在住で維持療法はしていない



図1：32歳，女性。後頭部。治療1ヶ月後。両耳はSADBEが付着しないようにガーゼで保護している。

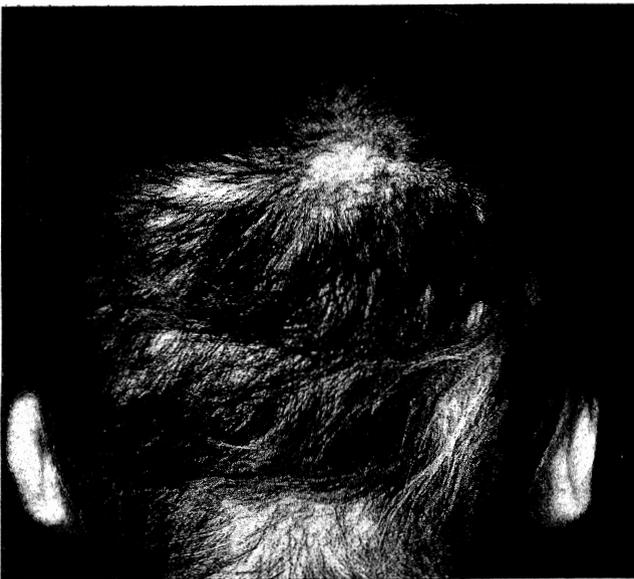


図2：SADBE治療開始5ヶ月後（後頭部）。発毛順調。

が、その後1年2ヶ月間再発はない。

症例6：52歳，女性。

初診：2008年1月22日

診断：汎発型円形脱毛症

現病歴：初診の7ヶ月前に脱毛がはじまり，約2ヶ月で全頭部に脱毛が拡大した。近医皮膚科を5ヶ月間通院し，内服，外用による治療をしていたが，改善なく，当科を受診。全頭型脱毛で，眉毛，睫毛もない。治療に対する不満と，病気に対する不安感で心気症となり外来で泣いている。基礎疾患の有無を確認し，合併症もなく，2月19日からSADBEを開始した。

経過：SADBE療法開始時の臨床像（図4）を示す。



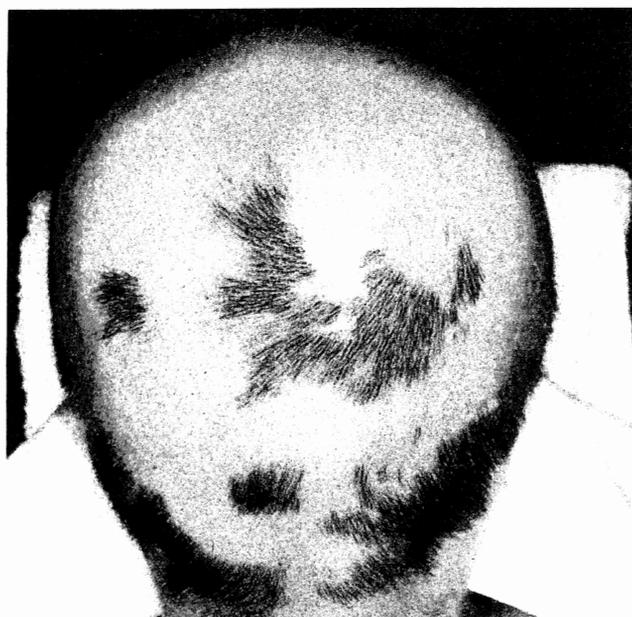
図3：治療終了時（後頭部）。眉毛，睫毛も生え揃う。

開始2ヶ月後からvellous hairsの増加がみられ，4ヶ月後には発毛部位の拡大がみられた（図5）。さらに治療開始6ヶ月後には発毛面積が拡大し，80%を越えた（図6）。11月17日にはCRと判定し（図7），現在1ヶ月に1回の維持療法（最終濃度 $10^{-3}\%$ ）を行って，経過良好である。なお，治療効果に伴い，患者の心気的症候は全くなかった。

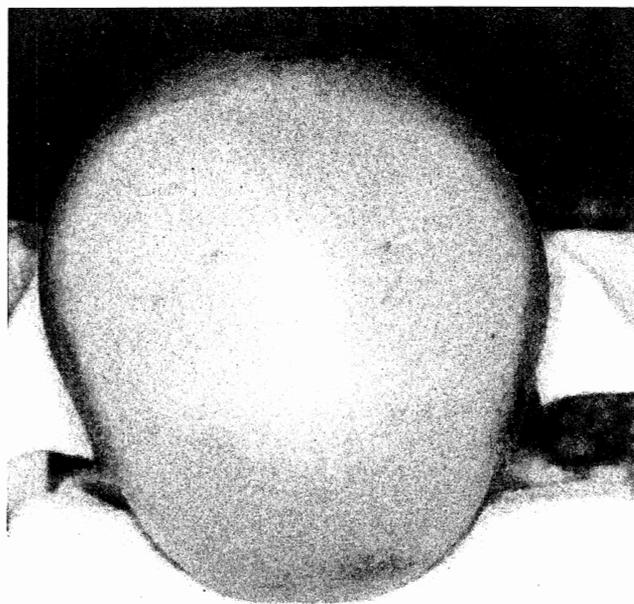
考 案

局所免疫療法は自然界や日常生活空間には存在しない強力な人工感作物質を用いて，脱毛部位に軽い接触皮膚炎を起こす治療法である。感作物質としてははじめはDNCBが用いられたが，発癌性が指摘され，以後はSADBEやDPCP（diphencyprone）が用いられている。SADBEは光と熱に不安定という報告はなく，遺伝子突然変異試験では突然変異を起こさないことが確認されている。

Happleら²⁾が脱毛症の治療にはじめてSADBEを応用し，改善以上87%（寛解70%）の成績を得ている。脱毛症の治療効果の判定は困難で，現在までに明確な効果判定基準はない。このため，過去の諸家の報告の有効率や治療率には開きがある。森³⁾がまとめたところだと局所免疫療法の有効率は30~70%である。1980年~1996年までの英文誌に掲載されたSADBEまたはDPCPによる局所免疫療法の論文をRokhsarら¹⁾がまとめている。彼らは自ら定めた比較的簡単な評価判定基準を用いて，これらの英文報告を再検討している。それによるとSADBEによる治療で完全寛解（CR）した比率と30~90%の面積で発毛した（PR）比率の合計CR+PRは各報告例で29~87%であり，平均すると59

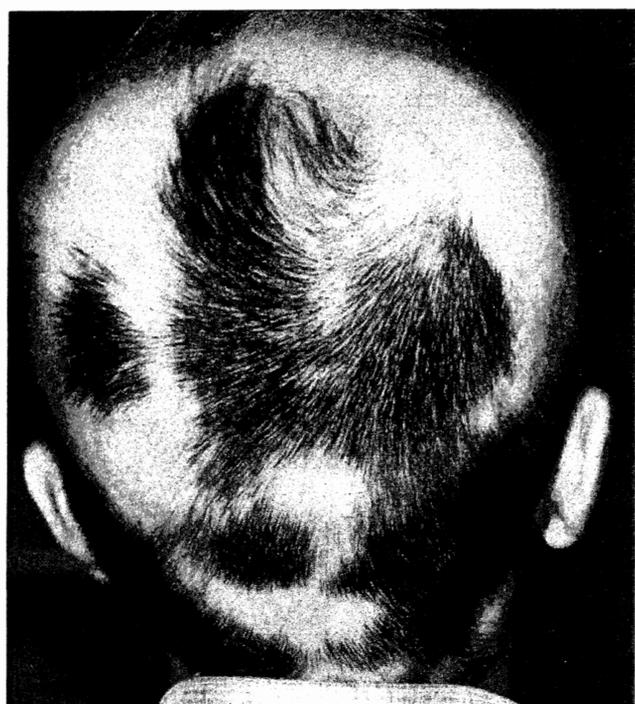


後頭部



頭頂部

図4：52歳，女性。後頭部と頭頂部の治療開始時の臨床像。



後頭部



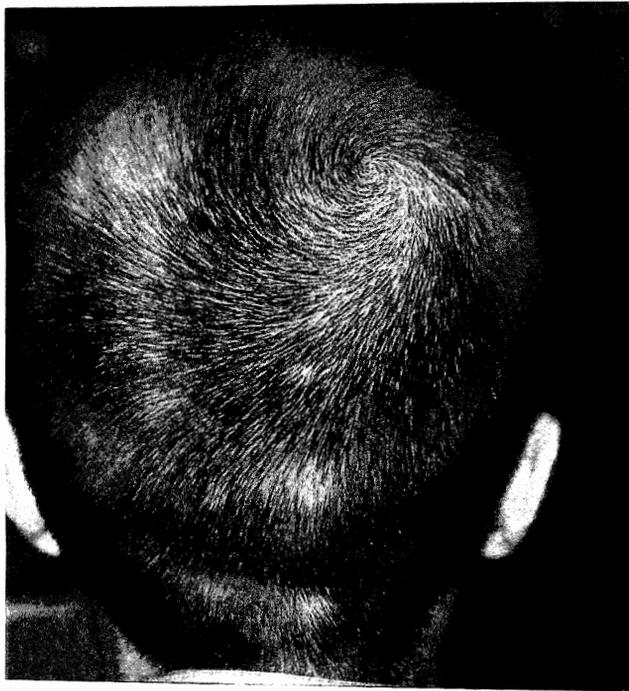
頭頂部

図5：開始4ヶ月後。発毛部位の拡大がみられる。

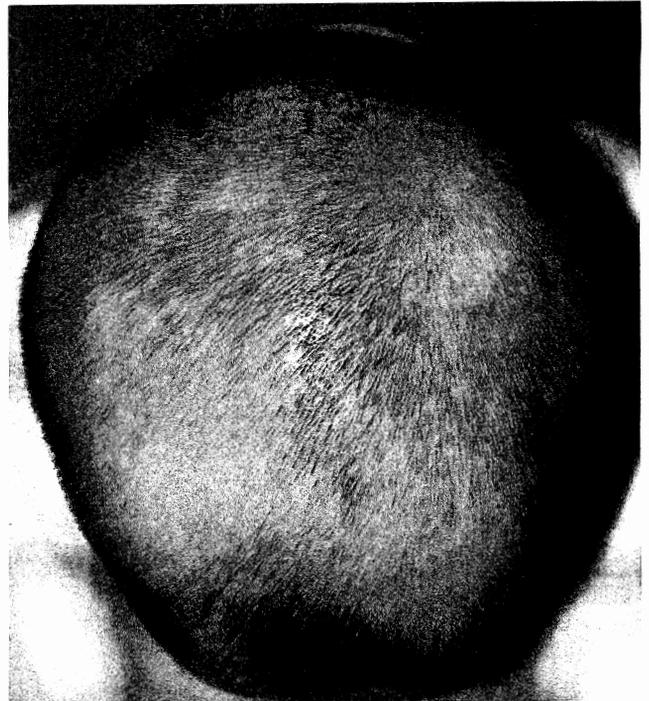
%が有効であった。同じくDPCPではCR+PRが9～85%であり、平均58%であった。症例数が100人以上の報告に限るとSADBEがCR+PRが65%、DPCPが50%でSADBEがより有効な印象を与える。いずれにしる統計学的にはDPCPとSADBEの間には有効率に差はないといわれている。

われわれは比較的判定方法が簡単な前述のRokhars

らの方法¹⁾を採用したところ、CR+PRが88.9%であり、Happle²⁾の結果に近く、有効率は高い。いずれにしる症例数が増えてゆけば、有効率はもう少し下がるものと推定される。症例1のように次第に感作物質(SADBE)に慣れてきて接触皮膚炎が起きにくくなる場合がある。この場合はSADBEを数%という高濃度にするか⁴⁾、ドライアイス圧抵(液体窒素)などを併



後頭部

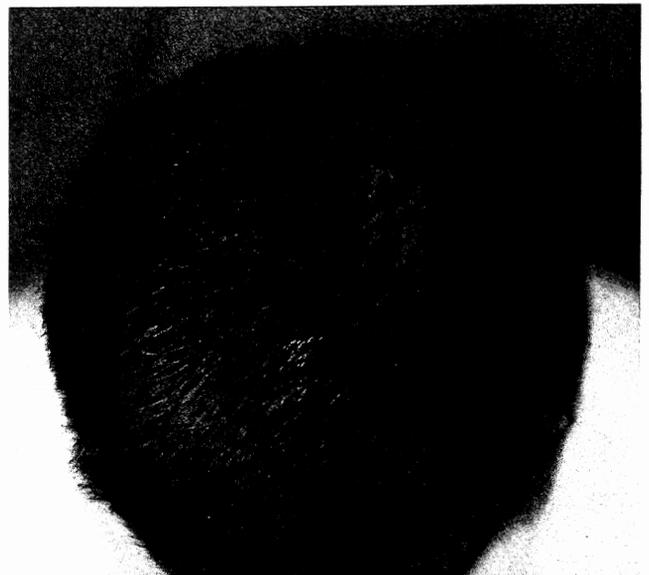


頭頂部

図6：開始6ヶ月後。発毛面積が80%を越えている。患者は自発的に髪を短くしている。



後頭部



頭頂部

図7：開始9ヶ月後。この時点でCRと判定。この後は1ヶ月に1回の維持療法中。

用して炎症を増強すると有効という報告⁵⁾もある。症例1でも液体窒素圧抵と高濃度SADBEを使用しているが、まだ十分な効果は得られていない。

SADBE療法の作用機序はまだよくわかっていない。AAの病変部位ではIFN- γ の発現が亢進していることよりTh 1細胞有位の病態と理解される。Th 1有位の病態にはIL-12の関与が想定され、SADBEなどの局所免疫療法はこの病態にTh 2シフトを引き起こすと

言われている。局所免疫療法の前後で病変部位のサイトカイン発現を検討⁶⁾したところ、治療後ではIFN- γ 発現が低下し、一方IL-2、IL-8、IL-10、TNF- α の発現は上昇している。

AAの治療ガイドラインを提示しているのはアメリカとイギリスだけであるが、その中でイギリスのガイドラインでは局所免疫療法はもっとも推奨度とエビデンス度が高い。イギリスのガイドラインでは本邦でし

ばしば行われている液体窒素療法, セファランチン, グリチロン, 塩化カルプロニウムなどは載っていないのが現状である。ステロイド内服は重症AAに有効であることは確実だが, その副作用を考慮すべきである。われわれは1987年~2004年までに旭川医大皮膚科の重症AA患者71例にステロイド(主にレダコート)内服療法を行い, 60例(84.5%)に50%以上の発毛をみている。しかし, その60例中, 治癒は13例(21.7%)で, 15例(25.0%)は再発がみられ, 32例(53.3%)は減量中に増悪し, 内服継続を余儀なくされている。つまり80%近くがステロイド内服から離脱できない。板見⁷⁾は頭髪の50%以上脱毛する重症AAを急性期と慢性期に分け, 発症6ヶ月以内であればステロイド内服やステロイドパルス療法が治療の選択肢の一つであり, 慢性期の重症AAであれば局所免疫療法を第一選択としている。SADBE療法は保険的に認められている治療ではなく, 本邦では大学病院以外は普及していない。本邦における重症AAの治療ガイドラインの作製が早急に望まれる。

いずれにしろ, 難治性AAの患者で通常の治療に反

応がない場合は, セカンドラインの治療としてSADBE療法は第一に考えるべき治療法である。

文 献

- 1) Rokhsar CK, Shnpack JL, Vafai JJ, et al : Efficacy of topical sensitizers in the treatment of alopecia areata, *J Am Acad Dermatol* 39 : 751-761, 1998
- 2) Happle R, Kalveram KJ, Buchner U, et al : Contact allergy as a therapeutic tool for alopecia areata ; application of squaric acid dibutylester, *Dermatologica* 161 : 289-297, 1980
- 3) 森 理 : 円形脱毛症の治療 : 局所免疫療法, *MB Derma* 23 : 13-17, 1999
- 4) 伊藤雅章 : 皮膚科臨床プラクティス 8 (勝岡憲生, 宮地良樹, 瀧川雅浩編), pp25-29, 文光堂, 2000
- 5) Morita K, Nakamura M, Nagamachi M, et al : Seventeen cases of alopecia areata : combination of SADBE topical immunotherapy with other therapies, *J Dermatol* 29 : 661-664, 2002
- 6) Hoffmann R, Wenzel E, Huth A, et al : Cytokine mRNA levels in alopecia areata before and after treatment with the contact allergen diphenylcyclopropenone, *J Inves Dermatol* 103 : 530-533, 1994
- 7) 板見 智 : 円形脱毛症の治療, 皮膚科診療のコツと落とし穴 4 ; 治療, 中山書店, pp70-71, 2006

Topical Immunotherapy for Severe Alopecia Areata with Squaric Acid Dibutylester (SADBE)

Yoshio HASHIMOTO¹⁾, Satoshi NAKAMURA¹⁾, Keiko TAKEDA¹⁾
Toshihiro MIZUMOTO¹⁾, Yuka SUZUKI²⁾

Key Words : SADBE, alopecia areata, topical immunotherapy

1) Dept. of Dermatology, Asahikawa Kosei Hospital, 1-24, Asahikawa, 078-8211, Japan

2) Dept. of Pharmacy

The efficacy of the topical application of squaric acid dibutylester (SADBE) was evaluated in nine patients with severe alopecia areata. After sensitization with 2% SADBE in acetone, 10⁻¹⁷ to 1.0% of SADBE in acetone was applied to the lesions. Eight patients showed excellent re-

sponses consisting of a complete response in 3. The treatment time for hair growth was 6 to 44 weeks. The topical application of SADBE is thus considered to be an effective remedy for severe alopecia areata.