

分担研究報告書

アダパレン臨床試験の概要

研究分担者	内 博史	九州大学病院油症ダイオキシ研究診療センター	准教授
	今福信一	福岡大学医学部皮膚科	准教授
研究協力者	里村暁子	九州大学病院油症ダイオキシ研究診療センター	助教
	古賀沙緒里	九州大学大学院医学研究院皮膚科学分野	学術研究員

研究要旨 油症患者 15 名を対象に、尋常性痤瘡に有効であるアダパレン（デュフェリングル®）外用の効果を検討した。

A. 研究目的

ダイオキシン類は毛包脂腺系の正常な分化を阻害し、塩素痤瘡と呼ばれる特有な臨床像の原因となる。毛包一致性の丘疹、嚢胞を形成し、臨床的に尋常性痤瘡・集簇性痤瘡に類似するが、抗生物質や副腎皮質ステロイドなど一般的な治療には反応せず、現在まで有効な治療法は存在しない。アダパレンはレチノイド活性を持ち、レチノイン酸受容体に結合することで毛包漏斗部の過角化を抑制し、面疱の形成を減少させる。本研究では、慢性ダイオキシン中毒患者である油症認定患者に認められる塩素痤瘡に対するアダパレン外用の効果を検討した。

B. 研究方法

試験デザインは観察期間 12 週間の単腕オープン試験とし、20 歳以上の油症認定患者で、体表のいずれかの部位に痤瘡様発疹あるいは面疱が残存する患者を対象とした。主要評価項目は他覚的皮膚症状重症度および自覚的皮膚症状重症度、副次評価項目は有害事象、満足度、写真、血液生化学検査値、尿検査値とした。自他覚的重症

度はなし、軽度、中等度、重度、最重度の 5 段階で評価し、さらに全般改善度を悪化、不変、軽快、かなり軽快、著明改善の 5 段階で評価した。評価は開始時、4 週後、8 週後、終了時に行った。また、満足度については開始時および終了時に、「治療効果はありましたか」、「この治療薬に満足しましたか」、「この治療薬をまた使いたいですか」、「治療によって生活しやすくなりましたか」、「他の油症の方にもこの治療薬を勧めたいと思いましたか」という 5 項目の質問に 4 段階で回答してもらった。2009 年 8 月 19 日から 2010 年 1 月 6 日までに、福岡県および長崎県在住の油症認定患者 15 名（男性 10 名、女性 5 名、年齢 54 から 79 歳）が試験に参加し、全員が 12 週間の外用試験を終了した。

（倫理面への配慮）

データの解析は個人情報特定されないよう、連結不可能な匿名化データとして行った。

C. 研究結果

15 名全員が 12 週間の外用を終了し、重大な有害事象は発生しなかった。他覚的皮

膚症状重症度では、面疱は重症例ではほとんど改善を認めなかったが、中等症、軽症では 1 段階程度の改善が認められた。痤瘡様皮疹は 3 例では開始時から症状を認めなかったが、多くの症例で 1 段階から 2 段階の改善を認めた。いずれも増悪した例はなかった (図 1)。全般改善度では悪化した例はなく、6 例で不変、その他は軽快あるいはかなり軽快と判断された。満足度はすべての質問項目で比較的高く、一定の効果を実感したことが推察された (図 2)。

D. 考察

塩素痤瘡はダイオキシン類中毒患者に認められる特徴的な症状で、丘疹、面疱、囊腫を眼囲、頬部、耳後部、耳介、項部、腋窩、鼠径などに好発する。個疹は深い陥凹性瘢痕を残して治癒するが、年余に渡り新生を繰り返すため患者の QOL を大きく障害する。塩素痤瘡は極めて難治であり、一般的に尋常性痤瘡に有効である抗生物質、漢方薬、副腎皮質ステロイドは無効である。これまでに軽症例にレチノイドが有効とする報告があるが、重症例には無効とされている。油症では発生以来 40 年以上が経過し、典型的な皮膚症状を持つ患者は減少傾向にある。近年の検診で何らかの皮膚症状を持つ患者は約 30%であったが、患者の高齢化とともに老人性面皰との混在が疑われる症例も増加している。特に頬部に認められる場合、臨床的、組織学的に塩素痤瘡と老人性面皰との鑑別はほとんど不可能であり、現時点での油症患者における塩素痤瘡の有病率はさらに低い可能性がある。今回の試験では比較的軽症の患者で一定の効果があつたと考えられるが、写真での比較では試験前後の差は明確でなかった。また重症例の殆どの臨床は多発

する皮下腫瘍であり、このような症例にはアダパレン外用は無効であった。

E. 結論

比較的軽症の塩素痤瘡患者ではアダパレン外用による治療を考慮してもよい。

F. 研究発表

1. 論文発表

Morino-Koga S, Uchi H, Tsuji G, Takahara M, Kajiwara J, Hirata T, Furue M. (2013) Reduction of CC-chemokine ligand 5 by aryl hydrocarbon receptor ligands. *J. Dermatol. Sci.* 72:9-15.

Matsumoto S, Akahane M, Kanagawa Y, Kajiwara J, Todaka T, Yasukawa F, Uchi H, Furue M. (2013) Individuals' half-lives for 2, 3, 4, 7, 8-penta-chlorodibenzofuran (PeCDF) in blood: Correlation with clinical manifestations and laboratory results in subjects with Yusho. *Chemosphere.* 92:772-777.

Tobiishi K, Suzuki S, Todaka T, Hirakawa H, Hori T, Kajiwara J, Hirata T, Iida T, Uchi H, Furue M. (2013) Concentration of hydroxylated polychlorinated biphenyls (OH-PCBs) in the blood of Yusho. *Fukuoka. Igaku. Zasshi.* 104:136-142.

Todaka T, Uchi H, Hirakawa H, Takao Y, Kajiwara J, Furue M. (2013) The changes in dioxin concentrations in the blood of Yusho patients from 2004 to 2010. *Fukuoka. Igaku. Zasshi.* 104:118-127.

Todaka T, Uchi H, Hirakawa H, Takao Y, Kajiwara J, Furue M. (2013) Development of a newly large-volume injection system for dioxin determinations in blood of Yusho patients. *Fukuoka. Igaku. Zasshi.*

104:110-117.

Tsujimoto S, Ishida T, Takeda T, Ishii Y, Onomura Y, Tsukimori K, Takechi S, Yamaguchi T, Uchi H, Suzuki SO, Yamamoto M, Himeno M, Furue M, Yamada H. (2013) Selenium-binding protein 1: Its physiological function, dependence on aryl hydro-carbon receptors, and role in wasting syndrome by 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Biochim. Biophys. Acta.* 1830:3616-3624.

Tsukimori K, Uchi H, Tokunaga S, Yasukawa F, Chiba T, Kajiwara J, Hirata T, Furue M. (2013) Blood levels of PCDDs, PCDFs, and coplanar PCBs in Yusho mothers and their descendants: association with fetal Yusho disease. *Chemosphere.* 90:1581-1588.

Tsukimori K, Yasukawa F, Uchi H, Furue M, Morokuma S. (2013) Sex ratio in two generations of the Yusho cohort. *Epidemiology.* 23:349-350.

Tsuji G, Takahara M, Uchi H, Matsuda T, Chiba T, Takeuchi S, Yasukawa F, Moroi Y, Furue M. (2013) Identification of ketoconazole as an AhR-Nrf2 activator in cultured human keratinocytes: the basis of its anti-inflammatory effect. *J. Invest. Dermatol.* 132:59-68.

G. 知的財産権の出願・登録状況

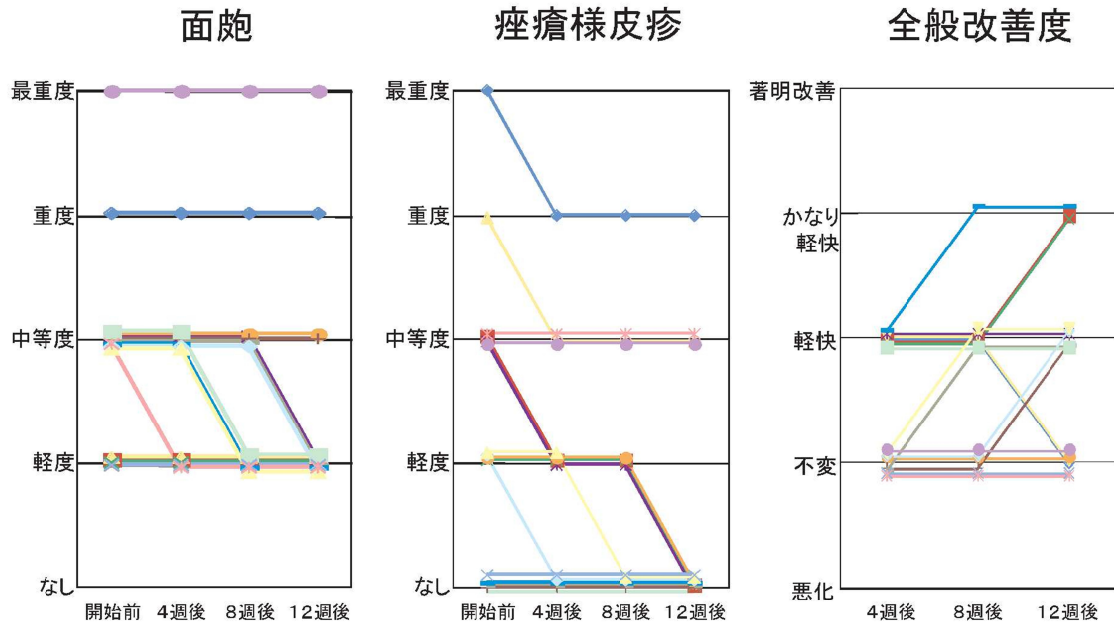
(予定を含む。)

1. 特許申請

届出受付番号 K2013-0021

発明の名称 FICZ の創傷治癒促進効果

(図1)他覚的皮膚症状重症度



(図2)満足度調査

