

氏名	東條 玄一
学位の種類	博士 (医学)
学位授与年月日	平成 25 年 3 月 27 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項
研究科専攻	東北大学大学院医学系研究科 (博士課程) 医科学専攻
学位論文題目	円形脱毛症の病態と治療に関する考察 ～ステロイドパルス療法の効能と予後因子の検討及び免疫病理組織学的検討～
論文審査委員	主査 教授 相場 節也 教授 小林 俊光 教授 小笠原康悦

論文内容要旨

【背景】円形脱毛症の臨床経過は様々であり、自然軽快する軽症例から全身脱毛症へ進行する難治性のものまで、その予後予測することが困難な疾患である。円形脱毛症の病態として自己免疫性疾患の要素が想定されており、治療の中心は免疫抑制や免疫変調を目的としたステロイド剤の使用や局所免疫療法が行われる。経静脈的ステロイドパルス療法は中等症から重症の円形脱毛症に有効な治療の一つとされている。しかしながら、ステロイドパルス療法の成否を決定する予後因子についての報告はほとんどなく、円形脱毛症の病型別にみたステロイドパルス療法後の発毛パターンや臨床経過についての報告は見当たらない。また、円形脱毛症の病態についても免疫性疾患の要素が想定されており、円形脱毛症の病変局所における炎症性サイトカインとその関連分子の遺伝子発現についての報告が散見される。

【目的】これらの疑問を検証するために、ステロイドパルス療法の治療効果と治療後経過そして予後に影響を及ぼす因子について、retrospective に解析・検討した。また、円形脱毛症の脱毛斑部の生検検体を用いて、円形脱毛症における Th1 型、Th2 型、Th17 型のいずれの免疫反応が有意に引き起こされているかを免疫組織学的に検討した。

【対象と方法】2007 年 10 月から 2010 年 7 月の間にステロイドパルス療法を行った円形脱毛症患者 123 例を対象として retrospective に解析した。脱毛病型、発症から治療開始までの期間、治療時脱毛面積、既往歴・家族歴、そして補助療法のそれぞれの項目における脱毛改善率について検討した。脱毛改善率は、ステロイドパルス療法前の脱毛面積と治療後の脱毛斑部に発毛を認めた割合を比較して評価した。また、円形脱毛症の脱毛斑部における炎症性サイトカインとその関連分子の発現は RT-PCR 法による遺伝子発現検索と免疫組織染色による分子発現局在の検討を行った。

【結果】円形脱毛症患者 123 例の治療後改善面積からの検討において、病型別ではびまん性型脱毛症の患者が、罹病期間別では発症から治療開始までの期間が 3 ヶ月以下の患者が、罹患面積別では治療時脱毛面積が頭皮全体の 25%以下の患者が、それぞれステロイドパルス療法に反応し良好な結果を得ていた。ステロイドパルス療法後の臨床経過の詳細を検討すると、臨床経過と最終結果について以下の (a) ~ (f) の 6 つのグループに分類できることが判った。(a) 多発型/治療反応型: 多発型で発症し、十分な発毛を認めるタイプ、(b) 多発型/治療抵抗型: 多発型で発症し、十分な発毛を認めないタイプ、(c) 多発型/蛇行状型: 多発型で発症し発毛は認めるも、側頭部もしくは後頭部を除いて発毛を認めるタイプ、(d) びまん性と全頭型/早期反応型: 全頭型またはびまん性で発症し、6 ヶ月以内に十分な発毛を認めるタイプ、(e) びまん性と全頭型/後期反応型: 全頭型またはびまん性で発症し、6 ヶ月を超えて十分な発毛を認めるタイプ、(f) びまん性と全頭型/治療抵抗型: 全頭型またはびまん性で発症し、十分な発毛を認めないタイプ、の 6 型である。これらの治療後再発毛

パターンによる分類を基に、各因子が臨床経過にどのように影響を与えるかを検討すると、多発型 (a ~ c タイプ) では、抗甲状腺抗体陽性、発症から治療開始までの期間が 6 ヶ月以上、50%以上の治療時脱毛面積の群では、治療抵抗型または蛇行状型となった症例が多かった。多発型でのアトピー素因と家族歴は、最終的な結果に影響を与えなかった。一方、びまん性と全頭型 (d ~ f タイプ) では、アトピー素因の有無、抗甲状腺抗体の有無、家族歴、発症から治療開始までの期間、そして治療時脱毛面積のいずれも、臨床経過と最終結果に影響を与えなかった。すなわち、多発型においては発症から治療開始までの期間が長く、脱毛面積が広い多発型患者はステロイドパルス療法に反応しない傾向が認められたが、びまん性型と全頭型ではこれらの因子は予後に影響を与えないことが示された。

脱毛症病変部における RT-PCR 法による遺伝子発現検索の結果、IFN γ 、IL-6、IL-4、IL-13、IL-17A、IL-17F、IL-10、Foxp3 の遺伝子発現が、正常頭皮に比較して有意に高発現していた。また、それぞれの遺伝子発現を正常頭皮での発現比で検証すると、脱毛症病変部では IFN γ の発現が、全ての他の遺伝子 IL-6、IL-4、IL-13、IL-17A、IL-17F、IL-10、Foxp3 よりも有意に高いことが示された (P < 0.05)。その他の遺伝子間比較では、明らかな差は認められなかった。脱毛病変部における IL-17 発現細胞の浸潤様式を免疫組織学的に検討した結果、脱毛病変部の毛包周囲の単球を中心とした浸潤細胞内に IL-17 陽性細胞を認め、一部では毛嚢内にも IL-17 陽性細胞の浸潤を認めた。また正常頭皮の毛包周囲組織での数と比較して、脱毛病変部の IL-17 陽性細胞数は有意に増加していた。

【考察と結論】 円形脱毛症病態における免疫応答異常を臨床的側面と組織学的側面から検討した。ステロイドパルス療法は円形脱毛症に有用な治療法であり、その副作用の頻度も少ない。病型、治療開始までの期間、脱毛面積はステロイドパルス療法による治療効果に影響を与える。また治療後の臨床経過を病型別に分類していくことでステロイドパルス療法の予後と経過について検討できた。いずれにおいても、Th2 病態とされるアトピー素因は、円形脱毛症の治療経過に影響を与えなかった。円形脱毛症の発症機序解析のための組織学的検討からは、IFN γ 遺伝子発現の増加と免疫組織学的染色での毛包周囲性 IL-17 陽性細胞の浸潤を認めた。これらは、Th1/Th17 系の組織学的反応が円形脱毛症病変部で起こっていることを示唆した。本研究での免疫系への臨床的影響と病理学的検討は、円形脱毛症病態の一側面を示したと考える。

審査結果の要旨

博士論文題目 円形脱毛症の病態と治療に関する考察

～ステロイドパルス療法の効能と予後因子の検討及び免疫病理組織学的検討～

所属専攻・分野名 医科学専攻 ・ 皮膚科学 分野

学籍番号 氏名 東條玄一

【背景】 円形脱毛症の臨床経過は様々であり、自然軽快する軽症例から全身脱毛症へ進行する難治性のものまで、その予後を予測することが困難な疾患である。円形脱毛症の病態として自己免疫性疾患の要素が想定されており、治療の中心は免疫抑制や免疫変調を目的としたステロイド剤の使用や局所免疫療法が行われる。経静脈的ステロイドパルス療法は中等症から重症の円形脱毛症に有効な治療の一つとされている。しかしながら、ステロイドパルス療法の成否を決定する予後因子についての報告はほとんどなく、円形脱毛症の病型別にみたステロイドパルス療法後の発毛パターンや臨床経過についての報告は見当たらない。また、円形脱毛症の病態についても免疫性疾患の要素が想定されており、円形脱毛症の病変局所における炎症性サイトカインとその関連分子の遺伝子発現についての報告が散見される。

【目的】 これらの疑問を検証するために、ステロイドパルス療法の治療効果と治療後経過そして予後に影響を及ぼす因子について、retrospective に解析・検討した。また、円形脱毛症の脱毛斑部の生検検体を用いて、円形脱毛症における Th1 型、Th2 型、Th17 型のいずれの免疫反応が有意に引き起こされているかを免疫組織学的に検討した。

【対象と方法】 2007 年 10 月から 2010 年 7 月の間にステロイドパルス療法を行った円形脱毛症患者 123 例を対象として retrospective に解析した。脱毛病型、発症から治療開始までの期間、治療時脱毛面積、既往歴・家族歴、そして補助療法のそれぞれの項目における脱毛改善率について検討した。脱毛改善率は、ステロイドパルス療法前の脱毛面積と治療後の脱毛斑部に発毛を認めた割合を比較して評価した。また、円形脱毛症の脱毛斑部における炎症性サイトカインとその関連分子の発現は RT-PCR 法による遺伝子発現検索と免疫組織染色による分子発現局在の検討を行った。

【結果】 円形脱毛症患者 123 例の治療後脱毛面積からの検討では、病型別ではびまん性型脱毛症の患者が、罹病期間別では発症から治療開始までの期間が 3 ヶ月以下の患者が、罹患面積別では治療時脱毛面積が頭皮全体の 25%以下の患者が、それぞれステロイドパルス療法に反応し良好な結果を得ていた。ステロイドパルス療法後の臨床経過の詳細を検討すると、臨床経過と最終結果について以下の (a) ~ (f) の 6 つのグループに分類できることが判った。(a) 多発型/治療反応型：多発型で発症し、十分な発毛を認めるタイプ、(b) 多発型/治療抵抗型：多発型で発症し、十分な発毛を認めないタイプ、(c) 多発型/蛇行状型：多発型で発症し発毛は認めるも、側頭部もしくは後頭部を除いて発毛を認めるタイプ、(d) びまん性と全頭型/早期反応型：全頭型またはびまん性で発症し、6 ヶ月以内に十分な発毛を認めるタイプ、(e) びまん性と全頭型/後期反応型：全頭型またはびまん性で発症し、6 ヶ月を超えて十分な発毛を認めるタイプ、(f) びまん性と全頭型/治療抵抗型：全頭型またはびまん性で発症し、十分な発毛を認めないタイプ、の 6 型である。これらの治療後再発毛パターンによる分類を基に、各因子が臨床経過にどの様に影響を与えるかを検討すると、多発型 (a ~ c タイプ) では、抗甲状腺抗体陽性、発症から治療開始までの期間が 6 ヶ月以上、50%以上の治療時脱毛面積の群では、治療抵抗型または蛇行状型となった症例が多かった。多発型でのアトピー素因と家族歴は、最終的な結果に影響を与えなかった。一方、びまん性と全頭型 (d ~ f タイプ) では、アトピー素因の有無、抗甲状腺抗体の有無、家族歴、発症から治療開始までの期間、そして治療時脱毛面積のいずれも、臨床経過と最終結果に影響を与えなかった。すなわち、多発型においては発症から治療開始までの期間が長く、脱毛面積が広い多発型患者はステロイドパルス療法に反応しない傾向が認められたが、びまん性型と全頭型ではこれらの因子は予後に影響を与えないことが示された。

脱毛症病変部における RT-PCR 法による遺伝子発現検索の結果、IFN γ 、IL-6、IL-4、IL-13、IL-17A、IL-17F、IL-10、Foxp3 の遺伝子発現が、正常頭皮に比較して有意に高発現していた。また、それぞれの遺伝子発現を

正常頭皮での発現比で検証すると、脱毛症病変部では IFN γ の発現が、全ての他の遺伝子 IL-6、IL-4、IL-13、IL-17A、IL-17F、IL-10、Foxp3 よりも有意に高いことが示された ($P < 0.05$)。その他の遺伝子間比較では、明らかな差は認められなかった。脱毛病変部における IL-17 発現細胞の浸潤様式を免疫組織学的に検討した結果、脱毛病変部の毛包周囲の単球を中心とした浸潤細胞内に IL-17 陽性細胞を認め、一部では毛囊内にも IL-17 陽性細胞の浸潤を認めた。また正常頭皮の毛包周囲組織での数と比較して、脱毛病変部の IL-17 陽性細胞数は有意に増加していた。

【考察と結論】 円形脱毛症病態における免疫応答異常を臨床的側面と組織学的側面から検討した。ステロイドパルス療法は円形脱毛症に有用な治療法であり、その副作用の頻度も少ない。病型、治療開始までの期間、脱毛面積はステロイドパルス療法による治療効果に影響を与える。また治療後の臨床経過を病型別に分類していくことでステロイドパルス療法の予後と経過について検討できた。いずれにおいても、Th2 病態とされるアトピー素因は、円形脱毛症の治療経過に影響を与えなかった。円形脱毛症の発症機序解析のための組織学的検討からは、IFN γ 遺伝子発現の増加と免疫組織学的染色での毛包周囲性 IL-17 陽性細胞の浸潤を認めた。これらは、Th1/Th17 系の組織学的反応が円形脱毛症病変部で起こっていることを示唆した。本研究での免疫系への臨床的影響と病理学的検討は、円形脱毛症病態の一側面を示したと考える。

よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。