

【文献レビュー】

掌蹠膿疱症の疾患活動性に対する 十味敗毒湯の臨床効果

原著論文 M. Mizawa, et al.: Jumihaidokuto (Shi-Wei-Ba-Du-Tang), a Kampo Formula, Decreases the Disease Activity of Palmoplantar Pustulosis. Dermatology Research and Practice Vol. 2016: Article ID 4060673, 4 pages, 2016

富山大学大学院 医学薬学研究部 皮膚科学(富山県)
三澤 恵、牧野 輝彦、井波 智恵子、清水 忠道

掌蹠膿疱症 (PPP: Palmoplantar Pustulosis) 患者 (n=10) に対し、既存の処方薬に加え、十味敗毒湯 (KB-6; 6.0g/日) を4~8週間投与した。結果、掌蹠膿疱症の面積・重症度指数 (PPPASI) が十味敗毒湯投与後に減少した (p<0.05)。十味敗毒湯はPPP患者における有用な治療選択肢になると考えられる。

Keywords 掌蹠膿疱症、十味敗毒湯、漢方薬、PPPASI、桜皮

はじめに

掌蹠膿疱症 (PPP) は、手のひらや足の裏に紅斑・落屑を伴い無菌性表皮内膿疱を特徴とする慢性皮膚疾患である¹⁾。PPPは日本では比較的一般的な皮膚疾患であるが、PPPの明確な病因は不明である。PPP患者に対する標準治療は、外用ステロイド薬、活性型ビタミンD₃外用薬、経口シクロスポリンA製剤、PUVA療法、ナローバンドUVB療法である。しかし臨床では、これらの治療に抵抗性を示すPPPを多く経験する。漢方薬の黄連解毒湯、温清飲、桂枝茯苓丸等はPPPに対し有効であることが報告されている²⁾。

十味敗毒湯は10種類の生薬 (桔梗、柴胡、川芎、茯苓、独活、防風、甘草、荊芥、生姜、桜皮) から構成される伝統的な漢方薬である。十味敗毒湯は、湿疹、白癬および尋常性痤瘡などの皮膚疾患を有する患者に投与される³⁾。

本研究では、PPP患者に対する十味敗毒湯の臨床効果を検討した。

対象および方法

【対 象】 本研究は10例のPPP患者 (男性4例、女性6例; 年齢59~77歳; 平均年齢66.0歳) を対象とした。PPPの診断は、皮膚科専門医が臨床所見に基づいて実施した。患者は、他の合併症を有していなかった。

【研究デザイン】 研究は、前向きオープントライアル試験として実施した。PPP患者に、外用ステロイド薬や経口抗ヒスタミン薬 (表) 等の投与中の薬剤に加え、4~8週間、1日2回、食事の前に十味敗毒湯 (KB-6; 6.0g/日) を投与

した。臨床評価は、0週および4~8週で行った。この研究は、富山大学の人を対象とする倫理審査委員会 (承認番号: 25~95) によって承認されており、すべての患者に対し、書面によるインフォームドコンセントを実施した。

【疾患活動性の評価】 PPPの疾患の重症度は、掌蹠膿疱症の面積・重症度指数 (PPPASI) を用いて評価した。PPPASIスコアは、面積は0~6のスケール、紅斑 (E)、膿疱 (I) および落屑 (D) は、0~4のスケールで評価し、次の式から算出した。

PPPASIスコア = (E+I+D) × 面積 × 0.2 (右手のひら) + (E+I+D) × 面積 × 0.2 (左手のひら) + (E+I+D) × 面積 × 0.3 (右足裏) + (E+I+D) × 面積 × 0.3 (左足裏)

PPPASIスコアは合計点0 (疾患なし) から72 (最重症の掌蹠膿疱症) の範囲となる。

また十味敗毒湯投与前後でのPPPASIスコアの変化 (%)

表 十味敗毒湯投与患者の背景および臨床症状の評価

症例	年齢 (歳)	性別	併用薬 (全例、外用ステロイド薬を併用)	投与週	PPPASI		
					投与前	投与後	改善率 (%)
1	59	女	経口抗ヒスタミン薬、経口ビタミンH	6	31	24.2	21.9
2	61	女	外用ビタミンD ₃	6	6.2	3.6	41.9
3	66	男	外用ビタミンD ₃	8	7.2	5.4	25
4	73	女	経口抗ヒスタミン薬、経口ビタミンH	4	4.8	2.8	41.7
5	66	女	外用ビタミンD ₃	8	7.8	4.4	43.6
6	63	男	経口抗ヒスタミン薬、経口ビタミンH	8	14.8	8.8	40.5
7	63	男	経口抗ヒスタミン薬	4	8	1.2	85
8	77	男	経口ビタミンH	8	1.2	1.2	0
9	70	女	経口ビタミンH	5	0.4	0.4	0
10	59	女	経口抗ヒスタミン薬、経口ビタミンH	4	2	2.6	-30

も評価した。

【統計分析】 データは平均±標準偏差として示した。すべての統計分析は、対応のあるt検定を用いた。p値0.05未満を統計的に有意であるとみなした。

結 果

十味敗毒湯を投与したPPP患者の10例中7例で、PPPASI改善率20%以上の改善がみられた(表)。ほとんどの患者で、手のひらや足の裏の膿疱の数が著しく減少した(図1-a)。また、一部の患者では角化病変が消失した(図1-b)。

平均PPPASIスコアは、十味敗毒湯投与前は 8.34 ± 9.00 だった。十味敗毒湯投与4~8週間後、平均PPPASIは 5.46 ± 7.02 と投与前と比較し有意に減少した($p < 0.01$; 図2)。試験期間中、有害事象は認められなかった。

考 察

漢方薬はしばしばPPPの治療薬として使用されており、標準的な治療に抵抗性を示すPPPにも有効であることが知られている。例えば、黄連解毒湯は、PPPの紅斑性病変に有効であり、温清飲や桂枝茯苓丸は、PPPの角化病変を改善することが報告されている²⁾。さらに筆者らは、これまでに十味敗毒湯の投与により膿疱性病変の著明な改善が得られたPPPの症例を報告している⁴⁾。本研究は、十味敗毒湯がPPPASIにおいてPPPの疾患活動性を有意に低下させることを実証した。

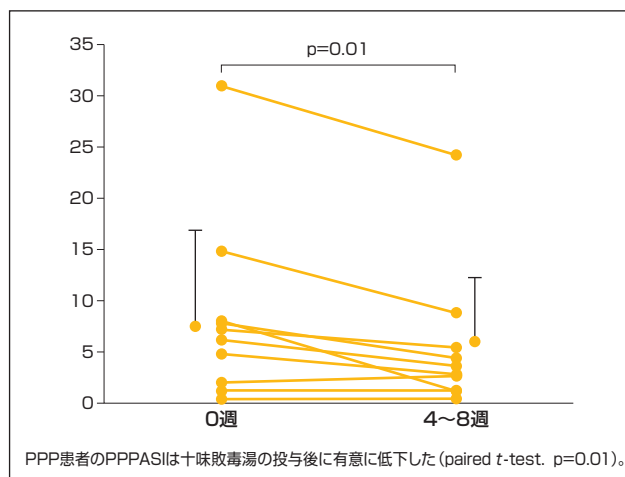
PPPに漢方治療を行った国外での報告はこれまでないが、国内では2つの臨床試験が報告されている。一報は、十味敗毒湯の治療はPPP患者の64.9%に有効であることを報告⁵⁾、もう一報は12週間十味敗毒湯を投与しPPP患者の49.9%が軽度以上の改善がみられたことを報告している⁶⁾。これらの報告は、本研究の結果を支持するものであると考える。一方、本研究では3例の患者は、PPPASIスコアの改善を示さなかった。これは十味敗毒湯投与前のPPPASIスコアが3例の患者では他と比較して非常に低かったためと考えられる。また十味敗毒湯は偽アルドステロン症やミオパシー等の副作用を有することが知られているが、本試験中、全ての患者において有害事象はみられなかった。

十味敗毒湯は10種類の生薬で構成されている。このうち、柴胡と甘草は、抗化膿作用および抗炎症作用を有している。さらに桔梗には排膿作用があることも知られる⁷⁾。本研究で使用した十味敗毒湯には桜皮が含まれている。桜皮は、抗化膿、抗炎症、排膿作用など、柴胡や甘草に似た効果を持つ。さらに最近の研究では、桜皮の抽出物は、エス

図1 症例写真



図2 PPPASIスコア



トロゲン様作用を有することが報告されている⁸⁾。エストロゲンはアンドロゲンに拮抗作用を示すため、桜皮はエストロゲンと同様の機能を介し、皮脂の分泌を減少させることができる。これが尋常性痤瘡への十味敗毒湯の作用と推定されている。

PPPの症状の改善には柴胡、甘草、桜皮のもつ抗化膿、抗炎症、排膿作用が寄与しているのかもしれない。

【参考文献】

- 1) M. Uehara, et al.: The morphogenesis of pustulosis palmaris et plantaris. Archives of Dermatology 109: 518-520, 1974
- 2) 荒浪暁彦: 漢方療法 (治療にてこずる皮膚疾患). 掌蹠膿疱症. 皮膚科の臨床 52: 1533-1536, 2010
- 3) 諸橋正昭: 皮膚疾患と漢方薬. 皮膚科の臨床 37: 11-19, 1995
- 4) 山腰高子 ほか: 掌蹠膿疱症の漢方併用療法. J Visual Dermatol 11: 1076-1078, 2012
- 5) 二宮文乃: 掌蹠膿疱症の治療. 東洋医学 2: 3-11, 1986
- 6) 金内日出男: 尋常性乾癬と掌蹠膿疱症に対する温清飲と十味敗毒湯の有効性. 漢方と最新治療 5: 69-74, 1996
- 7) 乃木田俊辰: 炎症性皮疹を伴う尋常性痤瘡に対する十味敗毒湯内服とアダパレンゲル0.1%外用の併用療法の検討. 医学と薬学 67: 251-256, 2012
- 8) 遠野弘美 ほか: 桜皮及び桜皮成分のエストロゲン受容体β結合能の評価. 薬学雑誌 130: 989-997, 2010