

氏 名	田 上 八 朗 た がみ はち ろう
学 位 の 種 類	医 学 博 士
学 位 記 番 号	論 医 博 第 554 号
学位授与の日付	昭 和 49 年 1 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 5 条 第 2 項 該 当
学 位 論 文 題 目	局所ステロイド塗布の皮膚に対する影響

論文調査委員 (主 査) 教授 奥 田 六 郎 教授 太 藤 重 夫 教授 藤 原 元 始

論 文 内 容 の 要 旨

従来皮膚科領域における研究手段の主体は形態学で、皮膚の機能的な面からの解析はあまり行われてこなかった。著者は皮膚の状態を機能的な立場から解析する方法の開発を行い、それを用い従来の形態的方用法のみではとらえにくかった副腎皮質ホルモンの塗布の皮膚への影響の検索を行った。実験は **fluocinolone acetonide** エタノール溶液を人体皮膚に塗布し行った。

I. ステロイド塗布による皮膚の機能的変化

ステロイド (**fluocinolone acetonide**) を皮膚に塗布すると、その濃度に応じて数時間後より蒼白斑を生じてくる。そこにおいて Na^{22} の組織クリアランスは低下しており、循環の低下がある。即ち血管収縮が存在している。この血管収縮は一方において、塗布部の角層の透過性に左右され、たとえ血管自体がステロイドの作用をうけやすくとも、ステロイドが **barrier** としての角層を透過しにくければ血管収縮はあらわれにくいということになる。これは老人の皮膚において見られる現象である。この血管収縮のあらわれる機序については、塗布部の血管の **Catecholamine** による収縮反応が増強される傾向が見られる点、また、ある程度の時間を要して生じてくる点より血管壁の **Catecholamine** に対する感敏性をたかめるためと考えられる。

ステロイドが広く用いられる理由は、その強力な抗炎症作用の故であるが、紫外線、クロトン油、実験カンシダ症による種々の炎症に対し全て抑制的に働くことを確めた。炎症のどの機転に作用するか検討を行ってみると血管拡張に対しては、その血管収縮作用で拮抗すると思われるが、それ程に強い抑制は示さない。一方血管壁の透過性亢進に対しては強い抑制を示す。また白血球の浸潤にも強い抑制を与える。更にステロイドの細胞膜、**lysozyme** の膜の保護作用によると考えられる組織崩壊の阻止を確めた。

II. ステロイド反復塗布による皮膚の形態的变化とその発生機序ならびにその機能的特徴

0.5% **fluocinolone acetonide** 溶液を隔日に塗布してゆくと顔面を除く、他の部位では 2~3 週間で皮膚の脱色、透見性の亢進が生じ、1ヶ月以上の塗布で菲薄化が認められた。

組織学的には表皮の萎縮が 1~2 週間で顕著にあらわれてくる。濃度は 0.004% のような低濃度でもある程度萎縮を来すが、0.1% 以上の高濃度では差を認めなくなる。 H^3 -thymidine を用いた autoradiography により表皮の DNA 合成を調べると、処置開始直後から、10 日迄の間に著明な抑制があり、その後は次第に元に回復してくる。一方 H^3 -glycine, H^3 -cytidine を用いた autoradiography による蛋白質合成、RNA 合成の状態はこのような強い抑制を呈していない。即ち表皮の分化に比し増殖の抑制が強いため表皮萎縮が生じてくると考えられる。

その角層の機械的な除去に対する抵抗性、体内および体外からの物質の角層を通しての透過性は明らかに対照より劣った機能状態を示している。また表皮 melanocyte の数も DOPA 反応で調べてみると対照の半分位に減少している。

一方、真皮では組織学的に表皮種顕著な変化は認められない。酸性ムコ多糖類産生抑制を反映し基質の Hale 陽性物質の低下がみられるが、少なくとも 20 日以上処置を受けた皮膚で、はじめてあらわれてくる。機能的にはこれと一致して表皮真皮の結合性の低下が Suction blister 形成時間より認められる。線維成分の変化は組織学的にとらえられなかったが、50 日以上処置を受けた皮膚で真皮内に注入した色素の拡散が急に容易となる点より、この頃から疎鬆化が進行しはじめると考えられる。循環の状態も組織学的にとらえにくい、 Na^{22} 組織クリアランスから推定すると低下しているのが認められる。

論文審査の結果の要旨

本論文は局所的に塗布したコルチコステロイドのヒト生体皮膚への作用を諸種の方法を用い生物学的立場より検討を行ったものである。得られた結論は次の如くである。1) 皮膚の蒼白現象は血管収縮によるものであるが、血管壁に対するコルチコステロイドの直接作用ではなく、カテコールアミンを介するものであると考えられる。なお、この現象は角質の機能に大きく左右される。2) 物理的、化学的、生物学的刺激による皮膚炎症反応をすべて抑制するが、特に渗出性反応の抑制が著明である。3) 反覆塗布により表皮の萎縮を生ずる。これは表皮細胞の増殖が角化への分化に比べ強く抑制される為である。

また角層の機能の低下、色素産生の抑制を伴う。4) 長期の塗布では未だ肉眼的変化の見られぬ時期に真皮の循環低下、粗鬆化が現われる。

これらの成績は、局所に塗布されたステロイドの皮膚への影響について新知見を加えたものであり、現在広く行われているコルチコステロイド局所投与の治療効果や副作用発現に理論的根拠を与えるものである。このことは治療方法、更には疾患の発生病理の解明にも手掛りを与えるものである。

よって、本論文は医学博士の学位論文として価値あるものと認める。