

レチノイン酸—治療の実際

東京大学 形成外科 吉村浩太郎

I. レチノイン酸とは

ビタミン A(レチノール **retinol**)とその類縁化合物であるレチノイド **retinoid** は、生体内では形態形成制御作用、細胞の分化増殖制御などの作用を持っている。レチノイン酸(ビタミン A 酸、**retinoic acid**)はビタミン A のカルボン酸誘導体で、オールトランスレチノイン酸(トレチノインとも呼ばれる;外用剤がにきびやしみになどに使われる)、9 シスレチノイン酸(**alitretinoin** とも呼ばれる;海外では外用剤がカポジ肉腫に使われる)、13 シスレチノイン(**isotretinoin** とも呼ばれる; にきびに対する内服薬がある)などいくつかの立体異性体が存在する(図1)。

トレチノインは核内受容体の一つであるレチノイン酸受容体 (**retinoic acid receptor; RAR**) の天然リガンドとして、生体内におけるレチノイド、カロテノイドの生理活性の主要な役割を担っている。**RAR** はレチノイド X 受容体(**retinoid X receptor; RXR**; リガンドは 9-cis レチノイン酸) とヘテロ二量体を形成し、リガンド誘導性転写因子として、特異的な標的遺伝子群のプロモーターに結合することで標的遺伝子群の発現を正負に転写レベルで制御することが知られている(図2)。

II. レチノイン酸の皮膚における作用およびその作用機序

ケミカルピーリングにおいては一般的に皮膚表面から傷害を与えてその後の炎症、創傷治癒過程による皮膚のリモデリングによる改善効果を期待するが、レチノイン酸の作用は他のケミカルピーリング治療とは根本的に全く異なっている。

レチノイドの外用により、表皮においては表皮角化細胞の強い増殖促進作用がみられ表皮は肥厚する。これはレチノイドの作用により **suprabasal keratinocytes** から **HB-EGF** (**heparin-binding EGF-like growth factor**) が分泌され **paracrine** により基底細胞の増殖が促進されることによる[1]。レチノイドを強力に投与することにより表皮のターンオーバーが速くなり激しい落屑が見られる(短期的には表皮の **resurfacing** 効果がある)とともに、表皮基底層周辺のメラニンの排出が促される。メラニン産生を抑えるハイドロキノンとの併用により相乗効果が見られ、表皮内色素沈着が改善される[2-5]。メラノサイトに対してのチロシナーゼ活性抑制、細胞毒性、メラニン産生抑制などの直接的効果は認められていない[6]。この **HB-EGF mRNA** 誘導作用は受容体選択性の異なるレチノイドの種類により大きく異なっていたが[7]、レチノイド受容体ヘテロ二量体群の中でも **RAR γ -RXR α** が仲介していることが明らかにされた[8]。トレチノインの外用により組織学的には2週間程度の短期間で、表皮の肥厚、劇的な表皮メラニンの減少が認められるが(図3)、2ヶ月程度の長期間の治療でも真皮メラニンの減少は見られない(図4)[5]。

他の作用としては、表皮角化細胞間や角質にヒアルロン酸などのムコ多糖類の沈着を促す。また、角質の剥離が促されることから二次的に薬剤浸透性が高まるとともに、角栓が取れることによりニキビへの治療効果が見られる(皮脂の分泌を抑制する効果も知られている)ため、米国では古くから尋常性ざ瘡の治療薬として承認されている。真皮においては線維芽細胞のコラーゲン産生促進、**MMP** 抑制などの作用で光老化による真皮菲薄化を抑制する効

果が見られる[9]。その作用機序には、紫外線により発現亢進する c-Jun によって引き起こされる procollagen 転写の抑制をトレチノインが妨げる、抗 AP-1 作用により MMP の発現を抑制する（光老化によって MMP-1、MMP-8 の発現が亢進する）、また紫外線による TGF- β シグナルの抑制を防ぐ、などが指摘されている[10]。さらに、真皮乳頭層における血管新生誘導が見られ、表皮角化細胞の増殖促進効果とともに、表皮、真皮レベル双方で皮膚の創傷治癒を促進する。これらをまとめると、表 1 のようになる。レチノイン酸をはじめとするレチノイド外用剤は、我が国ではまだ未承認であるため、自家調合もしくは個人輸入が必要となる。著者らが使用する自家調合レシピを表 2 に示す。

III. 治療の実際

1) 適応疾患

レチノイン酸の適応は、シミ、きめや張りなど光老化症状、尋常性ざ瘡から、尋常性乾癬、ケロイド、日光性角化症などの治療まで、非常に幅広い。

a) シミ

表皮内のメラニン色素沈着は、基底層のメラノサイトによりメラニンが産生、分配され、表皮ターンオーバーに伴う角質細胞の剥離によりメラニンが排泄され、均衡が保たれている。すなわち、産生を増やす要因（炎症、紫外線など）やターンオーバーを遅くする要因（加齢やステロイドなど）により増強する（図 5）。

レチノイドを強力に投与することにより表皮のターンオーバーが速くなり激しい落屑が見られる（短期的には表皮の resurfacing 効果がある）とともに、表皮基底層周辺のメラニンの排出が促される。メラニン産生を抑えるハイドロキノンとの併用により相乗効果が見られ、表皮内色素沈着が改善される[2-5]。レチノイン酸の作用は表皮内メラニンの排出促進であり、真皮のメラノサイトーシス、メラノーシスには効果はない。また外用療法であるため過角化がみられるものには不適である。すなわち、治療前の診断が極めて重要であり、肝斑、炎症後色素沈着、雀卵斑などではレチノイン酸とハイドロキノンを使った漂白治療単独で治療が可能であるが、後天性真皮メラノサイトーシス（ADM）、摩擦黒皮症、アトピー後色素沈着、色素沈着型接触性皮膚炎、真皮メラニンを伴う日光性色素斑など表皮と真皮双方の色素沈着を持つ症状に対しては Q スイッチレーザー療法との併用が必要となる[4,5]。太田母斑（伊藤母斑、蒙古斑）は Q スイッチレーザー療法の適応となり、脂漏性角化症、過角化を伴う日光性色素斑などの場合は外用療法は有効ではないため、それぞれ炭酸ガスレーザー、Q スイッチレーザーなどの処置を要する[5]。図 6 に対象疾患別の我々の治療プロトコルをまとめた。ADM など表皮メラニンだけでなく、真皮にも色素沈着を伴う疾患に対しては表皮色素沈着を排出させる前療法として行い、紅斑が落ち着いた時点で Q ルビーレーザーなどの照射により真皮内色素沈着の治療を行うと効率よく治療が行えるとともに、レーザー照射後に炎症後色素沈着を起こしにくい[4,5]。

レチノイン酸によるシミ治療では、我々は治療段階を漂白段階（bleaching phase）と治癒段階（healing phase）に分けている[2-8]。Bleaching phase（2～8 週間）ではレチノイン酸及びハイドロキノンを併用し、表皮メラニンの排出を促す。色素が消失あるいは十分に軽減した段階で healing phase（4～6 週間）に移行し、炎症後色素沈着を起こさ

ないように大事に皮膚炎を落ち着かせる。レチノイン酸のみ使用を中止しハイドロキノンのみを薄く広範囲に外用する。治療の標準的なプロトコールについて図7に示した。再度レチノイン酸外用を開始する場合は、中止後1~2ヶ月経過すると耐性が減じており使用が可能である。

b) skin rejuvenation (小じわ、皮膚の張りの改善)

多くの患者ではシミを伴うことが多いため、始めにシミ治療を行ってから本治療を行うケースが多い。シミ治療では狭い範囲で強力な治療を必要とするが、若返り目的では広範囲にマイルドな投与を行う。海外では一般的な投与方法である。0.1%レチノイン酸ゲルの1~2日1回程度で顔全体に使用させる。必要に応じて投与濃度、投与回数を増やしていく。短期使用では **resurfacing** によりいわゆるくすみが取れる。また長期使用により表皮、真皮共に肥厚し皮膚の張りが出てくる。やはり耐性が獲得されるので、2ヶ月程度を1つの目安として治療を行い、2ヶ月以上の間隔を置いて反復治療を行う。

c) 尋常性ざ瘡

レチノイン酸は角栓をはがし、毛孔からの内容物の排出を促すとともに、皮脂の分泌を抑制させる。眼周囲、口周囲を除いて広範囲にマイルドに使用する。0.1%レチノイン酸ゲルを1~2日1回程度から使用を開始させる。必要に応じて投与濃度、投与回数を増やしていく。AHAなどのピーリング剤は相乗効果が期待できるので併用も可能である。脂漏性皮膚炎が明らかな場合はまずステロイド外用を行って皮膚炎を落ち着かせてから、レチノイン酸外用療法に移る。個人輸入を経て使用される内服レチノイド (**isotretinoin: Accutane®, Roaccutane®**) は効果がさらに高いが、厳重な避妊が必要である。トレチノイン外用とともに、AHAローション、抗酸化剤ローション、抗アンドロゲン療法(スピロノラクトン内服治療)などの併用も効果的である。

d) Resurfacing 等の前処置

TCA、レーザー、アブレーションなどの **deep resurfacing** の前処置としてレチノイン酸の外用を3~7日程度使用しておくことで表皮及び真皮の創傷治癒が促進されており、施術後の上皮化が早くなる。施術予定部分に施術前の数日間マイルドに投与する。

e) ケロイド

ケロイドに投与することにより、掻痒感、疼痛の改善が期待できる。ケロイドの周辺部、移行部を中心にマイルドに投与する。通常は2~4週間程度で症状の改善が認められることが多い。機序は不明であるが、ケロイドにおいて亢進しているMMPの活性をレチノイドが抑えることが1つのメカニズムと思われる[11]。中心部にはステロイドの局注を、周辺部にはレチノイドの外用を行うと効果的な治療が可能となる。

2) 治療のポイント

a) 投与量、投与方法

シミ治療目的には狭い範囲にアグレッシブに、ニキビ、小ジワ治療の目的には広い範囲

にマイルドに投与する。ある程度以上投与しないと表皮内メラニンの排出の効率は上がらないが、個人差もあるので適切な投与量の判断には皮膚炎の症状・程度で判断する。投与量に関わる因子は、基剤、濃度、使用回数である。使用“量”は増やしても投与範囲が広範囲になるだけである。既述のとおり、基剤により投与量が大きく変わるので注意を要する。また、レチノイン酸は光、熱による薬剤安定性が悪く、保存・保管方法に注意を要する。

b) 耐性の獲得

皮膚にレチノイン酸の外用を続けると当初見られた落屑、紅斑を伴う皮膚炎は徐々に寛解する。これは内服も含めてレチノイド投与において一般的に見られる、耐性の獲得である。レチノイン酸外用剤の濃度をいくら上げて同じことが起こる。副作用がなくなって使いやすくなったように見えるが、実際にはレチノイド特有のシグナル伝達自体が抑えられている。耐性獲得の原理は明らかにされていないが、レチノイドによって直接 upregulate される CRABPII (cellular retinoic acid binding protein II) が細胞質内で遊離のレチノイン酸を捕捉し核内への移行を妨げていることがレチノイドシグナルに共通する negative feedback 機構として働いている可能性が挙げられる。レチノイン酸を2, 3ヶ月間継続使用した場合は使用を一旦中止させ、一ヶ月以上の休薬期間をおいて再開すれば、耐性が減じており再び高い薬理効果を期待できる。

c) 副作用

i) 皮膚炎

レチノイン酸による皮膚炎は治療の遂行上、避けることはできない。かといって、皮膚炎を全く避けるようにすればシミ治療は不可能である。そのためシミ治療においてはレチノイン酸の投与範囲を色素沈着の部位に限定するためにベビー綿棒を使用するとともに、肝斑など広範囲の色素沈着においても色素沈着の強い部分にのみベビー綿棒で点状に塗布し、余剰量は拭き取る。使用量が多いと、薬剤が周囲の正常皮膚に広がるので、できるだけ少量薄く使用し、投与量を増やしたい場合は、投与濃度や使用回数を増やす。ステロイドはレチノイドによる皮膚炎を改善するが、同時にレチノイドがもたらす表皮ターンオーバーの亢進や表皮角化細胞の増殖を抑えてしまう。従って、不測の症状が出た場合を除き、同時には使用しないことが望ましい。

ii) 炎症後色素沈着の予防

皮膚炎が生じれば、それによる炎症後色素沈着を予防する必要がある。そのために、ハイドロキノンを含めて広範囲に外用すること、またレチノイン酸を中止後も紅斑がなくなるまでハイドロキノンを使用し続けることが鍵となる。

iii) 催奇形性

レチノイン酸外用による催奇性については、外用剤が吸収され血中に入る量を投与量、吸収率などから考慮すると内服治療に比べて極めて低い(数千分の一)。しかし、妊娠可能な女性にはレチノイン酸使用中の避妊を指導するのが望ましい。

3) 今後の課題

レチノイン酸には、薬剤の安定性の問題、未承認であるゆえの薬剤供給の問題に加えて、

治療プロセスにおいては避けられない副作用である皮膚炎の問題が存在する。本治療が普及し安全に治療が行われるためには、細かいノウハウが実際に使用する患者にも周知されることが必要である。今後はこうした問題点を解決できるような合成レチノイド、ナノ製剤[12]などをはじめとする新規製剤の開発が待たれるところである。

参考文献

- [1] Xiao, J.H., Feng, X., Di, W., et al.: Identification of heparin-binding EGF-like growth factor as a target in intercellular regulation of epidermal basal cell growth by suprabasal retinoic acid receptors. *EMBO J* 18: 1539-1548, 1999.
- [2] Yoshimura, K., Harii, K., Aoyama, T., Iga, T.: Experience with a strong bleaching treatment for skin hyperpigmentation in Orientals. *Plast Reconstr Surg* 105: 1097-1108, 2000.
- [3] Yoshimura, K., Momosawa, A., Aiba, E., et al.: Clinical trial of bleaching treatment with 10% all-trans retinol gel. *Dermatol Surg* 29: 155-160, 2003.
- [4] Yoshimura, K., Sato, K., Aiba-Kojima, E., et al. Repeated treatment protocols for Melasma and Acquired Dermal Melanocytosis. *Dermatol Surg* 32: 365-371, 2006.
- [5] Kurita, M., Kato, H., Yoshimura, K.: A therapeutic strategy based on histological assessment of hyperpigmented skin lesions in Asians. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* (2008), doi:10.1016/j.bjps.2007.10.079
- [6] Yoshimura, K., Tsukamoto, K., Okazaki, M., et al. Effects of all-trans retinoic acid on melanogenesis in pigmented skin equivalents and monolayer culture of melanocytes *J Dermatol Res* 27(S1): 68-75, 2001.
- [7] Yoshimura, K., Uchida, G., Okazaki, M., et al.: Differential expression of heparin-binding EGF-like growth factor (HB-EGF) mRNA in normal human keratinocytes induced by a variety of natural and synthetic retinoids. *Exp Dermatol* 12(S2): 28-34, 2003.
- [8] Chapellier, B., Mark, M., Messaddeq, N., et al.: Physiological and retinoid-induced proliferations of epidermis basal keratinocytes are differently controlled. *EMBO J* 21: 3402-3413, 2002.
- [9] Fisher, G.J., Voorhees, J.J.: Molecular mechanism of retinoid actions in skin. *FASEB J* 10: 1002-1013, 1996.
- [10] Fisher, G.J., Datta, S., Wang, Z., et al.: c-Jun-dependent inhibition of cutaneous procollagen transcription following ultraviolet irradiation is reversed by all-trans retinoic acid. *J Clin Invest* 106: 663-670, 2000.
- [11] Uchida, G., Yoshimura, K., Kitano, Y., et al.: Tretinoin reverses upregulation of matrix metalloproteinase-13 in human keloid-derived fibroblasts. *Exp Dermatol* 12(S2): 35-42, 2003.
- [12] Sato, K., Matsumoto, D., Iizuka, F., et al.: A clinical trial of topical bleaching treatment with nanoscale tretinoin particles and hydroquinone for hyperpigmented skin lesions. *Dermatol Surg* 33: 937-944, 2007.

表 1. レチノイン酸の皮膚への主な作用

	作用	適応 (臨床効果)
表皮	角質剥離 表皮の肥厚 (ケラチノ増殖) 表皮ターンオーバー促進 間質内ムチン沈着 (ヒアルロン酸など)	くすみ、尋常性ざ瘡、薬剤浸透性 創傷治癒促進 色素沈着、尋常性ざ瘡 きめ、小じわ
真皮	真皮乳頭層の血管新生 コラーゲン産生促進 皮脂腺機能抑制	創傷治癒促進 小じわ、皮膚の張りの改善 尋常性ざ瘡

表 2. レチノイン酸 0.1%水性ゲル 1000g の調合法

原材料

トレチノイン (all-trans retinoic acid)	1.0g
カーボポール 940	10g
エマルゲン 408	20g
10%NaOH	6ml
パラベン	適量
精製水	ad. 1000 g

水性ゲル基剤は、らい潰機を用いて、パラベン加精製水 (0.026%パラ安息香酸メチル、0.014%パラ安息香酸プロピル) 970ml に攪拌しながらカーボポール 940 を少しずつ加えて均一に溶解し、10%水酸化ナトリウム水溶液を 6ml 加えてゲル化する。調整した水性ゲル基剤は冷蔵庫で一晩寝かせる。らい潰機に加温溶解したエマルゲン 408 (20g) をとり、トレチノイン原末 (シグマ社のものが良い) 1.0g を加えて泥状にした後、予め調製した水性ゲル基剤を加え、良く練合する。

充填機を用いて、チューブ容器に充填し、ラベルを貼る。

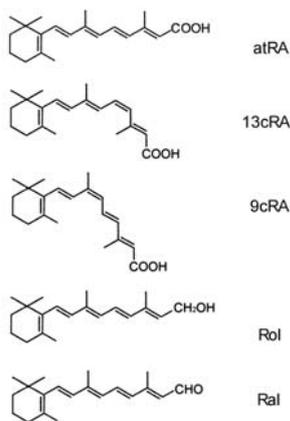


図1 代表的天然レチノイドの構造式。

atRA: オールトランスレチノイン酸、13cRA: 13シスレチノイン酸、9cRA: 9シスレチノイン酸、Rol: オールトランスレチノール (ビタミン A)、Ral: オールトランスレチナル

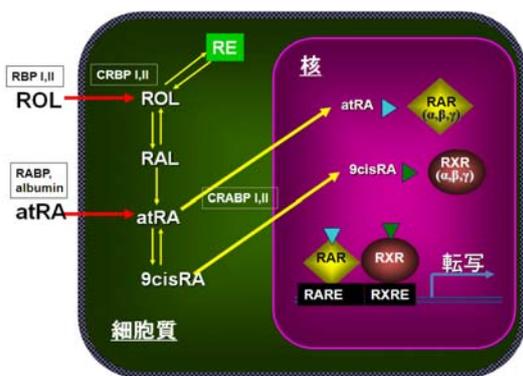


図2 レチノイドシグナルの伝達経路

レチノール (ROL)、レチノイン酸 (RA) はアルブミンやそれぞれの結合タンパクに結合した形で血液内に存在し、レチニールエステル (RE) の状態で保存される。細胞内で核内受容体 (RAR、RXR) と結合してヘテロ二量体を形成して、認識エレメントに結合する。RAR、および RXR にはそれぞれ α 、 β 、 γ と 3 種類の subtype があり、皮膚においては RAR α 、 γ が発現しており、RAR γ が 90% を占め、RXR では RXR α 、 β が発現しており、RXR α が大半を占めている。現在はビタミン A とは全く類似しない化学構造を持つ化合物でも、これら特異的な受容体と非常に高い結合親和性を示す合成化合物(合成レチノイド)を含めて、レチノイドと称されている。

atRA: オールトランスレチノイン酸、9cisRA: 9シスレチノイン酸、ROL: オールトランスレチノール (ビタミン A)、RAL: オールトランスレチナル RE: レチニールエステル、RAR: レチノイン酸受容体、RXR: レチノイド X 受容体、RARE: レチノイン酸受容体認識配列、RXRE: レチノイド X 受容体認識配列、RBP: レチノール結合蛋白、RABP: レチノイン酸結合蛋白、CRBP: 細胞内レチノール結合蛋白、CRABP: 細胞内レチノイン酸結合蛋白

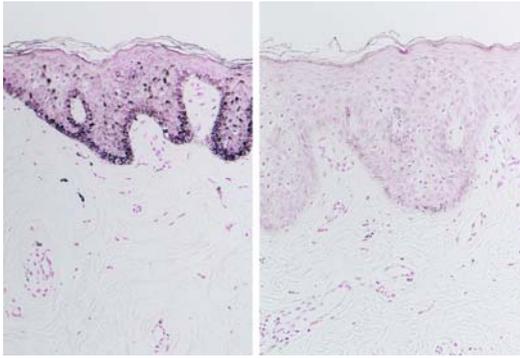


図3 レチノイン酸とハイドロキノンの漂白治療による皮膚組織変化。
左が治療前、右が治療2週間後。わずか2週間で、表皮肥厚、表皮内メラニンの排出効果などが明らかである。トレチノインの一定以上のアグレッシブな投与がなければこのような劇的な変化は見られない。

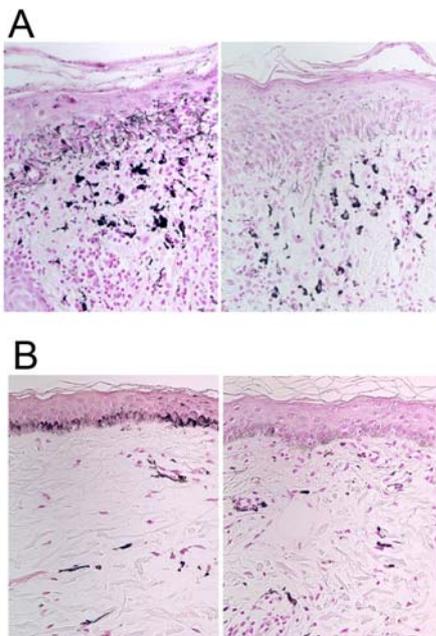


図4 レチノイン酸とハイドロキノンの漂白治療による色素沈着型接触性皮膚炎(A)および後天性真皮メラノサイトーシス(B)における皮膚組織変化
ともに左は治療前で、右は治療開始後8週。Aでは melanin incontinence が、B では真皮浅層のメラノサイトーシスが認められる。ともに表皮内色素沈着は改善しているが、真皮内については変化が認められない。

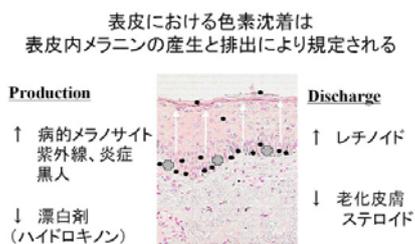


図5 表皮内メラニンの産生と排出に関わる因子

レチノイン酸・ハイドロキノン漂白療法では表皮内メラニンの産生を抑えて、排出を促すことにより、表皮ターンオーバーを経て、メラニンの少ない表皮に置換されることを目指す。

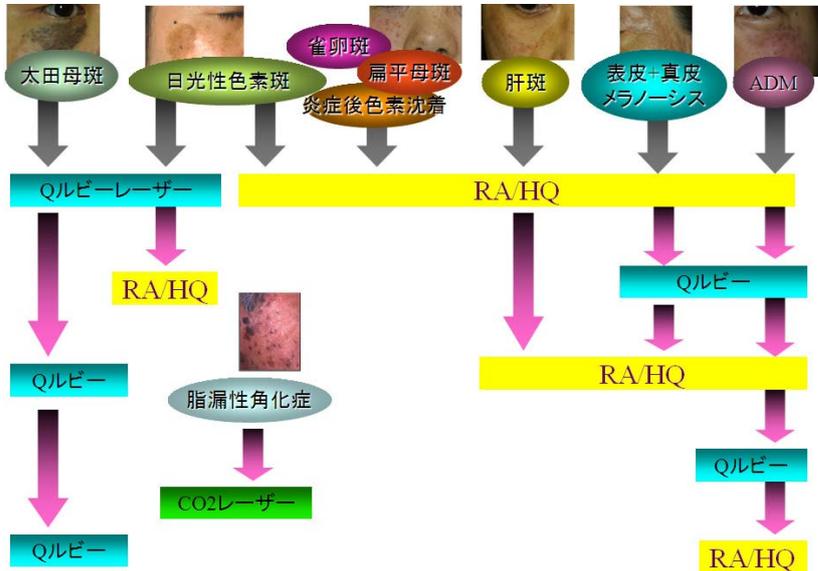


図6 著者らが行っている各種シミにおける治療アルゴリズム

角質が肥厚しているものにはまずレーザー治療を優先し、真皮内色素沈着を持つものに対してはレチノイン酸療法後にレーザー治療を行う。太田母斑では ADM と異なり、表皮内メラニンが少ないので、トレチノイン療法による前療法がなくても治療は可能である。真皮内がメラノーシス(メラノファージ)の場合はレーザー照射は1回でも効果が高く、メラノサイトーシスの場合は2~3回程度のレーザー照射を必要とする。脂漏性角化症には炭酸ガスレーザーを用いる。

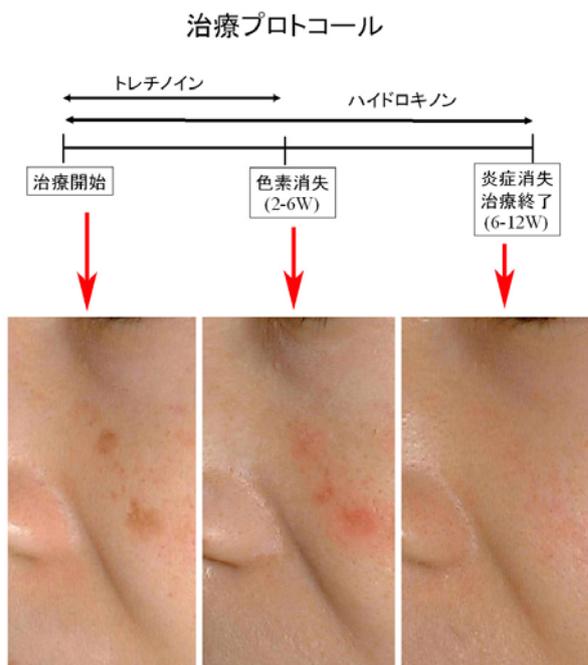


図7 シミに対するレチノイン酸・ハイドロキノン療法のプロトコール。

前半はレチノイン酸とハイドロキノンを併用して漂白を行う。茶色い色素沈着が消失したら(最長 8 週間まで)レチノイン酸を中止し、後半はハイドロキノン単独で炎症をゆっくりさましていく。ステロイド外用は併用しない。必要があれば、4 週間以上のインターバルをおいて同様に繰り返す。

症例は30代女性、左頬部の日光性(老人性)色素斑を主訴に来院(左:治療前)。0.1%レチノイン酸ゲルおよびハイドロキノンの1日2回外用を開始した。徐々に色素斑が消失し、4週後に色素沈着が消失した時点でレチノイン酸ゲルの外用を中止し、ハイドロキノンの外用のみとした(中:4週後)。徐々に紅斑が消失したためハイドロキノンの外用も中止とした(右:8週後)。