

美容皮膚科のスキル  
レチノイン酸を用いた Rejuvenation

東京大学形成外科 吉村浩太郎

## 1.はじめに

レチノイン酸は皮膚に対して分化増殖の制御など重要な作用を持ち、ステロイド同様に大きな治療効果を持つことが示唆されてから四半世紀が経過した。尋常性乾癬、一部の角化性疾患の治療に加え、海外では尋常性痤瘡、悪性腫瘍の治療に効果が見られてきた。一方、皮膚の美容面においても、光老化に伴う多くの諸症状に対してレチノイン酸の臨床上的有効性が示され、さらに表皮メラニンの排出促進作用により色素沈着に対して大きな美容効果をもたらすことが明らかにされた。東洋人の老化皮膚においては、白人と比較すると、光老化に伴う真皮の変化（小じわ、血管拡張など）は乏しい一方で、表皮における色素沈着は進行し、わが国ではしみが最も多い美容的愁訴となっている。レチノイン酸の持つ光老化に対する作用、シミ治療の実際について解説する。

## 2.レチノイン酸とは

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、all-trans retinoic acid (tretinoin トレチノインとも呼ばれる)、9-cis retinoic acid (alitretinoin とも呼ばれる; 9 シスレチノイン酸)、13-cis retinoic acid (isotretinoin とも呼ばれる; 13 シスレチノイン酸)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役を担っている。レチノイドは食餌(カロテノイド)として摂取され、その後主にレチノールなどの形で全身に運搬され、レチニールエステルの形で貯蔵される。最終的にはレチノイン酸の形で、核内の特異的受容体を介してそのシグナル伝達が行われる<sup>1)</sup>。

## 3.レチノイン酸外用剤

トレチノイン(オールトランスレチノイン酸)は海外ではニキビ治療外用剤として Retin-A が認可され広く普及している。また、近年では Renova として光老化皮膚を対象に FDA に認可されている。本邦では残念ながら未認可であるため、海外製品の個人輸入、もしくは自家調剤を行う必要がある。

### 《トレチノインゲル自家調合法》

レチノイドは脂溶性であり、オイル、ワセリンなどの基剤のままでは皮膚への浸透が極めて悪い特徴がある。また、トレチノインやオールトランスレチノールなどは光、熱により分解され安定性が悪い。そのため薬剤の粒子自体か、基剤などに工夫する必要がある。

我々はトレチノインを水性ゲル基剤(0.1-0.4%)で使用しているが(調合法:表1)、親水軟膏やクリーム基剤と比較すると数倍、ワセリンとは10倍以上の皮膚浸透性の違いがある。オールトランスレチノール同様にトレチノインも光や熱に弱く非常に不安定な物質であるため、チューブなどに密封するとともに冷蔵保存が必要であるとともに、頻回に新しいものを調整することが望ましい(冷蔵でも月に10%程度分解される;通常のプラスチック軟膏壺の場合は劣化が非常に早いので注意を要する)。

最近はこの欠点をカバーする徐放性のナノ製剤研究も行われている<sup>2)</sup>。トレチノインの劣化を防ぎ、さらに徐放されるために副作用である皮膚炎が軽減される傾向が見られる。

#### 4.トレチノインによるしみ治療の原理

トレチノインは表皮内のメラニンの排出を促す作用があり、それは①表皮角化細胞を増殖させること(レチノイドにより suprabasal keratinocytes から HB-EGF (heparin-binding EGF-like growth factor) が分泌され paracrine により表皮細胞の増殖が促進される<sup>3)</sup>)、および②表皮ターンオーバーを早めること、によると思われる。角質の剥離が見られ、薬剤浸透性が高まる。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し<sup>4)</sup>、短期的には表皮の resurfacing 効果がある。メラノサイトに対してのチロジナーゼ活性抑制、細胞毒性、メラニン産生抑制などの直接的効果は実験的には認められない<sup>5)</sup>。一方、ハイドロキノンにはメラニンを排出効果は持たないが新しいメラニン産生を抑制する作用を持ち、両者が車の両輪として機能し、表皮の漂白治療が実現している(図2)。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(図3)。しかし、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<sup>6)</sup>(図4、5)。

#### 5.レチノイン酸による耐性の獲得

皮膚にレチノイド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段々なくなっていく。レチノイド外用剤の濃度をいくら上げても同じことが起こる。これをレチノイドの耐性の獲得という。これはレチノイドの内服治療においても同様のことが見られる。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。

#### 6.副作用

レチノイド外用剤の副作用は、皮膚炎症状(落屑、紅斑、irritationなど)、それによる炎症後色素沈着の可能性であり、さらに催奇性も問題となりうる。炎症後色素沈着は強い刺激がなければハイドロキノンの併用で防ぐことが可能であるが、皮膚炎については、薬理作用を減じずに回避する手段はないのが現状である。皮膚炎はステロイド外用で改善するが、ステロイド外用でレチノイドの効能が失われるので可及的に避ける。通常は、投与を一時的に中止する、もしくは投与量を減らすことで十分であるが、軽度の皮膚炎であれば継続使用が望ましい。

外用における催奇形性については実際に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薬の千分の一のオーダーであり、非常に低いと考えられる(この場合それぞれのレチノイドの半減期の長さも問題になる)。米国ではレチノイン酸“外用”では催奇形性はありえないと結論付けられ、仮に注意するとしても“妊娠している女性”のみで十分であるとする意見が多い。著者は若い患者には使用中は避妊を励行するように指導している。

#### 7.トレチノイン療法の適応と実際

欧米ではトレチノイン外用剤は海外で若返り目的で使用する場合には、広範囲にマイルドな投与が行われ、ハイドロキノン(HQ)を色素沈着治療を目的に併用する場合には、色素沈着の部分にのみHQが使用されることが多い。ところが色素沈着を目的とする場合には、トレチノインの表皮メラニン排出作用を引き出すために投与量を多くする必要がある。我々は、副作用である皮膚炎を誘発するため色素沈着の部分にのみ強い治療を行い、HQは治療に伴いうる炎症後色素沈着を予防するために顔全体など広範囲に使用する治療

法を提唱し、以前には認められなかった大きな漂白効果を実現している<sup>7-9)</sup>。

すなわち、①小じわなど対象としたマイルドな投与、②表皮メラニンの排出（しみの治療）を目的としたアグレッシブな治療、があり、前者は副作用が小さいため広範囲な治療が可能であり、後者は、皮膚炎を誘発するので、および色素沈着の部分のみを漂白するために、局所的な治療が行われる。

#### a) メラニン色素疾患(シミ)

トレチノインによる漂白治療の治療適応は、一言で言えば“角質肥厚のない表皮内メラニン沈着”で、過角化がみられるものには不適で、また真皮内色素沈着にも単独では効果が見られない(図4、5参照)。特にレーザー適応のない①肝斑、②炎症後色素沈着、に対しては有効性も高く、第一選択と言える。日光性色素斑(老人性色素斑)の場合には角質の肥厚がある場合があり、その場合にはQスイッチレーザーを優先し、その後の炎症後色素沈着にトレチノインを使用する。雀卵斑、扁平母斑は再発しやすいが、顔面であれば有効性は高い。漂白治療後はHQ 単独の使用で良好な状態を維持できる。ADM(後天性真皮メラノサイトーシス)や種々の黒皮症など、表皮と真皮双方にメラニンが存在する疾患の場合には、始めにトレチノイン治療を行って表皮メラニンのみを排出することにより、その後のレーザー治療の効率が上がるとともに、レーザー治療による炎症後色素沈着が起こり難くなる(表皮内メラニンの減少のため)<sup>4)</sup>。図6に対象疾患別の我々の治療プロトコールをまとめた。

本法を用いたシミ治療のポイントは、①臨床診断を的確に行うこと、②最適な濃度(実際には市販品よりもかなり高濃度である)のトレチノインを短期間使うこと(原則的には8週間以上連続使用しない)、③ステロイド剤を使用しないこと、④トレチノインとハイドロキノンとを別々に用意して使用する範囲を変えること、また色素沈着改善後にはハイドロキノンだけを最低4週間使用すること、⑤最大限の効果を得るためレーザー治療とうまく併用すること、⑥使用薬剤の作用機序を十分理解すること、⑦治療に伴う刺激性皮膚炎を軽減するための工夫や適切な指導を行うこと、などである。

#### 《しみ治療の外用プロトコール》

シミに対しての基本的治療プロトコールを図7に示す。前半は漂白期間(bleaching phase)で、後半は皮膚炎症状を炎症後色素沈着を引き起こさないように冷ましていく治療期間(healing phase)である。Bleaching phase(2~8週間)ではトレチノインゲル及びハイドロキノンと併用し、表皮メラニンの排出を促す。まず、治療に先駆けて漂白剤のパッチテストを可能な限り施行して接触皮膚炎の原因となる漂白剤の除外を行っておく。顔面であれば0.1%、体幹や上肢には0.2%、背部や下肢には0.4%のトレチノインゲルとハイドロキノン乳酸軟膏を用いてbleaching phaseを開始する。トレチノインゲルは色素沈着治療部位からはみ出さないようにベビー綿棒を用いて外用し、ハイドロキノン軟膏は広く外用する。通常bleaching phase開始後数日で紅斑や鱗屑、皮膚刺激感いわゆるトレチノインに対する皮膚の反応が現れる。1週間の後この反応が認められないときはトレチノインの投与量の不足と考えられるため、トレチノインゲルをより濃度の高いものに変更するか、外用回数を増やして対処する。

2~6週間の後、色素が消失あるいは軽減した段階で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を落ち着かせる。すなわち、トレチノインのみ使用を中止し、ハイドロキノンのみを広範囲に外用する。もし、bleaching phaseにより十分な漂白効果が得られなくても、8週間を限度に一旦healing stepに移行する。なぜなら、トレチノインは耐性を獲得されやすく（5.レチノイドによる耐性の獲得を参照）、8週間を超えて継続的に外用しても十分な効果が得られなくなるからである。1~2カ月のトレチノインの休薬期間を置き、トレチノインの耐性を取り除いてから、再度繰り返してトレチノイン治療を行うとさらなる効果が期待できる。Healing phase終了後はハイドロキノン軟膏を用いてメンテナンス治療を継続する。

再度トレチノイン治療を開始する場合は、中止後1~2ヶ月経過すると耐性が減っており使用が可能である。肝斑では2クール以上のトレチノイン療法が必要となることが多い<sup>10)</sup>。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レバ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。

#### 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%トレチノインゲルの1~2日1回程度で顔全体に使用させる。眼瞼や口の周りは避けて塗布する。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、3ヶ月程度を1つの目安として治療を行い、1ヶ月以上の間隔を置いて反復治療を行う。

#### 《補足》実際のしみ治療をうまく行うコツ

トレチノインを使ったシミ治療は表皮色素沈着（角層肥厚がない場合に限る）に劇的な効果を示すが、皮膚炎という副作用があるために、治療を施す医師にも熟練が必要となる。

- 1) 確実な初期診断：老人性色素斑では経過時間が1年以上と長い場合には過角化があると判断したほうが良く、レーザー治療を優先させる（その後の炎症後色素沈着にはレチノイドを用いる）。また、四肢の老人性色素斑はすべてQスイッチレーザーの対象として、やはり炎症後色素沈着にレチノイドを用いる。
- 2) トレチノインは適度に投与：強すぎると、びらんや出血をもたらす。弱すぎるとうまく色素が排出されない。こうした問題を解決するには、①患者に皮膚炎の程度を写真などで見せて理解させておくこと（我々は診察室でインターネットのホームページ <http://www.cosmetic-medicine.jp> を見せて効果や副作用を視覚的に説明している）、また詳しい内容を記したパンフレットを渡すことも患者の理解の大きな助けとなる。②トレチノインはベビー綿棒で塗布させ、皮膚に余分に乘っていないように綿棒でふき取らせる。トレチノインは濃度を高くして、夜のみ塗布させ、その上からは何もつけさせないのも、トラブルを減らす一法である。③トレチノインは口や眼の周囲では少量ついただいでも落屑などの反応をもたらす。そのような患者には他の軟膏やハイ

ドロキノンなどを先にそのような部位（トレチノインを塗布したくない部位）に塗布させて、トレチノインがつくのを防ぐ。

- 3) ハイドロキノンも適度に投与：患者のキャラクターによっては、大量、頻回に塗布してしまい、刺激性皮膚炎をもたらす（べたべたとたくさん塗布すると高率で刺激性皮膚炎を起こす）。ハイドロキノンによるアレルギー性皮膚炎は実際には非常に珍しく（著者らの調べでは0.3%以下）、ほとんどが刺激性と違ってよい。すなわち、塗布方法の適切な指導で、すべて解決する問題である。無論、治療開始前にハイドロキノンのパッチテストをしておくことは望ましい。
- 4) 診察時の指導：医師が処置するものではなく患者自身が塗布するために治療であり、しかも副作用を伴う治療であるため、適切な投薬指導が治療の成否を決める鍵となる。診察時のポイントは、①紅斑、落屑等、トレチノインによる皮膚反応は起こっているか？その範囲、程度は適当か？患者の塗布の仕方は適切か？を判断する、②色素沈着は落ちているか？を判断する。以下に、診察時の患者指導のポイントを列挙する。
  - a) 紅斑が強い、びらん、出血があった → 反応がトレチノインによるものか、ハイドロキノンによるものかをまず判断する。トレチノインによる場合は、反応が強すぎる場合は塗布回数を減らす。一時的に1-2日のみ塗布を中止し再開する。ハイドロキノンの場合はハイドロキノンの塗布量を減らすように強く指導する。軟膏が残るように塗らない、ごく少量を広く顔全体に伸ばすように指導する（単位面積あたりの投与量を減らす）。顔を洗うたびに塗布したりしないように指導する。
  - b) 色素沈着以外の場所に紅斑や落屑が見られる → これはトレチノインの塗布量が多い場合に起こる。トレチノインは色素沈着の部位にベビー綿棒で丁寧に塗るように指導する。肉眼で軟膏が見えるような場合は綿棒で拭き取るように指導する。皮膚上に残っていると、上からハイドロキノン塗布した場合に薬を広げることになる。トレチノインは夜だけ使用させ上からは何もつけないで、ハイドロキノン朝だけ使用するよう指導するのも一法である。
- 5) 化粧品の使用：外用剤治療には併用する化粧品との使い方の指導も必要になる。洗顔後に自分の化粧水をつけて、そのあとでトレチノイン（水性ゲル）、ハイドロキノン（クリームもしくは親水軟膏）の順に塗布する。メイクアップ（下地、ファンデーションなど）はその後で行う。必要以上に制限するのは、美容治療の性格上好ましくない。治療中に見られる紅斑も、カバーリングファンデーション（クリームタイプ）を使って隠すことができる。
- 6) 休薬の重要性：副作用を見ながら少しずつ間隔を置いて長期的に使用することは耐性の獲得から考えて好ましくない。効果があげにくく、耐性を獲得する。その場合は十分な休薬（2ヶ月程度）を行い、その後で治療を行う。

## まとめ

レチノイドは乾癬、悪性腫瘍に限らず、光老化に伴う諸症状に効果があることが知られている。皮膚炎という副作用はあるものの、その特異的作用から他の治療では得られない有効性も認められる。わが国では残念ながらまだレチノイドの承認薬がないために自家調

合や個人輸入に頼ることになる。今後の承認薬の登場が待たれるとともに、トレチノインに代わり得るような、より安全で効能の高い合成レチノイドの開発が期待される。

## 参考文献

- 1) Fisher GJ, Voorhees JJ: Molecular mechanism of retinoid actions in skin. *FASEB J* 1996;10:1002-13.
- 2) Yamaguchi Y, Nagasawa T, Nakamura N, et al. Successful treatment of photo-damaged skin of nano-scale atRA particles using a novel transdermal delivery. *J Control Release* 2005;104: 29-40.
- 3) Xiao JH, 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* 1999;18:1539-48.
- 4) Kligman AM, Grove GL, Hirose R, Leyden JJ. Topical tretinoin for photoaged skin. *J Am Acad Dermatol* 1986;15:836-59.
- 5) 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* 2001;27:S68-75.
- 6) Momosawa A, Yoshimura K, Uchida G, et al. Combined Therapy Using Q-Switched Ruby Laser and Bleaching Treatment with Tretinoin and Hydroquinone for Acquired Dermal Melanocytosis. *Dermatol Surg* 2003;29:1001-7.
- 7) Yoshimura K, Harii K, Shibuya F, et al. A new bleaching protocol for hyperpigmented skin lesions with a high concentration of all-trans retinoic acid aqueous gel. *Aesthetic Plast Surg* 1999;23:285-91.
- 8) Yoshimura K, Harii K, Aoyama T, Iga T. Experience of a Strong Bleaching Treatment for Skin Hyperpigmentation in Orientals. *Plast Reconstr Surg* 2000;105:1097-110.
- 9) Yoshimura K, Momosawa A, Watanabe A, et al. Cosmetic color improvement of the nipple-areola complex by optimal use of tretinoin and hydroquinone. *Dermatol Surg* 2002;28:1153-7.
- 10) Yoshimura K, Sato K, Aiba E, et al. Repeated treatment protocols for Melasma and Acquired Dermal Melanocytosis. *Dermatol Surg*, in press.

Legend.

表1. 0.1-0.4%レチノイン酸水性ゲル1000gのレシピの一例。水性ゲルであることが皮膚浸透性を高めることに重要である。0.1%の水性ゲルは親水軟膏であれば0.4%程度に相当すると思われる。

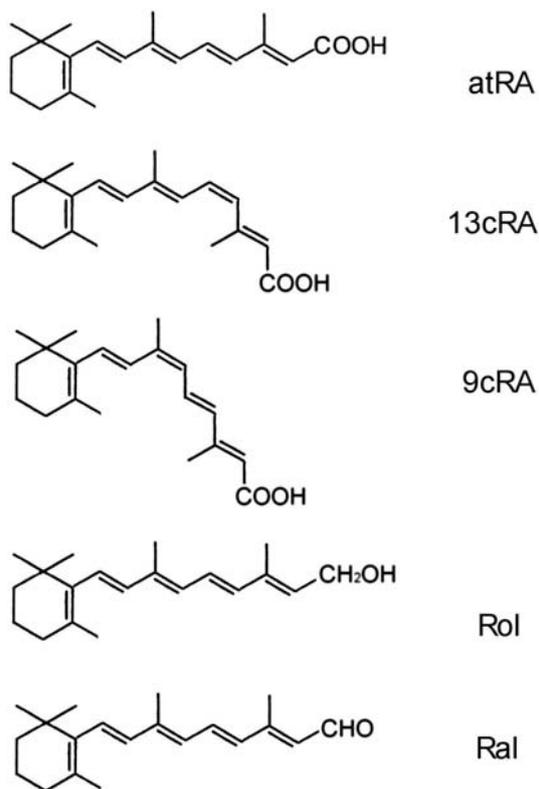


図1. 代表的天然レチノイドの構造式。atRA:オールトランスレチノイン酸、13cRA:13シスレチノイン酸、9cRA:9シスレチノイン酸、Rol:オールトランスレチノール(ビタミン A)、Ral:オールトランスレチナール

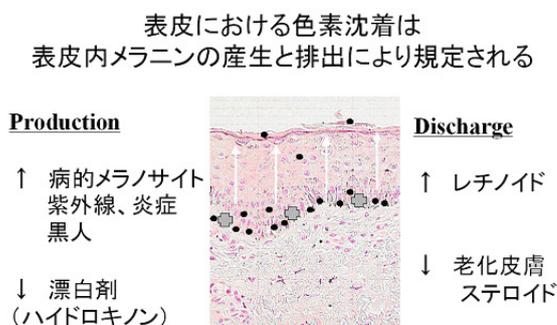


図2. 表皮内メラニンの産生と排出に関わる因子。トレチノイン・ハイドロキノン漂白療法では表皮内メラニンの産生を抑えて、排出を促すことにより、表皮ターンオーバーを経て、メラニンの

少ない表皮に置換されることを目指す。

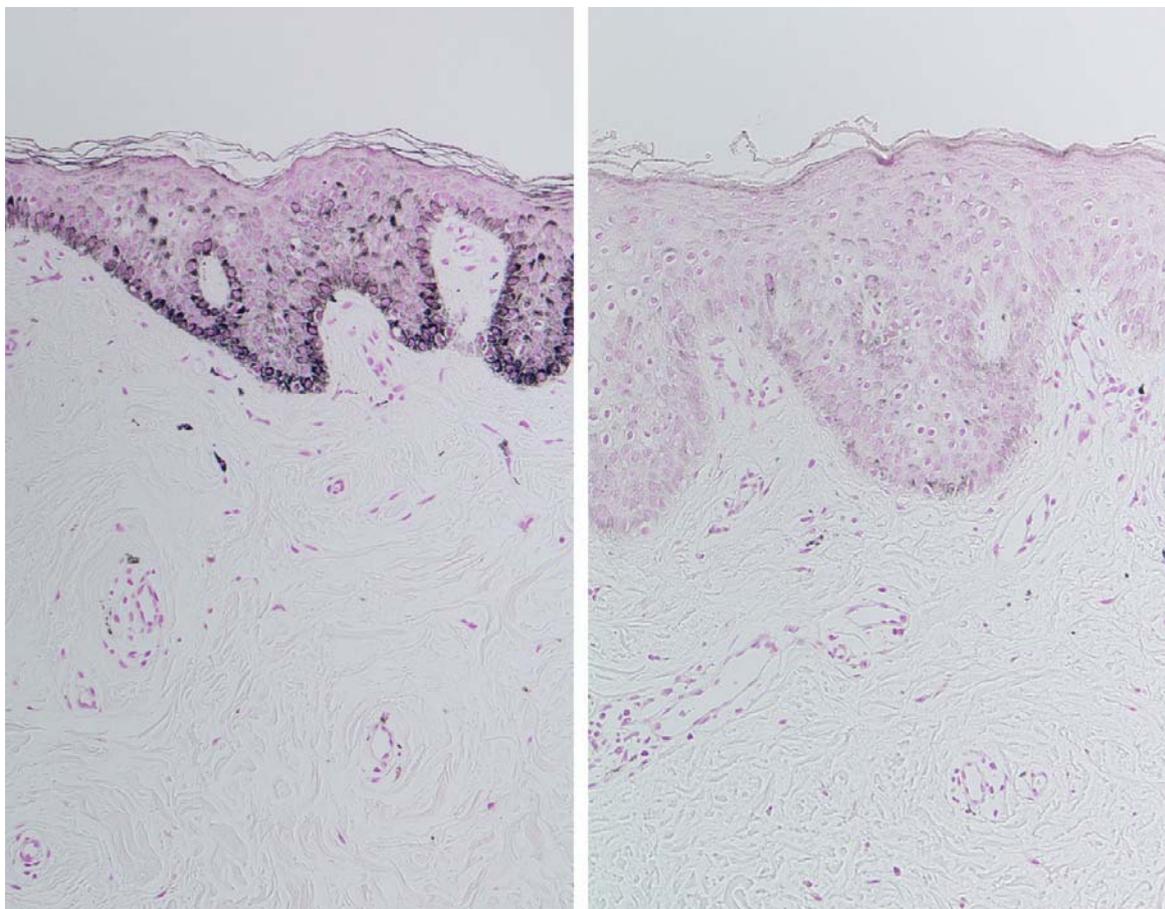


図3.トレチノインとハイドロキノンによる漂白治療による皮膚組織変化。左が治療前、右が治療2週間後。わずか2週間で、表皮肥厚、表皮内メラニンの排出効果などが明らかである。トレチノインの一定以上のアグレッシブな投与がなければこのような劇的な変化は見られない。

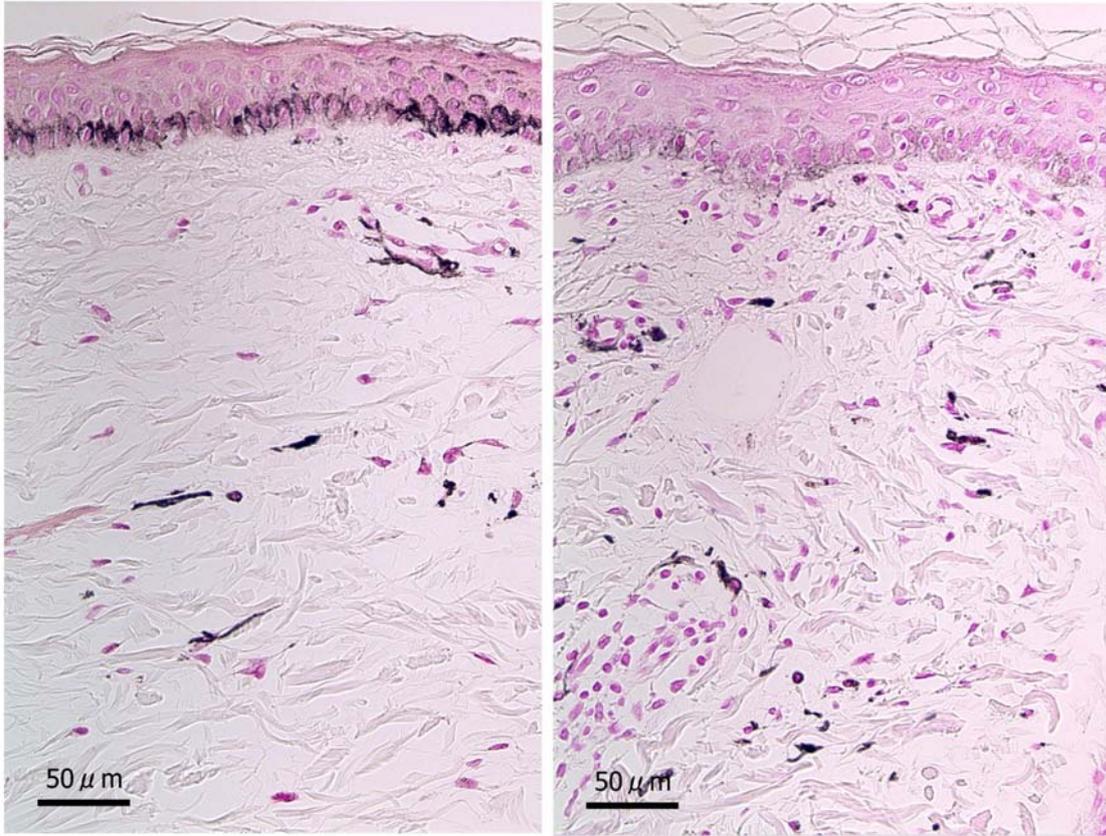


図4. トレチノインとハイドロキソンの漂白治療による ADM(後天性真皮メラノサイトーシス) における皮膚組織変化。左が治療前、右が治療2ヵ月後(トレチノイン療法1クール終了時)。表皮内色素沈着は改善しているが、真皮内メラノサイトーシスについては変化が認められない。

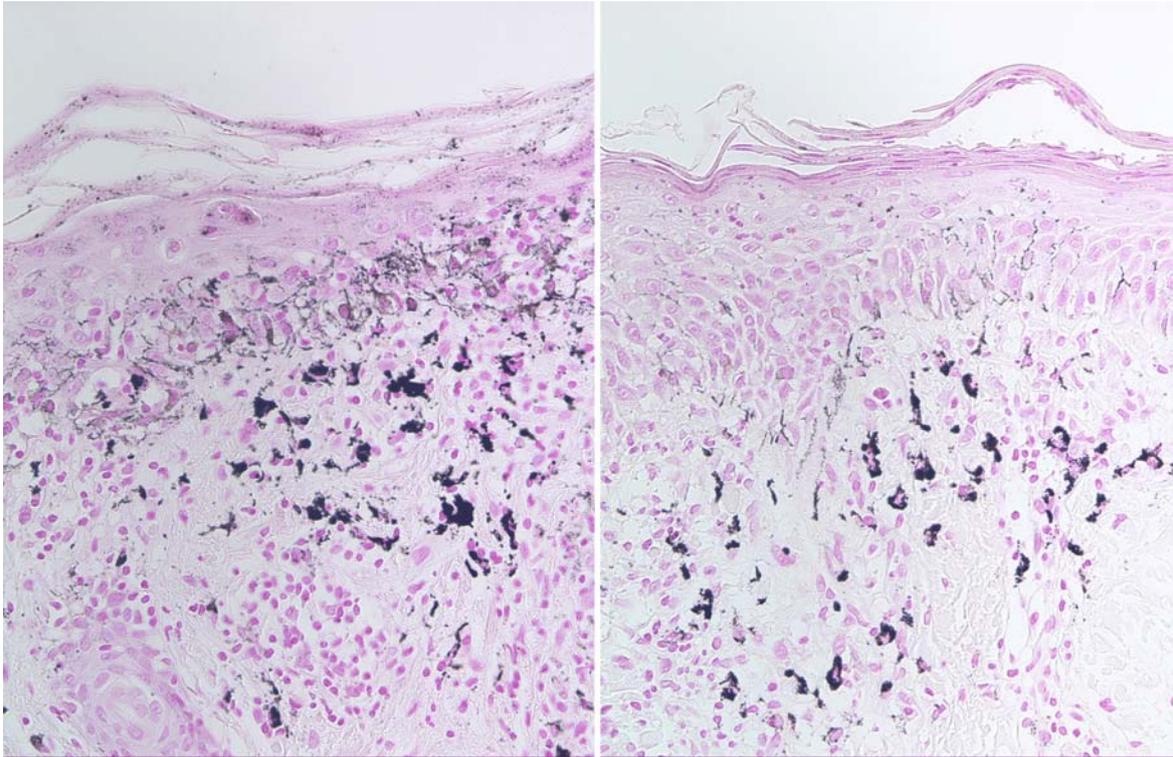


図5. トレチノインとハイドロキソンの漂白治療による色素沈着型接触皮膚炎(化粧品によると思われる)における皮膚組織変化。左が治療前、右が治療開始2週間後。表皮内色素沈着は改善しているが、真皮内メラノシスについては変化が認められない。

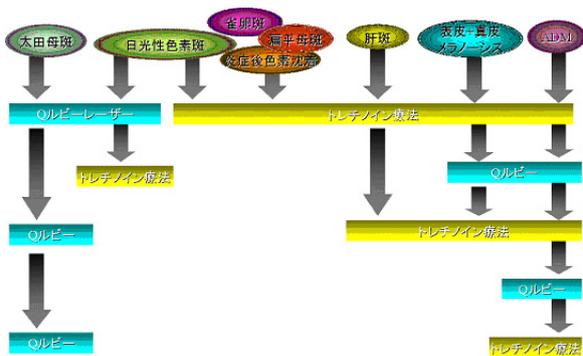


図6. 著者らが行っている各種シミにおける治療アルゴリズム。角質が肥厚しているものにはまずレーザー治療を優先し、真皮内色素沈着を持つものに対してはトレチノイン療法後にレーザー治療を行う。太田母斑ではADMと異なり、表皮内メラニンが少ないので、トレチノイン療法による前療法がなくても治療は可能である。真皮内がメラノシス(メラノフェージ)の場合はレーザー照射は1回でも効果が高く、メラノサイトーシスの場合は2~3回程度のレーザー照射を必要とする。

## 治療プロトコール

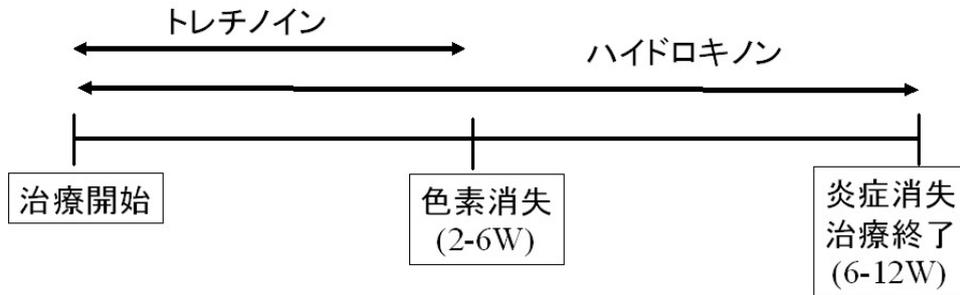


図7. シミに対するトレチノイン療法のプロトコールの模式図。前半はトレチノインとハイドロキノンを併用して漂白を行う。茶色い色素沈着が消失したら(最長 8 週間まで)トレチノインを中止し、後半はハイドロキノン単独で炎症をゆっくりさましていく。ステロイド外用は併用しない。必要があれば、4 週間以上のインターバルをおいて同様に繰り返す。



図 8. トレチノイン・ハイドロキノン漂白療法の治療経過。トレチノインは色素沈着の部位のみに丁寧に塗布し、ハイドロキノンは顔全体に薄く塗布するが、塗布開始後にトレチノインによる皮

膚炎が生じる。茶色い色素沈着が見えなくなり、きれいなピンク色になった時点で、トレチノインの外用を中止し、ハイドロキノン外用のみとする。



図9. 50 歳代、女性。両側頬部、前額外側部の ADM(後天性真皮メラノサイトーシス)の治療前(左)と6ヶ月後(右)。4回のトレチノイン療法、その間に3回の Q スイッチルビーレーザー照射を行った。表皮色素沈着とともに真皮内色素もほぼ完全に消失した。