

トレチノイン療法

東京大学形成外科 佐藤克二郎、吉村浩太郎

1) トレチノイン療法の原理

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重要な働きを持っている。トレチノイン (tretinoin) はビタミン A のカルボン酸誘導体で、レチノイド核内受容体のリガンドとして生体内におけるレチノイドシグナルの中心的役割を担っている。

レチノイドの作用により、表皮においては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し角質はコンパクトになる。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。シミ治療においては、トレチノインは表皮メラニンの排出を促進し、これはレチノイドによる表皮ターンオーバー促進、表皮角化細胞増殖促進作用による。ハイドロキノンとの併用により表皮内色素沈着が効果的に改善される。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(1)、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認められていない(2)。角質の剥離が見られ、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。米国では1960年代から尋常性ざ瘡の治療によく使用されている。さらに、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対する抑制効果があるとともに、皮脂分泌の抑制、真皮乳頭層における血管新生誘導が見られ、表皮、真皮レベル双方で皮膚の創傷治癒を促進する働きを持っている(3, 4, 5)。これらをまとめると、表1のようになる。

以上のような原理により、これまで尋常性ざ瘡、尋常性乾癬、ケロイド、日光性角化症などの治療や光老化改善、シミ治療の目的で臨床使用されてきた。トレチノイン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。

トレチノイン治療は他のピーリング治療との相違点として、医師の施術を必要とせず患者自身によって行われること、短期間で大きな効果が得られることが挙げられる。またターンオーバー亢進によるメラニン排出作用があるため治療効果が強いと考えられるが、本邦では未承認である(3, 4, 5, 6)。

(表1) トレチノインの皮膚への作用

	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) (メラニン産生抑制はない)	くすみ、尋常性ざ瘡、薬剤浸透性 色素沈着、創傷治癒促進 色素沈着、尋常性ざ瘡 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
----	------------------------------------	---------------------------------

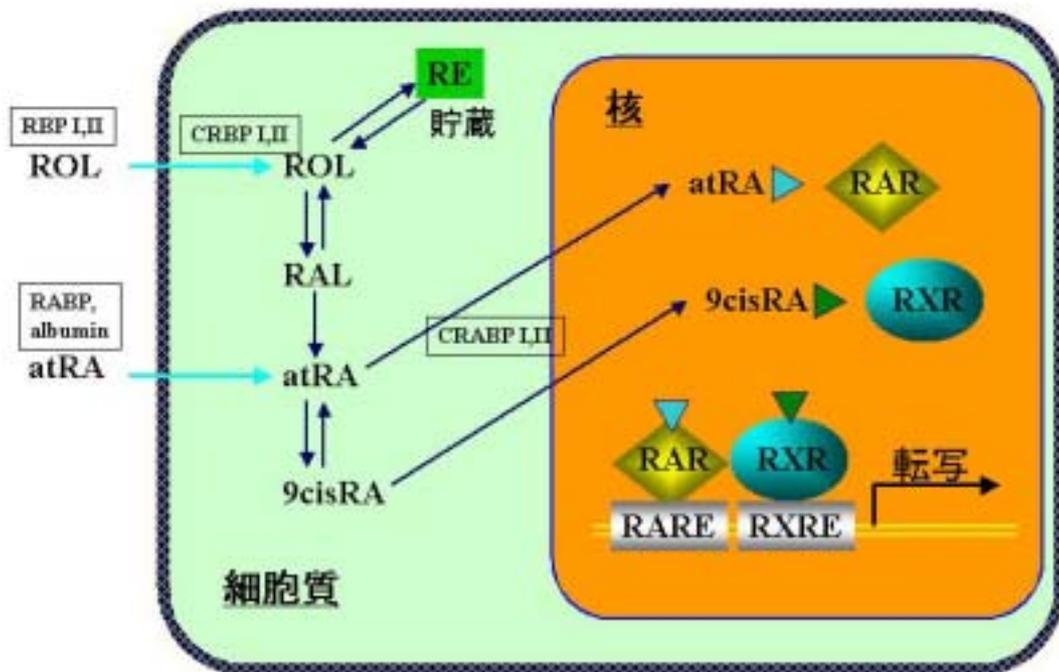
2) 作用機序

トレチノインはビタミン A のカルボン酸誘導体で、all-trans retinoic acid (atRA)、9-cis retinoic acid (alitretinoin; 9 シスレチノイン酸)、13-cis retinoic acid (isotretinoin; 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。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。

近年トランスジェニックマウスを使った研究報告を嚆矢にレチノイドは suprabasal keratinocyte から HB-EGFmRNA および蛋白の発現を誘導することがわかった (basal keratinocyte からは非常に少ない)。HB-EGFmRNA のプロモーター部位にはレチノイド受容体の認識配列はないため、さらに仲介するメカニズムが存在する可能性もある。実際、ヒト表皮角化細胞でも分化誘導をかけるとレチノイドにより HB-EGFmRNA の発現が亢進し、この HB-EGFmRNA 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(5)、レチノイド受容体ヘテロ二量体群の中でも RAR β -RXR β が仲介していることが明らかにされた(7)。レチノールやレチナールによっても高濃度であれば実験的に HB-EGFmRNA が誘導されること(5)、また臨床的にもメラニン排出効果があること、が明らかとなったが、皮膚炎などの副作用も同程度に現れることがわかり(8)、現在までのところ効果を維持したまま副作用を減らす有効な解決策はない。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(9)。しかし、2ヶ月の長期使用でも真皮メラニンの減少は見られない。

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対する抑制効果があり、長期使用によって老化による真皮の菲薄化を抑え、皮膚の張りを取り戻すことが期待される(5, 7)。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(6)、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(6)。

表2 トレチノインの細胞内での作用



3) 適応疾患

a) 色素疾患

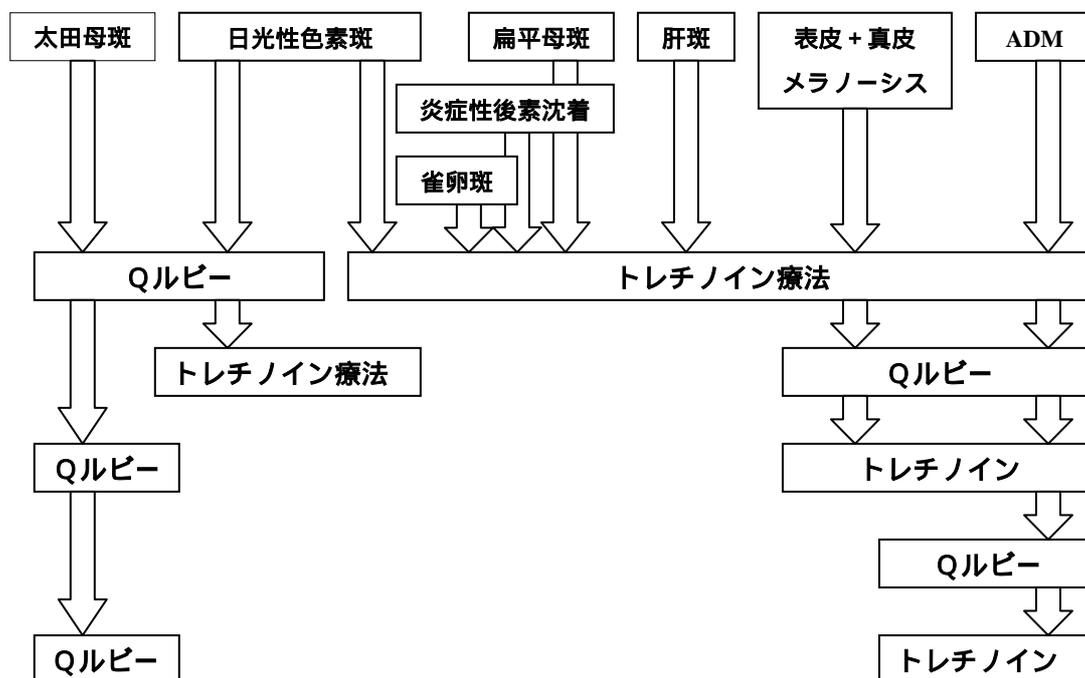
しみに対しては、我々は治療段階を漂白段階 (bleaching phase) と治癒段階 (healing phase) に分けている (9, 10)。

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併用し、表皮メラニンの排出を促す。トレチノインは皮膚炎などの副作用を伴うため色素斑のみにベビー綿棒などで丁寧に外用するよう指導している。トレチノイン外用により多くの患者で開始後2、3日のうちに皮膚炎症状と、ターンオーバーの亢進による落屑を呈する。1ないし2週間後の外来時に上記の症状が認められない場合は濃度を上げた製剤に切り替えさせる。四肢であれば、グリコール酸によるホームピーリングの併用を考慮してもよい。逆に効果が強い場合は1日1回、あるいは2日に1回程度に使用頻度を下げさせる。治療中は落屑亢進に伴い皮膚が乾燥するので保湿剤やオイルなどを適宜使用させ保護に努める。

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。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。

治療の標準的なプロトコールについて表3に示した。

表4 色素沈着疾患と治療プロトコルの関係



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。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。

c) 尋常性ざ瘡

トレチノインは角栓をはがし、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%トレチノインゲルを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、レチノイド治療に移る。

d) resurfacing 等の前処置

TCA、レーザー、アブレーションなどの deep resurfacing の前処置としてトレチノインの外用を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。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。



(1a)



(1b)

(症例1) 30代女性、右頬部の日光性(老人性)色素斑を主訴に来院(a:初診時)。0.1%トレチノインゲルの1日2回外用を開始した。徐々に色素斑が消失し、周囲の小さな日光性(老人性)色素斑にも外用させ、これらも薄くなった。(b:治療開始後8週目)



(2a)



(2b)

(症例2) 20代女性、上下眼瞼から両頬部にかけて境界明瞭な色素斑が徐々に濃くなってきたとのことでトレチノイン治療を開始した(a:初診時)。0.1%トレチノインゲルの外用を開始した。4週目には色素斑ほぼ消失し、ハイドロキノンのみ2週間使用させた(b:治療開始後6週目)。

4) 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。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、トレチノインは光、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) ステロイドは使わない

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。

c) 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同じことが起こり、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みえるが、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とされていないが、1つの理由に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トレチノイン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。

従って、効果が減じるに従って、症状に応じてより濃い製剤に順次切り替えていく必要があり、経過観察も含め2週間ごとの外来通院が必要である。2, 3ヶ月間継続使用した場合はトレチノインの使用を中止させ、一ヶ月以上の休薬期間においてトレチノインを再開すれば、耐性が減じており再び高い薬理効果を期待できるようになっている。

d) 炎症後色素沈着の予防

シミ治療においては炎症後色素沈着を如何に予防するかが重要である。そのために、ハイドロキノンを広範囲に使用し紅斑部位を必ずカバーすること、またトレチノイン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。

e) レチノイド皮膚炎

トレチノイン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トレチノイン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点状に塗布するようにする。使用量が多いと、薬剤が目的以外の周囲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。

f) 化粧

治療中は皮膚炎症状が伴うが、薬剤塗布後にパウダーファンデーションなどメイクアップは可能である。紅斑などはコンシーラーなどカバリングファンデーションで隠すことも可能である。しかし、乾燥とターンオーバーの亢進から化粧崩れは起こしやすい。乳液、クリームはトレチノインを使用範囲外へ移動させ作用させるので、治療部位への使用は避け、またアルコール入りの化粧品は刺激が強く、治療中は使用できない。治療中には紫外線ケアと保湿ケアに気を配る。

g) 催奇形性

トレチノイン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非常に低いと考えられる。しかし、妊娠可能な女性にはトレチノイン使用中の避妊を指導する。

5) 他の治療との組み合わせ

シミ治療：トレチノインの作用は表皮内メラニンの排出であり、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。すなわち、太田母斑（伊藤母斑、蒙古斑）はルビーレーザー療法の適応となり、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、真皮肝斑、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レーザー療法との併用が必要となる。また、脂漏性角化症、過角化を伴う日光性色素斑など角質が厚い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、ルビーレーザーなどの処置を要する。(13)。(図??参照)

ニキビ治療：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などの併用も効果的である。

6) 今後の課題

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。今後はこうした問題点を解決できる合成レチノイドをはじめとする新規製剤の登場が期待される。

Reference

- 1) Weiss JS, Ellis CN, Headington JT, Tincoff T, Hamilton T & Voorhees JJ. Topical tretinoin improves photoaged skin: a double-blind vehicle controlled study. *JAMA* 259: 527-532, 1988
- 2) Lever L, Kumar P & Marks R. Topical retinoic acid for treatment of solar damage. *Br J Dermatol* 122:91-98, 1990
- 3) Baker TJ, Gordon HL, Seckinger DL. A second look at chemical face peeling. *Plast. Reconstr. Surg.* 1966 37: 487-93.
- 4) Baker TJ, Gordon HL, Mosienko P, Seckinger DL. Long-term histological study of skin after chemical face peeling. *Plast. Reconstr. Surg.* May; 53: 522-5 1974
- 5) Schwartz E., Cruickshank F.A., Mezick J.A., Kligman L.H. Topical all-trans retinoic acid stimulates collagen synthesis in vivo. *J. Invest. Dermatol.* 96: 975-978. 1991
- 6) Baker TJ. Chemical face peeling and rhytidectomy. A combined approach for facial rejuvenation. *Plast. Reconstr. Surg.* Feb; 29:199-207. 1962
- 7) Schwartz E., Sapadin A.N., Kligman L.H. Ultraviolet B radiation increases steady-state mRNA levels for cytokines and integrins in hairless mouse skin: modulation by topical tretinoin. *Arch. Dermatol. Res.* 290: 137-44. 1998
- 8) Kligman A.M. Guidelines for the use of topical tretinoin (Retin-A) for photoaged skin. *J. Am. Acad. Dermatol.* 21: 650- 654. 1989
- 9) Yoshimura K, Harii K, Aoyama T & Iga T. Experience with a strong bleaching treatment for skin hyperpigmentation in Orientals. *Plast Reconstr Surg.* 105:1097-108 2000
- 10) Yoshimura K, Momosawa A, Aiba E, Sato K, Matsumoto D, Mitoma Y, Harii K, Aoyama T & Iga T. Clinical trial of bleaching treatment with 10% all-trans retinol gel. *Dermatol Surg.* 29:155-60 2003
- 11) Momosawa A, Yoshimura K, Uchida G, Sato K, Aiba E, Matsumoto D, Yamaoka H, Mihara S, Tsukamoto K, Harii K, Aoyama T & Iga T. Combined therapy using Q-switched ruby laser and bleaching treatment with tretinoin and hydroquinone for acquired dermal melanocytosis. *Dermatol Surg.* 29:1001-7. 2003