

レチノイド

東京大学形成外科 吉村浩太郎

1.レチノイドの概念とシグナル伝達

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、all-trans retinoic acid (tretinoin トレチノインとも呼ばれる)、9-cis retinoic acid (alitretinoin と呼ばれる; 9 シスレチノイン酸)、13-cis retinoic acid (isotretinoin と呼ばれる; 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。

レチノイドは体外から食肉、緑黄色野菜などからカロテノイドの形で取り入れられ、その後主にレチノールなどの形で全身に運搬され、レチノールエステルで貯蔵される。血中ではレチノールはアルブミンや Retinol Binding Protein に結合した形で運搬され、 10^{-6} M レベルで存在する。一方、トレチノインは血中に 10^{-9} M レベルで存在する。脂溶性であるため細胞膜を通過し、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。RAR はレチノイド X 受容体 (retinoid X receptor; RXR : リガンドは 9cis 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)。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 、 β が発現しており、RAR α が90%を占め、RXR では RXR α 、 β が発現しており、RXR β が大半を占めている。この他、RAR が転写因子 AP-1 の情報伝達を妨げることにより作用することも明らかになっている¹⁾。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。

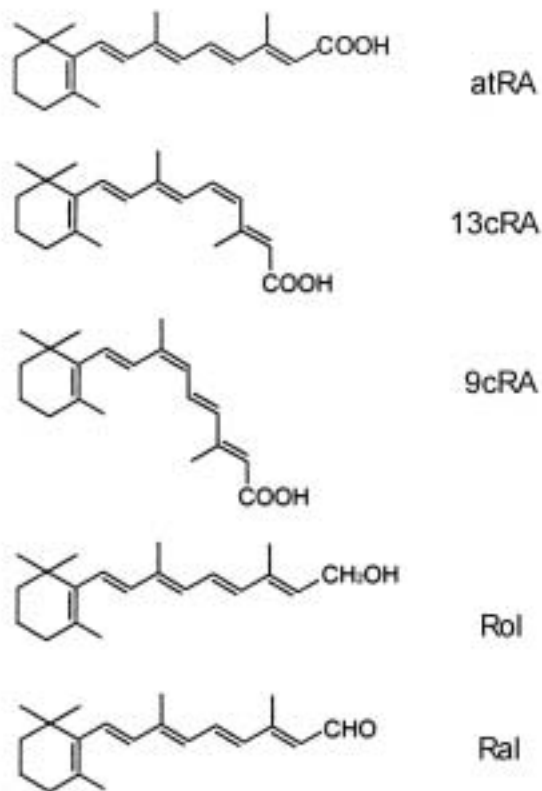


図1. 代表的天然レチノイドの構造式。atRA: オールトランスレチノイン酸、13cRA: 13シスレチノイン酸、9cRA: 9シスレチノイン酸、Retol: オールトランスレチノール(ビタミン A)、Retal: オールトランスレチナル

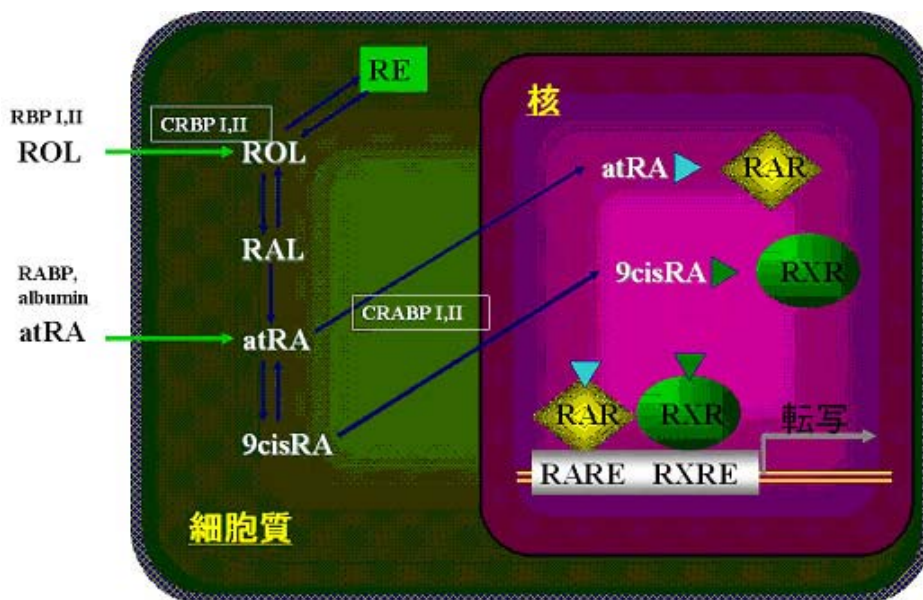


図2. レチノイドにおける細胞外から核内への情報伝達の仕組み。atRA: オールトランスレチノイン酸、9cisRA: 9シスレチノイン酸、ROL: オールトランスレチノール(ビタミン A)、RAL: オールトランスレチナル、RE: レチノールエステル、RAR: レチノイン酸受容体、RXR: レチノイド X 受容体、RARE: レチノイン酸受容体認識配列、RXRE: レチノ

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

2.レチノイドの承認薬

本邦で外用剤として認可されているレチノイドはレチノール(医薬品、化粧品)および酢酸レチノール retinyl acetate、パルミチン酸レチノール retinyl palmitate などのレチノールエステル(化粧品)であるが、これらの薬剤では副作用はみられないが、薬理作用が極めて小さい(トレチノインの100分の1程度)。内服薬としては etretinate(チガソン Tegison)が、また前骨髄球性白血病の内服治療薬として tretinoin(ベサノイド Vesanoid)が国内で承認されている。

一方、海外では乾癬や白血病に加えて、にきびや老化した皮膚を対象としても数種類の外用・内服薬が認可使用されており、またレチノイドのガン細胞に対する分化誘導作用に期待して数々の合成レチノイドの開発や臨床試験が進められている。海外を中心に現在までに認可された、もしくは開発・試験中のレチノイド製剤(内服も含む)を表1に示す。

表1

一般名	商品名	投与方法	適応	備考	
認可済み	tretinoin(all-trans retinoic acid)	ベサノイド, Stieva-A,他	外用, 内服	外用はニキビ, 光老化皮膚, 内服は前骨髄球性白血病	本邦では内服のみ承認済 内服は試験中
	alitretinoin(9-cis retinoic acid)	Panretin	外用	カボジ肉腫	
	isotretinoin(13-cis retinoic acid)	Accutane	外用, 内服	外用, 内服ともニキビ	本邦では試験中
	adapalene	Differin	外用	ニキビ	
	etretinate	Tegison チガソン	内服	乾癬	
	acitretin	Soriatene	内服	乾癬	
tazarotene	Tazorac	外用	ニキビ	Tegison の改良版, 半減期が短 RAR , 選択性	
試験中	Fenretinide(4-HPR)		内服	悪性腫瘍	RAR 選択性, 本邦で試験中 RXR 選択性
	Am-80		内服	悪性腫瘍	
	LGD1069(Targretin)		内服	悪性腫瘍	
	polyprenic acid		内服	悪性腫瘍	
	TAC-101		内服	悪性腫瘍	

表1. 認可済み、もしくは開発・試験中のレチノイド(内服を含む)の一覧。

3.トレチノインの皮膚における作用およびその作用機序

トレチノインの継続的外用により、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し角質はコンパクトになる²⁾。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³⁾。ターンオーバーも早くなるため、結果的に表皮内のメラニンが排出される⁴⁾。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。

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²⁾、短期的には表皮の resurfacing 効果がある。メラノサイトに対するメラニン産生の抑制効果には否定的な見解が多い⁵⁾。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。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⁾。したがって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。皮脂の分泌を抑制する働きも持つ。また、真皮乳頭層の血管新生が見られ²⁾、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。

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。(表3)

表3. トレチノイン
の皮膚に対する作用

	作用	適応(臨床効果)
表皮	角層剥離 表皮の肥厚(ケラチン増殖) 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)	ニキビ、薬剤浸透性、クスマ 色素沈着、創傷治癒、(表皮ジワ) 色素沈着 潤い、(表皮ジワ)
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 小ジワ、張り、創傷治癒 ニキビ

4. トレチノイン自家調合

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(表2)、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。安定性は悪

いため、密封、冷蔵しても月に 10% くらいのトレチノインが変性するため、10g ずつチューブに充填し毎月新しく調合している。

表 2 : トレチノイン 0.1% 1000g の調合法の 1 例

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、らい漬機を用いて、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。らい漬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。

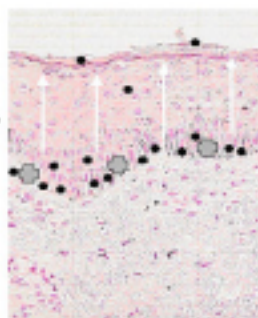
5. トレチノインによるしみ治療の原理

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 表皮角化細胞を増殖させること、および 表皮ターンオーバーを早めること、によると思われる。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⁵⁾。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3)

表皮における色素沈着は
表皮内メラニンの産生と排出により規定される

Production

- ↑ 病的メラノサイト
紫外線、炎症
黒人
- ↓ 漂白剤
(ハイドロキノン)



Discharge

- ↑ レチノイド
- ↓ 老化皮膚
ステロイド

図 3.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。

トレチノインによる表皮の肥厚は *in vivo* において普遍的に見られるがその作用機序は長い間不明であった¹⁾。表皮角化細胞の単層培養ではレチノイドの影響はばらつきが多く、一方、皮膚の器官培養や表皮角化細胞と線維芽細胞のみの 3 次元培養では安定した効果が確認されたが、その仲介物質、メカニズムに関しては不明であった。1999年トランスジェニックマウスを使った研究報告³⁾がきっかけとなり、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⁷⁾、レチノイド受容体ヘテロ二量体群の中でも RAR -RXR が仲介していることが明らかにされた⁸⁾。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⁷⁾、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⁹⁾、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(図4)。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⁴⁾(図5)。

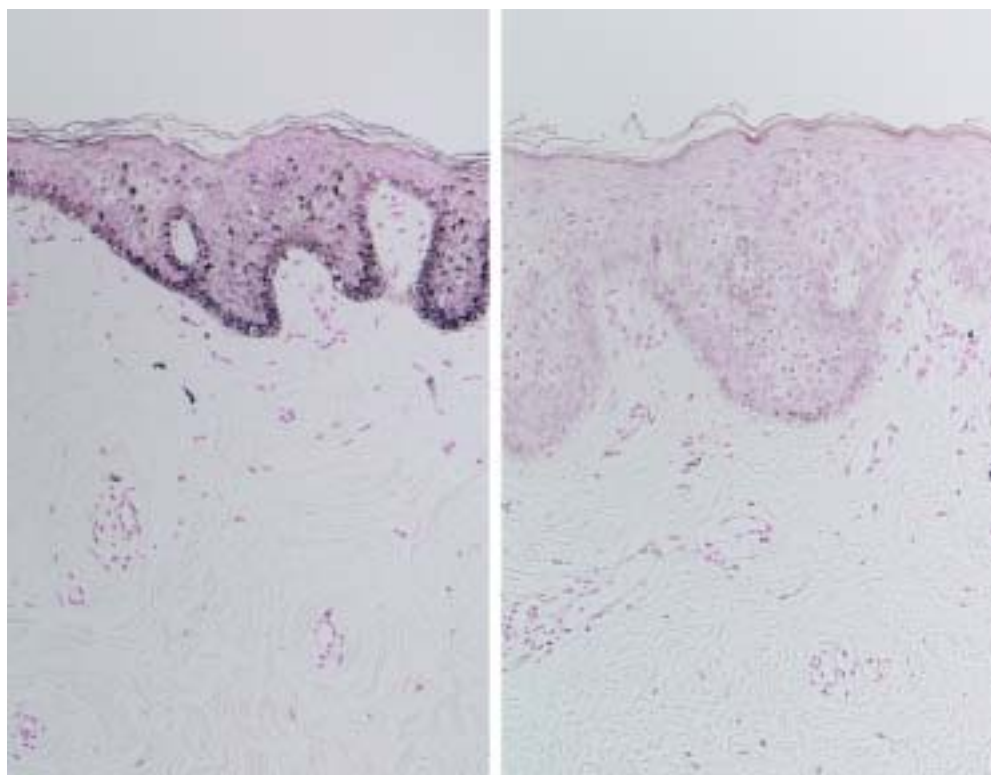


図4.トレチニンとハイドロキソンの漂白治療による皮膚組織変化。左が治療前、右が治療2週間後。わずか2週間で、表皮肥厚、表皮内メラニンの排出効果などが明らかである。トレチニンの一定以上のアグレッシブな投与がなければこのような劇的な変化は見られない。

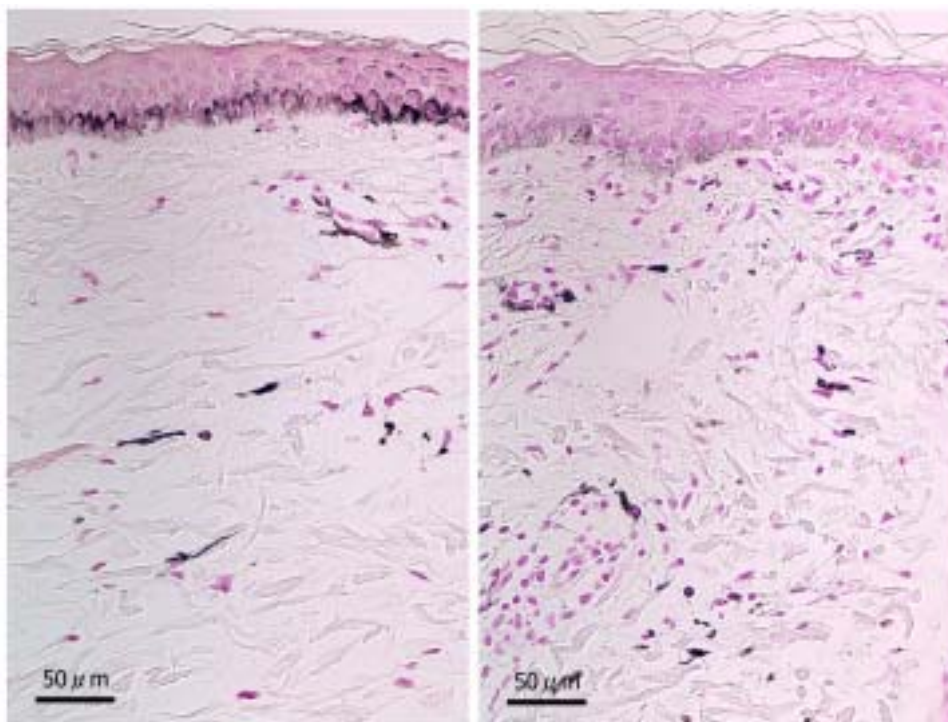


図5.トレチニンとハイドロキソンの漂白治療によるADM(後天性真皮メラノサイトーシス)における皮膚組織変化。左が治療前、右が治療2ヵ月後(トレチニン療法1クール終了時)。表皮内色素沈着は改善しているが、真皮内メラノサイトーシスについては変化が認められない。

5.レチノイドによる耐性の獲得

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 CRABP II (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。

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; 皮膚内RARの90%を占めるRARを介した作用であると考えられている)、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。

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ませんと結論付けられ、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多くの意見が多い。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. レチノイドによる美容治療

メラニンの少ない白人では紫外線による光老化治療のメインターゲットは小じわ、毛細血管拡張などの真皮性の変化、および皮膚の癌化である。メラニンの多い東洋人の場合には美容的には老人性色素斑などの色素沈着の愁訴が最も多く、白人の場合とは異なっている。したがって、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は治療に伴う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¹⁰⁻¹²⁾。基本的治療プロトコルを図6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癒期間(healing phase)である。

以上のように、小じわ、にきびなど対象としたマイルドな投与、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。

8. トレチノイン療法の適応と実際

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5参照)。特にレーザー適応のない肝斑、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)⁴⁾。図7に対象疾患別の我々の治療プロトコルをまとめた。また、代表的症例を図8~13に供覧する。

炎症後色素沈着の効果的治療法を持つことの臨床的意義は大きく、東洋人に対してこれまで炎症後色素沈着のためにはばかれていた、よりアグレッシブなレーザー治療や resurfacing 治療が容易に行えるようになった。

本法を用いたシミ治療のポイントは、臨床診断を的確に行うこと、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)、ステロイド剤を使用しないこと、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、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、使用薬剤の作用機序を十分理解すること、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。

治療プロトコール

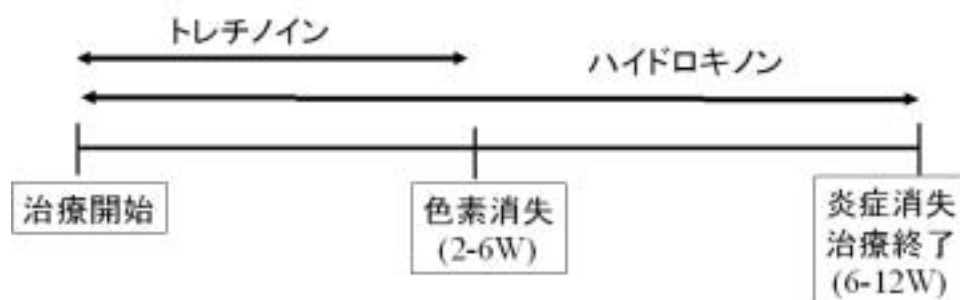


図6.シミに対するトレチノイン療法のプロトコールの模式図。前半はトレチノインとハイドロキノンを併用して漂白を行う。茶色い色素沈着が消失したら(最長8週間まで)トレチノインを中止し、後半はハイドロキノン単独で炎症をゆっくりさましていく。ステロイド外用は併用しない。必要があれば、4週間以上のインターバルを置いて同様に繰り返す。

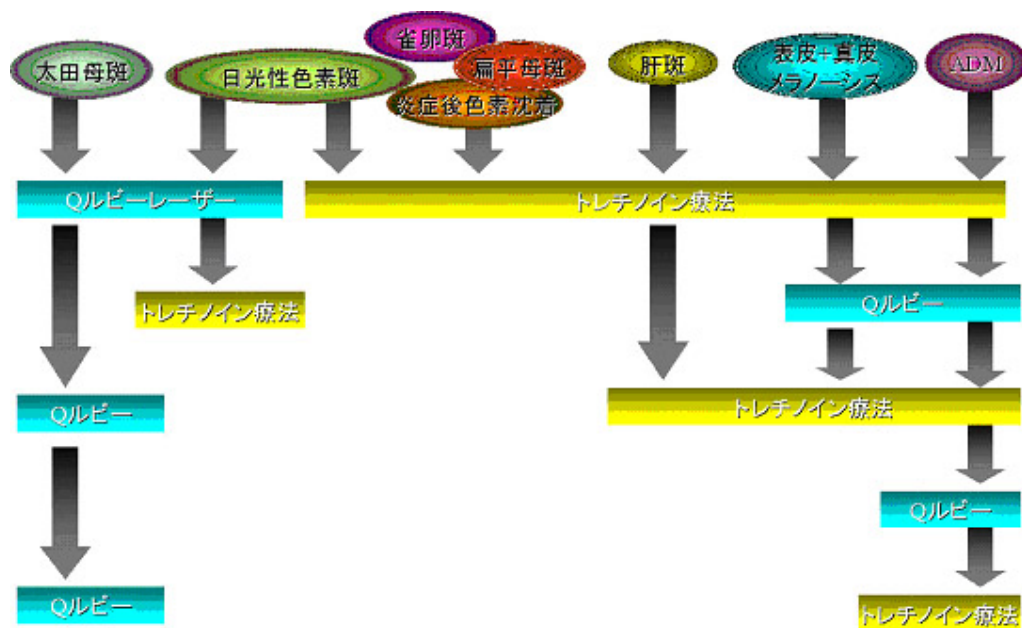


図7. 著者らが行っている各種シミにおける治療アルゴリズム。角質が肥厚しているものにはまずレーザー治療を優先し、真皮内色素沈着を持つものに対してはトレチノイン療法後にレーザー治療を行う。太田母斑ではADMと異なり、表皮内メラニンが少ないので、トレチノイン療法による前療法がなくても治療は可能である。真皮内がメラノシス(メラノファージ)の場合はレーザー照射は1回でも効果が高く、メラノサイトーシスの場合は2~3回程度のレーザー照射を必要とする。

しみ治療の外用プロトコール

シミに対しては、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。(図5) 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を用いて、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 step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 step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 step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 step 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じており使用が可能である。肝斑では2クール of トレチノイン療法が必要となることが多い。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。

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同時に、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。耐性の獲得にあわせて投与濃度、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、レチノイド療法に移行する。

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¹³⁾。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。

まとめ

レチノイドは乾癬、悪性腫瘍に限らず、皮膚の広い範囲の美容治療に応用することが

可能であり、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があることがわかってきた。本治療が普及し安全に治療が行われるためには、本稿で紹介したような細かいノウハウが周知されることが必要であると思われる。また、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待たれるところである。



図8．症例1。60歳代女性、左頬部の日光性色素斑の治療前(左)と2ヵ月後(右)。トレチノイン療法のみを行った。4週間のトレチノインとハイドロキノン併用し、その後4週間ハイドロキノン単独を使用した。

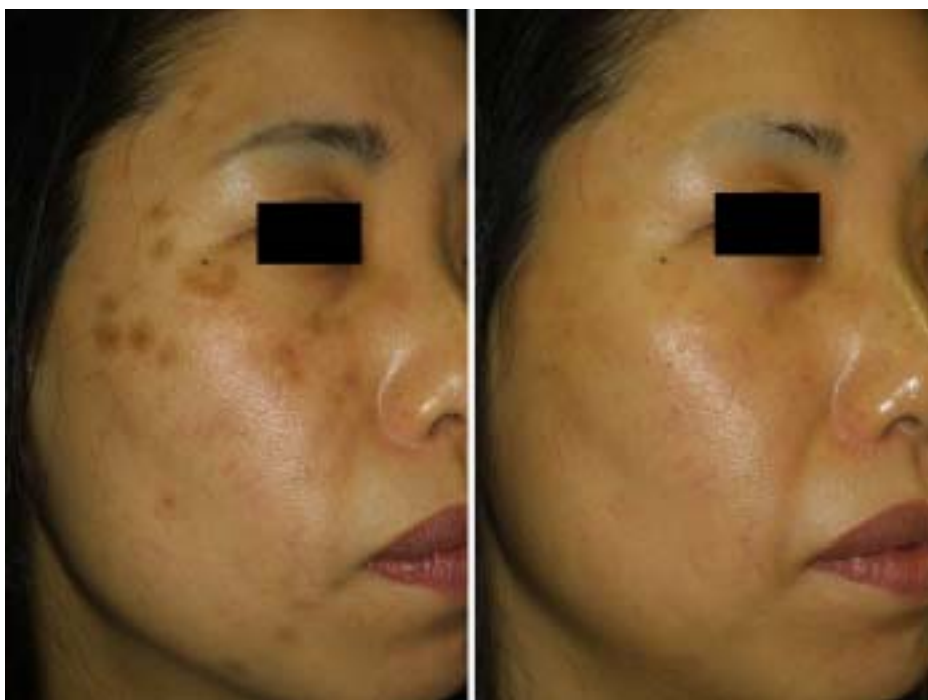


図9. 症例2。34 歳 女性、右頬の多発性脂漏性角化症に対して液体窒素による治療を受け、炎症後色素沈着が残った。治療前(左)、および 8 週間後(右)。トレチノイン療法のみを行い、2 週間のトレチノインとハイドロキノンを併用し、その後 4 週間ハイドロキノンを単独で使用した。



図10. 症例3。8 歳 女児、下口唇の扁平母斑の治療前(上)と3ヵ月後(右)。トレチノイン療法のみを行った。6週間のトレチノインとハイドロキノン併用し、その後6週間ハイドロキノン単独を使用した。その後はハイドロキノン単独で経過観察、中止すると6ヶ月程度で再発傾向がみられるものの、短期間のトレチノイン療法にて消失した。



図11. 症例4. 52 歳 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回のトレチニン療法, 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。

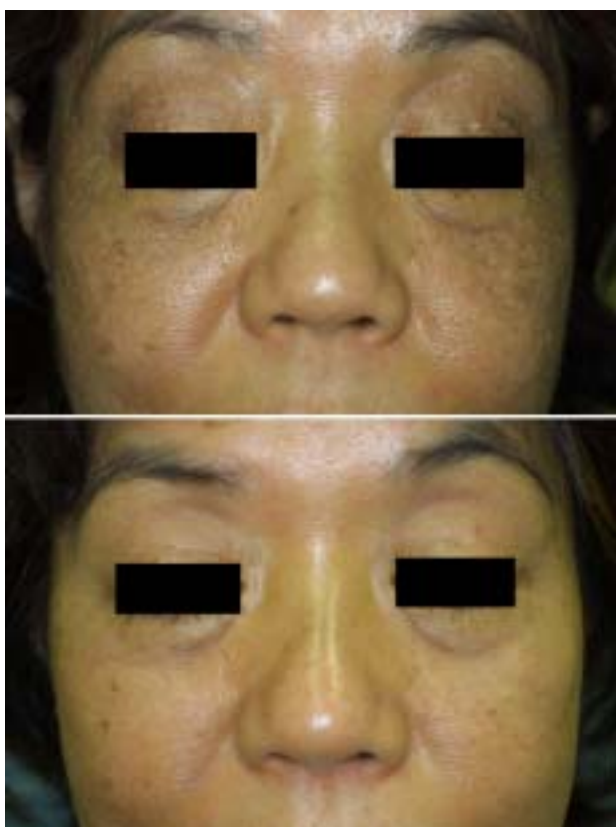


図12 . 症例5。59 歳、女性、原因不明の顔全体にび慢性に広がる黒褐色の小斑からなる色素沈着(図13参照)。治療前(左)、と治療 5 ヶ月後(右)。8 週間のトレチノイン療法(bleaching4 週間+ healing4 週間)を行い、Q スイッチルビーレーザーを照射した後、照射後 4 週より、再びトレチノイン療法を行った。

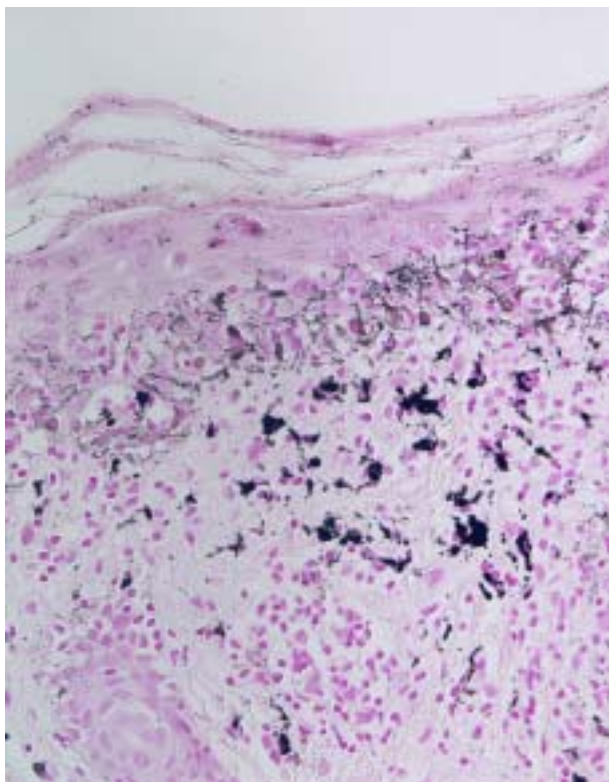


図13 . 症例5の治療前の組織像(HE 染色)。基底膜の破壊像がみられ、表皮内のメラニン沈着に加え、真皮内にメラノファージの沈着が認められた。

参考文献

- 1) Fisher GJ, Voorhees JJ: Molecular mechanism of retinoid actions in skin. *FASEB J.* 10:1002-1013, 1996.
- 2) Kligman AM, Grove GL, Hirose R, Leyden JJ: Topical tretinoin for photoaged skin. *J. Am. Acad. Dermatol.* 15:836-59,1986.
- 3) 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* 1999; 18:1539-1548.
- 4) Momosawa A, Yoshimura K, Uchida G, Sato K, Aiba E, Matsumoto D, 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. *Dermatological Surgery*, 29: 1001-1007, 2003.
- 5) Yoshimura K, Tsukamoto K, Okazaki M, Virador VM, Lei TC, Suzuki Y, Uchida G, Kitano Y, Harii K. Effects of all-trans retinoic acid on melanogenesis in pigmented skin equivalents and monolayer culture of melanocytes *Journal of Dermatological Research*, 27(S1): 68-75, 2001.
- 6) Fisher GJ, Datta S, Wang Z, Li XY, Quan T, Chung JH, Kang S, Voorhees JJ. c-Jun-dependent inhibition of cutaneous procollagen transcription following ultraviolet irradiation is reversed by all-trans retinoic acid. *J Clin Invest.* 2000 Sep;106(5):663-70.
- 7) Yoshimura K. Uchida G. Okazaki M. Kitano Y. Harii K. 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. *Experimental Dermatology*, 12(Suppl.2): 28-34, 2003.
- 8) Chapellier B, Mark M, Messaddeq N, Calleja C, Warot X, Brocard J, Gerard C, Li M, Metzger D, Ghyselinck NB, Chambon P. Physiological and retinoid-induced proliferations of epidermis basal keratinocytes are differently controlled. *EMBO J.* 2002 Jul 1;21(13):3402-13.
- 9) 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. *Dermatologic Surgery* 29: 155-160, 2003.
- 10) Yoshimura K, Harii K, Shibuya F, Aoyama T, Iga T: A new bleaching protocol for hyperpigmented skin lesions with a high concentration of all-trans retinoic acid aqueous gel.

Aesthetic Plast. Surg. 23: 285-291, 1999.

11) Yoshimura K, Harii K, Aoyama T, Iga T. Experience of a Strong Bleaching Treatment for Skin Hyperpigmentation in Orientals. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 105: 1097-1110, 2000.

12) Yoshimura K, Momosawa A, Watanabe A, Sato K, Matsumoto D, Aiba E, Harii K, Yamamoto T, Aoyama T, Iga T. Cosmetic color improvement of the nipple-areola complex by optimal use of tretinoin and hydroquinone. *Dermatologic Surgery* 28:1153-1157, 2002.

13) Uchida G, Yoshimura K, Kitano Y, Okazaki M, Harii K. Tretinoin reverses upregulation of matrix metalloproteinase-13 in human keloid-derived fibroblasts. *Experimental Dermatology*, 12(Suppl.2): 35-42, 2003.