

Acad. Sci. USA, 101: 2023-2027, 2004). また、最終的証明にも成功した (Oncogene in press)。この新規のがん抑制遺伝子の機能解明は、TSC 遺伝子の機能解明を知る上でも有効であると考えられる。ヒトでは、共に phacomatosis を起こす遺伝子である。

#### (4) TSC gene mutant (Eker) ラットの血液診断

Tsc 遺伝子変異モデルの腎発がんの進行過程で高発現してくる遺伝子として Erc (expressed in renal carcinoma) 遺伝子を発見した。その後、Erc は、ヒトの中皮で特異的に発現する Mesothelin 遺伝子のホモログであることが判明した。Erc/Mesothelin 産物は、GPI アンカー型膜蛋白であるが、血中に分泌されるという性質もあり、ラットの ELISA 系を開発した。Tsc 遺伝子変異ラット (Eker ラット) の腎がん血液診断が可能となった。

#### (5) Translational research の実際

Erc 遺伝子は、正常では、中皮細胞に特異的に発現しており、ヒトでは、最近アスベストで大きな社会的問題となっている悪性中皮腫において高発現し発病の予測と再発のマーカーになりうる可能性が指摘されている。そこで、我々はヒトの血液診断用の ELISA 系を(株)免疫生物研究所との共同で開発した (日本経済新聞 2005 年 7 月 15 日付夕刊、朝日新聞 2005 年 8 月 9 日付夕刊)。まさに、Translational research である。

### D. 結論

結節性硬化症遺伝子変異を起点とした発がんの『制御』の根拠を示し、『進展阻止』の実際を示した。しかし、一方で、発がん過程依存的な分子

の役割、関与が判明した。これらの知見に基づいて、難病であるヒト結節性硬化症の治療戦略の構築が具体的に、今後、展開されるものと期待される。

### E. 研究発表

1. Ishii T., Yasuda K., Akatsuka A., Hino O., Hartman P.S. and Ishii N.: A mutation in the SDHC gene of complex II increases oxidative stress, resulting in apoptosis and tumorigenesis. *Cancer Research*, 65: 203-209, 2005
2. Hino O.: Federal headship of human hepatocarcinogenesis. In *New Perspectives in Cancer Research and Therapy*. (Edited Shigeki Kuriyama and Hitoshi Yoshiji) pp 125-130, 2005, Research Signpost
3. Hino O.: Intentional delay of human hepatocarcinogenesis due to suppression of chronic hepatitis. *Intervirology*, 48: 6-9, 2005
4. Ma L., Teruya-Feldstein J., Behrendt N., Chen Z., Noda T., Hino O., Cordon-Cardo C. and Pandolfi P.P.: Genetic analysis of Pten and Tsc2 functional interactions in the mouse reveals asymmetrical haploinsufficiency in tumor. *Genes & Development*, 19: 1779-1986, 2005
5. Fujii H., Gabrielson E., Takagaki T., Ohtsui M., Ohtsui N. and Hino O.: Frequent down-regulation of HIVEP2 in human breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, 91: 103-112, 2005

6. Yasen M., Kajino K., Kano S., Tobita H., Yamamoto J., Uchiuni T., Kon S., Maeda M., Obulhasim G., Arii S. and Hino O.: The up-regulation of Y box binding proteins (dbpA and YB-1) as prognostic markers of hepatocellular carcinoma. *Clinical Cancer Research* 11: 7354-7361, 2005
7. Hino O., Kobayashi T. and Okimoto K.: Genetic and environmental factors in hereditary predisposition to tumors: a conceptual overview. *Cancer: Cell Structures, Carcinogens and Genomic Instability*. Edited by Leon P. Bignold. Birkhäuser Verlag. 269-292, 2006
8. Orita H., Sakamoto N., Ajioka Y., Terai T., Hino O., Sato N., Shimoda T., Kamano T., Tsurumaru M. and Fujii H.: Allelic loss analysis of early-stage flat-type colorectal tumors. *Annals of Oncology* 17: 43-49, 2006
9. Yamamoto H., Oda Y., Yao T., Oiwa T., Kobayashi C., Tamiya S., Kawaguchi K., Hino O. and Tsuneyoshi M.: Malignant perivascular epithelioid cell tumor of the colon: Report of a case with molecular analysis. *Pathology International* 56: 46-50, 2006
10. Kouchi M., Okimoto K., Matsumoto I., Tanaka K., Yasuba M. and Hino O.: Natural history of the Nihon (*Bhd* gene mutant) rat, a novel model for human Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Virchow Archives* in press
11. Togashi Y, Kobayashi T, Momose S, Ueda M, Okimoto K, and Hino O: Transgenic rescue

from embryonic lethality and renal carcinogenesis in the Nihon rat model by introduction of a wild-type Bhd gene. *Oncogene* in press

12. Tobita H, Kajino K, Inami K, Kano S, Yasen M, Imamura O, Kinoshita Y and Hino O.: Gene Expression Profile of dbpA (DNA Binding Protein A) transgenic mice. *Int. J. Oncology*, in press.

#### 追加別紙

7. 知的所有権の出願・取得状況
  - 1) 特許取得： 特許申請中
  - 2) 実用新案登録： 特になし
  - 3) その他

## 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

### 分担研究報告書

# スキャナー付き炭酸ガスレーザー（Uni Pulse COL-1040）を用いた 結節性硬化症の皮疹の治療

分担研究者 片山 一朗 大阪大学大学院医学研究科分子病態医学皮膚科教授

#### 研究要旨

結節性硬化症は全身の過誤腫を特徴とする疾患で、皮膚、脳神経系、腎、心等に高頻度に病変が出現する。中でも顔面の血管線維腫や局面（facial angiofibromas, forehead plaque）は整容的に患者に多大な苦痛を与えると共に、増大すると、出血や呼吸器障害等を起こす場合もあり、外科切除、アブレーション、液体窒素療法、レーザー療法など種々の治療が試みられてきた。

しかしながら、大部分の治療法は注射による局所麻酔の前処理が必要なため、精神発達遅滞のある患者に使用可能な治療法は限られていた。今回我々は、スキャナー付き短パルス炭酸ガスレーザー（Uni Pulse COL-1040）を用いて、リドカインクリーム外用のみで、顔面の血管線維腫や局面の加療を行い良好な結果を得た。

#### A. 研究目的

結節性硬化症は全身の過誤腫を特徴とする疾患で、皮膚、脳神経系、腎、心等に高頻度に病変が出現する。中でも顔面の血管線維腫や局面（facial angiofibromas, forehead plaque）は整容的に患者に多大な苦痛を与えると共に、増大すると、出血や呼吸器障害等を起こす場合もあり、外科切除、アブレーション、液体窒素療法、レーザー療法など種々の治療が試みられてきた。しかしながら、大部分の治療法は注射による局所麻酔の前処理が必要なため、精神発達遅滞のある患者に使用可能な治療法は限られていた。

スキャナー付き短パルス炭酸ガスレーザーユニパルス（Uni Pulse COL-1040）は、高いピークパワ

ーを持ち、パルス幅が短いため、周辺正常組織の障害を最小限に抑えて、目的組織において最大限の蒸散効果が得られる。さらに、パターンスキャナーを用いることにより、一定面積に対して均一な炭酸ガスレーザーの照射を行うことが可能で、照射出力を変えることにより、厚さ 60~200 マイクロメートルの範囲で、20 マイクロ単位でほぼ均一な皮膚の凝固壊死層を得ることができる。従って、浅くアブレーションができ、その結果、軽度の痛みで加療が可能である。そこで、このスキャナー付き短パルス炭酸ガスレーザーユニパルスを用いて、注射による局所麻酔処置をせずに、リドカインクリーム外用のみで顔面の血管線維腫や局面の加療を行ったところ、良好な結果が得られた。

## B. 研究方法

今回我々は11歳から40歳の女性4人、男性2人の計6人の結節性硬化症の患者の顔面の血管線維腫や前額、下顎の局面及び1例の腰部のシャグリンパッチに対して、ユニパルスを用いて治療を試みた。

レーザーの照射方法は、ユニパルスのスキャンモードで、12~15ワットで1パス~6パスの照射を少なくとも4週以上あけて繰り返した。照射前の前処置としては、7%キシロカインクリームのみとした。

### (倫理面への配慮)

患者個人が特定できないようにするために、患者の顔の一部をブラックで覆い、さらに、個人を特定できる情報は極力さけた。

## C. 研究結果

症例1は18歳の女性。左頬部の尋常性座瘡様の集簇性の血管線維腫に対して12~13ワットで2パスで2回照射を施行した。写真は治療前と治療後1ヶ月のものである。皮疹は縮小平坦化している(図1上下)。

症例2は20歳女性の両側頬部の小から中等大の血管線維腫7カ所に対して12~13ワットで2~4パスで4回照射を施行したものである。写真は治療前と治療後3ヶ月後のものである(図2)。

症例3は40歳の女性。顔面の比較的大きな血管線維腫5カ所に対して、12~14ワットで、3~4パスで4回照射した。図は、治療前と治療後4ヶ月のものである。症例1, 2の小さな血管線維腫に比して、腫瘍が残存している(図3、左上下)。さらに、腰部のシャグリンパッチに対して13~1

4ワットで5回照射を行った結果である。患部は平坦にはなっているが紅味が残っている、(図3、右)

症例4は17歳の男性の前額の局面及び顔面全体に多発集簇する小血管線維腫に対して12~13ワット、3パスで、小血管線維腫に対しては2回、局面に対しては3回レーザーの照射を施行した。いずれも軽快しているが、特に顔面全体の小血管線維腫に対しては、全体に皮心が平坦化し、極めて良好な結果が得られた(図4)。

症例5は21歳男性の前額と右頬部の局面及び左鼻唇溝から頬部にかけて多発集簇する小血管線維腫に対して12~13ワット、3パスで、小血管線維腫に対しては2回、局面にたいしては3回レーザーの照射を施行した。顔面全体の小血管線維腫に対しては、全体に皮疹が平坦化し、極めて良好な結果が得られたが、前額や右頬部の局面は、かなり強くアブレーションを施行しても現時点では完全に平坦化はできなかった(図5)。

症例6は11歳女性。右頬部の血管線維腫鼻先部の紅味の強い血管線維腫及び左頬部の紅色の局面に対して12Wで、血管線維腫に対しては2回、局面に対しては3回レーザーの照射を施行した。紅色調の強い皮疹は平坦化するも、紅色調が強く残り整容的には、あまり満足した結果が得られなかった(図6)。

以上の結果をまとめたのが、表1である。治療効果は1~5の5段階で示した。

## D. 考察および結論

今回我々は6人の結節性硬化症の患者の顔面の血管線維腫や局面及び1例の腰部のシャグリンパッチに対してスキャナー付き短パルス炭酸ガスレ

ーザによる治療を試みた。

結節性硬化症の顔面の血管線維腫は種々の方法で取り扱われてきている。特にレーザー治療については、1990年代に炭酸ガスレーザー、アルゴンレーザー、ダイレーザー、copper vapor レーザーなど種々のレーザーが使用され、皮膚面よりもあがった、小腫瘍の集簇よりなる血管線維腫の治療には、炭酸ガスレーザーが最も有効と考えられ、本症の血管線維腫の治療にしばしば使用され、好成績をあげてきた。しかしながら、以前のレーザーはピークパワーの低い連続発振によるもので、しかも、レーザー照射時間（パルス幅）の制御が不十分で、レーザー照射部位からの熱拡散による周辺正常組織の凝固壊死がおり、しばしば瘢痕形成をきたした。さらに、痛みも強く、照射前に、局所麻酔剤の注射が必要であった。ユニパルスは、高いピークパワーで、短パルス幅のため、痛みが軽度で、局所麻酔注射による前処置なしのリドカインクリームの外用のみで、レーザー照射治療が可能であった。これは、局所麻酔が困難な精神発達遅滞を伴う本症患者に対しては、有用であると考えられた。さらに、レーザー治療後は、液体窒素療法に比して、治療後の痂皮形成が少なく術後処置も楽であった。

治療効果については、赤みの強い血管線維腫を除いては、良好な結果が得られた。中でも、小血管線維腫の集簇に対して著効を示した（表1）。ただし、脂漏性角化症のような表皮性の腫瘍に比して、大きなエネルギーが必要で、照射回数を増やす必要があると思われた。また、シャグリンパッチや顔面の局面のような、堅く大きい腫瘍では、アブレーションが軽いと2週間から4週間ほどで腫瘍の再生が認められた。

結節性硬化症の血管線維腫は、結節性硬化症で

ない場合と異なり、一旦きれいになっても長時間経つと、皮疹の新生が認められるため、ある程度の頻度でくり返し照射をする必要があると考えられた。

## E. 研究発表

### 1. 論文発表

### 2. 学会発表

#### 1) 第30回研究皮膚科学会（2005）

A new protein related to the pathogenesis of tuberous sclerosis complex

M. Wataya-Kaneda, I. Katayama

#### 2) 第389回大阪地方会

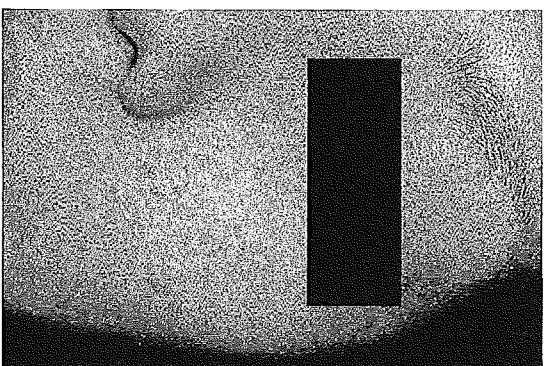
神経線維腫症1型の皮膚腫瘍に対する combination therapy

田中まり、金田眞理、種村篤、中川幸延、寿順久、西田陽子、片山一朗

表 1 結果のまとめ

	年齢	性別	皮疹	エネルギー回数	期間 (月)	結果	
症例 1	18	F	AF	12~13	2	1	5
症例 2	20	F	AF	12~13	2~4	3	5
症例 3	40	F	AF	12~14	3~4	4	3
症例 4	17	M	AF	12~13	2~3	5	5
症例 5	21	M	AF	13~14	5	5	4
症例 6	11	F	Red papule	12	2	1	2
			plaque	13	4	5	3
			plaque	14	3	5	5
			Red plaque	12	3	1	1

前



1ヶ月後

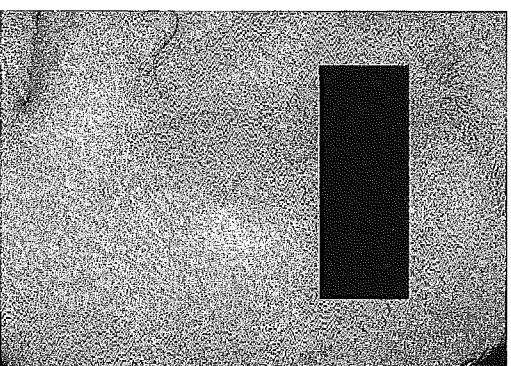
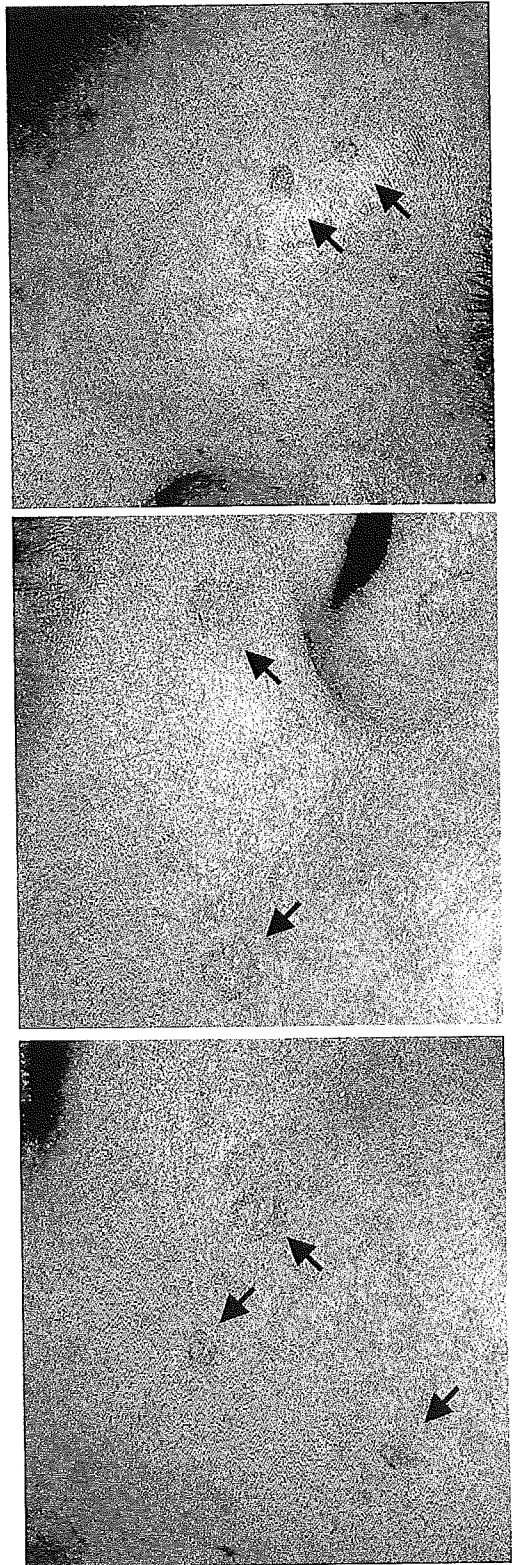


図1 18歳の女性。左頬部の尋常性痤瘡様の集簇性の血管線維腫に対してレーザー照射を施行した。上、治療前 下、治療後1ヶ月のものである。皮疹は縮小平坦化している。

前



3ヶ月後

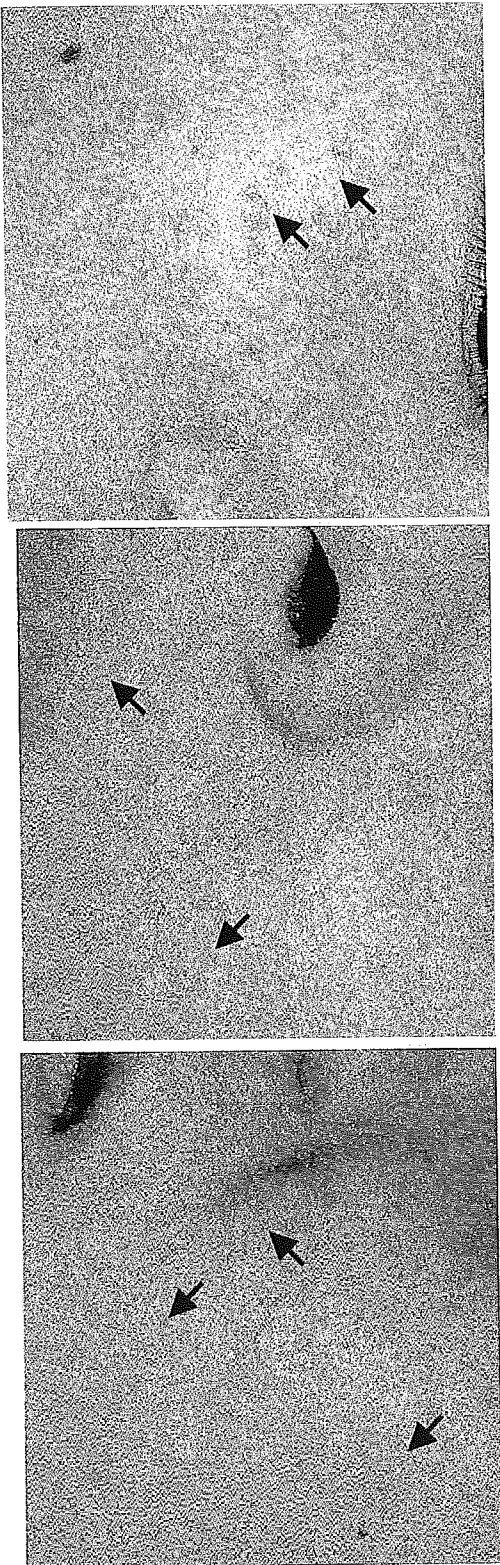
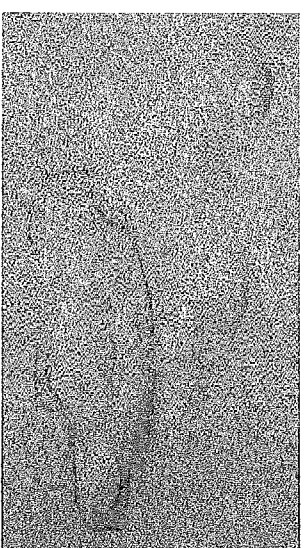
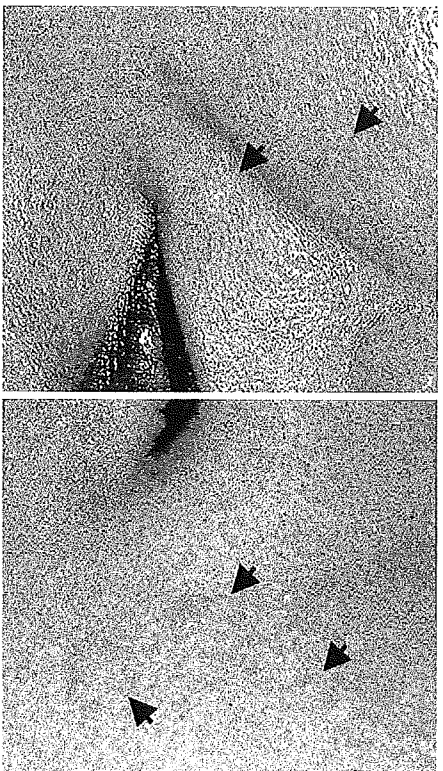


図2 20歳女性の両側頬部の小から中等大の血管線維腫7カ所に対してレーザー照射を施行したもので、上、治療前、下、治療後3ヶ月後。



## 背部 シヤードグリン

前



4ヶ月後

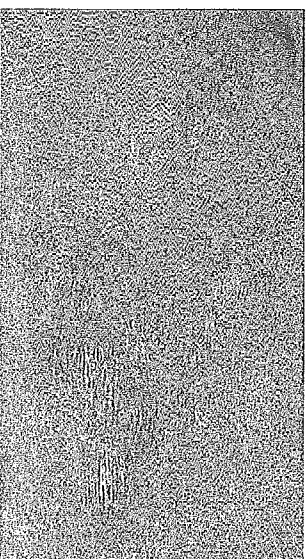
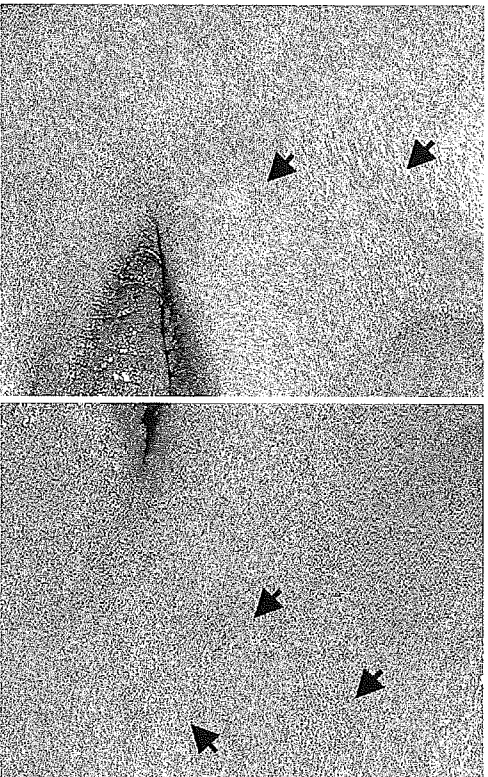


図3 40歳の女性の顔面の比較的おおきな血管線維腫5カ所と腰部のシヤードグリンパッチに対して、レーザー照射を施行したものだ。左上、顔面治療前 左下、顔面治療後4ヶ月。右例1, 2の小さな血管線維腫に比して、腫瘍が残存している。右上、腰部のシヤードグリンパッチの治療前 右下、シヤードグリンパッチの治療後。患部は平坦にはなっているが紅味が残っている。

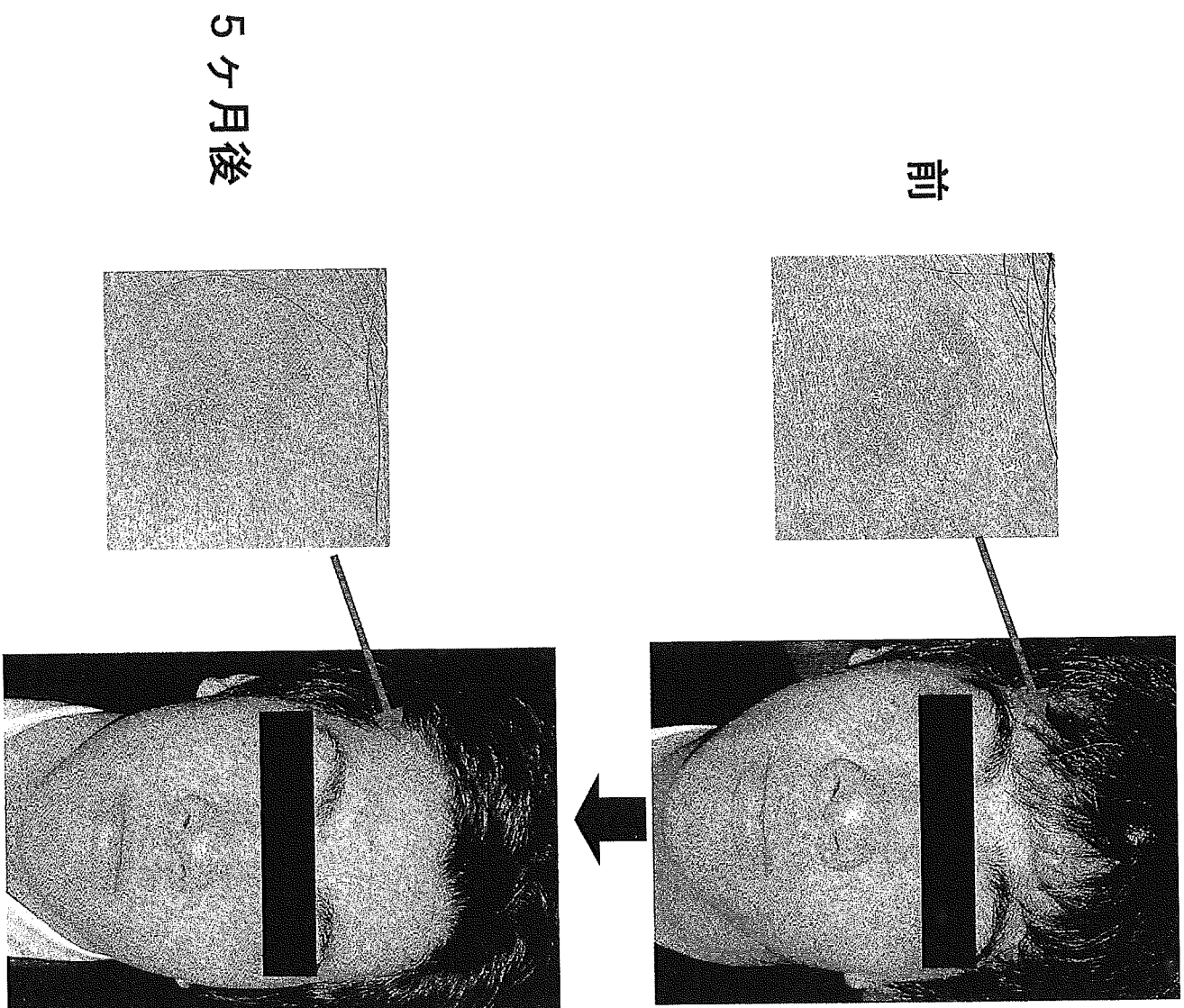
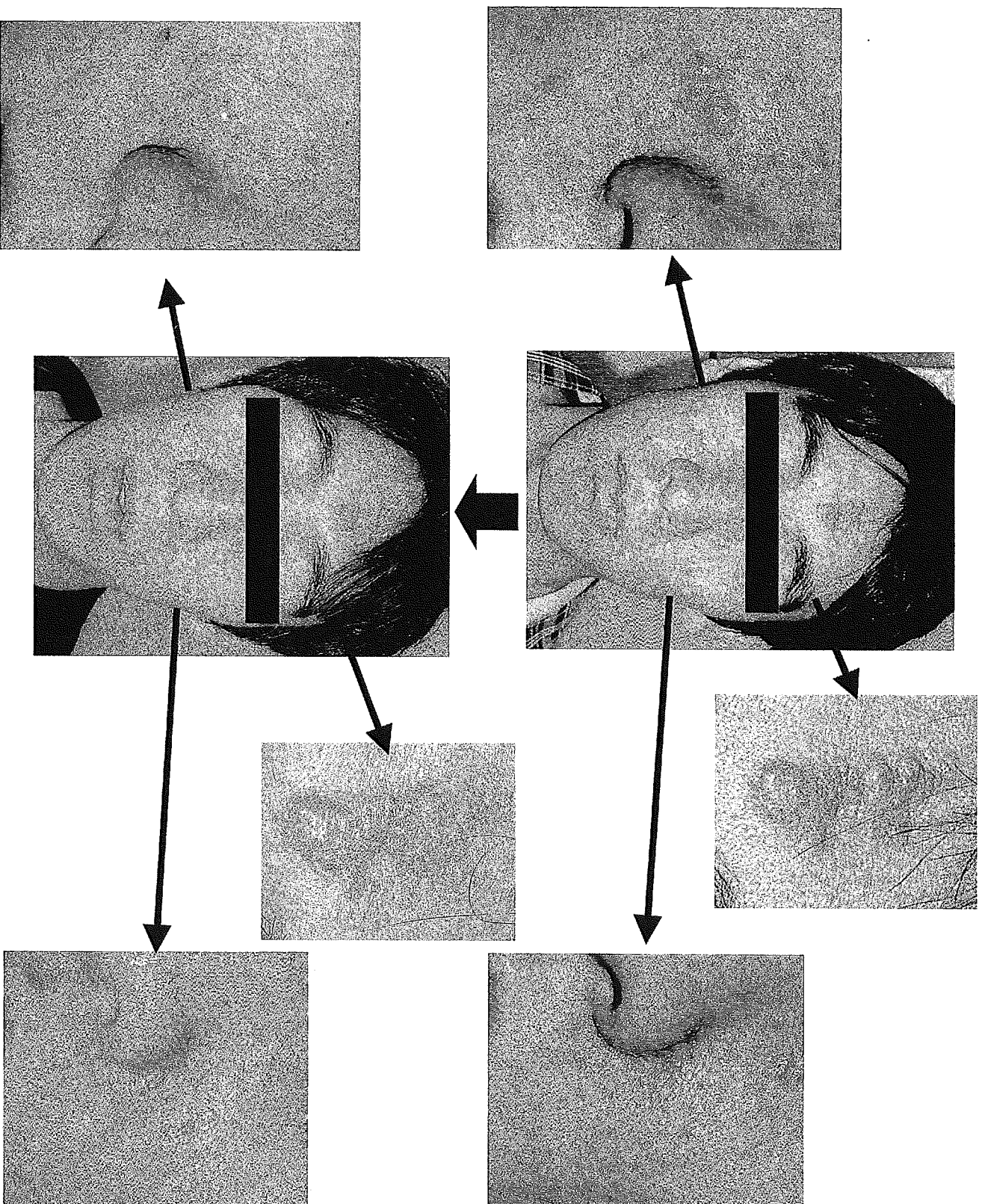


図4 17歳の男の前額の局面及び顔面全体に多発集簇する小血管線維腫に対してレーザー照射を施行したもの。上、治療前 下、治療後5ヶ月。いずれも軽快。

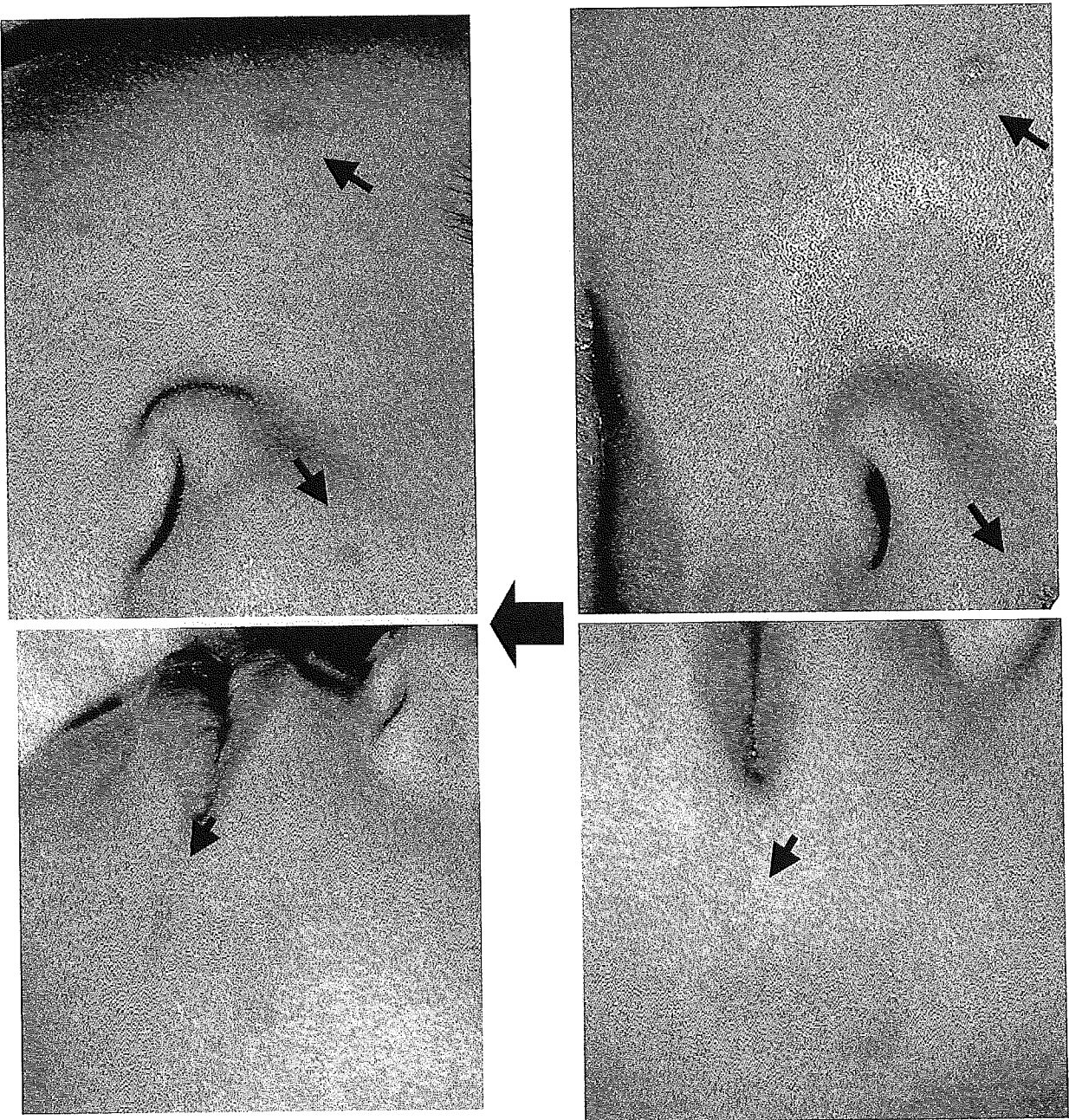
前



5ヶ月後

図5 21歳男性の顔面の局面及び小血管線維腫の集簇に対してレーザーの照射を施行したもので、上、治療前下、治療後。小血管線維腫は、全体に皮疹が平坦化し、極めて良好な結果が得られたが、局面は、完全に平坦化はできなかった。

前



1ヶ月後

図6 11歳女性の紅味の強い血管線維腫及び紅色の局面に対してレーザー照射を施行した。上、治療前下、治療後1ヶ月。紅色調の強い皮疹は、平坦化するも、紅色調が強く残った。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

Weekly Docetaxel 療法にて多発性肺転移が縮小した  
神経線維腫症 1 患者に生じた悪性末梢神経鞘腫瘍

分担研究者 中川 秀己 東京慈恵会医科大学皮膚科教授

**研究要旨**

神経線維腫症 1 (NF1) 患者に生じた多発肺転移を伴った左腋窩悪性末梢神経鞘腫瘍 (MPNST) に対し、局所放射線療法と Weekly Docetaxel (DOC) 療法を施行した。入院して放射線は左腋窩に計 45Gy を照射、Weekly DOC は 1 コース (120mg) を施行して退院し、その後 Weekly DOC を外来で継続している。Weekly DOC 6 コース (720mg) 終了時、左腋窩腫瘍の大きさには著変を認めないが、CT 上、肺転移巣の縮小を認めた。今後の慎重な経過観察が必要であるが、本治療法は副作用が軽度で週 1 回の外来投与が可能のため、患者の QOL 向上につながり、肺転移を併発した MPNST に試みてよい治療法であると考えられた。

谷戸 克己<sup>1)</sup>、堀 和彦<sup>1)</sup>、幸田 公人<sup>1)</sup>、太田 有史<sup>1)</sup>、上出 良一<sup>1)</sup>、新村 真人<sup>1)</sup>、吉田寿斗志<sup>1),2)</sup>

は NF1 患者に生じた多発肺転移を伴う MPNST に対して、局所放射線療法と Weekly DOC を試みた。

1) 東京慈恵会医科大学皮膚科学講座

2) 国立がんセンター中央病院

**A. 研究目的**

NF1 患者の数%に MPNST が生じるとされるが、完全切除が困難である場合には確立された治療法はない。Weekly DOC は重篤な急性期毒性が少なく、最近、血管肉腫や平滑筋肉腫などの悪性軟部腫瘍に対する有効性を示す報告が散見される。今回我々

**B. 研究方法**

症例は 51 歳、女、20 歳代で NF1 と診断されているが、その後、医療機関での定期的な経過観察を受けていない。2005 年 3 月に左腋窩に硬結を触れたため、地元の病院を受診。胸部 CT と左腋窩腫瘍の針生検より、肺転移を併発した MPNST を疑われ同年 4 月に当科を紹介受診した。直ちに左腋窩腫瘍の再生検を行った結果、細胞密度が高く、核の大小不同、核分裂像を伴う腫瘍細胞が増殖して

いる像がみられ、免疫組織化学で腫瘍細胞は  $\alpha$ -smooth muscle actin, Vimentin は陽性, Desmin, S-100 protein, Cytokeratin, CD34 は陰性、また MIB-1 index は 20-30%であった。平滑筋肉腫との鑑別に苦慮したが MPNST と診断した。また全身検索では肺転移以外の遠隔転移を認めなかった。同年 5 月より入院し、左腋窩の腫瘍に対する局所放射線療法と Weekly DOC を開始した。放射線は計 45Gy で照射終了、DOC は 1 回投与量を  $25\text{mg}/\text{m}^2$  (40mg) に設定し、週 1 回 3 週連続で投与して 1 週休薬を 1 コースとする Weekly 法を施行して退院となり、その後 Weekly DOC を外来で継続している。Weekly DOC 6 コース終了時には脱毛以外に重篤な副作用もなく、日本癌治療学会の固形癌化学療法の効果判定基準に拠って腫瘍の縮小率を計算すると、左腋窩腫瘍は 27.8%と No Change (NC) であったが、肺転移巣では 79.2%となり Partial response (PR) という結果が得られた。

### C. 考察

MPNST、平滑筋肉腫のいずれにせよ遠隔転移を認めるため病期分類では IV 期にあたり、通常は MAID などの adriamycin と ifosfamide を中心とする多剤併用化学療法が第一選択として考えられる。しかし一般に悪性軟部腫瘍に対する化学療法の効果は高くない上、副作用として重篤な骨髄抑制は必発であり、多発肺転移を伴う自験例では、肺感染症を引き起こし治療によって余命を短縮するリスクが高いと考えられた。また患者は老母と二人暮らしであり、長期にわたる入院治療を希望しなかった。そこで患者の QOL を考慮し、一般的な治療ではないが患者および家族の同意を得た上で、左腋窩の腫瘍に対する局所放射線療法と Weekly DOC を

試みた。

MPNST は放射線抵抗性で、放射線療法の効果は乏しいとされているが、切除後に放射線照射をすすめる報告が多い。自験例では切除術は施行しておらず、45Gy の単独照射を行ったが著変を認めなかった。

タキソイド系抗悪性腫瘍剤である DOC は、微小管の重合を促進し脱重合を抑制することにより、細胞分裂を阻害するという作用機序が明らかにされている。また実験系にて Bcl-2 を抑制して細胞のアポトーシスを誘導すること、また血管内皮細胞に作用して脈管形成を抑制することが知られている。従来の  $60\text{mg}/\text{m}^2 \sim 70\text{mg}/\text{m}^2$  を 3 週ごとに投与する tri-weekly 法よりも、Weekly 法の方がその副作用および QOL の点で有用であるとの報告がみられる。投与が長期間に及ぶ場合には累積投与量の増加に伴い、種々の遅発性副作用が出現する傾向があり、累積投与量が  $400 \sim 500\text{mg}/\text{m}^2$  を越える場合には注意が必要である。自験例では 5 コース終了後に爪の変形を認めており、今後、遅発性副作用に注意する必要がある。左腋窩腫瘍は NC であったが肺転移巣において PR が得られたのは、原発巣に比べて肺転移巣はより悪性度の高い均一な細胞集団からなるため、DOC の薬理効果が奏功したものと考えられた。

### E. 結論

患者の QOL を損なわずに肺転移巣を縮小させた Weekly DOC は、MPNST の治療に新たな選択肢を与えるものと考えられるが、今後も慎重な経過観察が必要と考えられた。

## F. 研究発表

1. 論文発表：なし

2. 学会発表：

第 22 回日本皮膚悪性腫瘍学会学術大会で発表予定

## G. 知的所有権の出願・登録状況

特になし。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

神経線維腫症 1 型の色素斑に対するフォト RF 照射および活性型ビタミン D3  
誘導体軟膏外用による治療効果に関する研究

主任研究者 中山 樹 一 郎 福岡大学医学部皮膚科 教授

**研究要旨**

神経線維腫症 1 型 (NF1) では出生時より少なくとも 6 個以上のカフェオレ斑が存在し、徐々に小レックリングハウゼン斑も出現する。約半数の患者はこれらの色素斑に悩んでおり、有効な治療法を望んでいる。現在、カフェオレ斑に対して Q スイッチルビーレーザーなどによる治療が試みられているが、再発も多く、治療に難渋することが多い。また効果が一定ではなく、施行時の疼痛やダウンタイムの問題もあり一般化しているとはいえない。他の治療法としてカバーマークもあるが、やはり色素斑の消失に対する期待は大きく、より有効な治療法の開発が必要である。我々は現在までにフォト RF と活性型ビタミン D3 誘導体軟膏外用の併用療法が色素斑の治療に有効であると報告し、その治療効果のメカニズムに関する研究を行ってきた。

今回、我々は 2003 年から 2005 年現在までに上記治療を行った 8 名の患者に対する客観的な効果判定を行うこととした。評価は渡辺らや占部ら報告した判定基準（著効；70%以上改善、有効；40-69%改善、やや有効；10-39%改善、不変；9%以下）を用いて行った。平均照射回数は 1 人平均 8.5 回で、効果は有効 1 名、やや有効 5 名、不変 2 名の結果であった。著効例はなかったが、効果のあった症例では治療効果は治療終了後、6 ヶ月から 1 年を経過しても持続していた。本治療は小レックリングハウゼン斑の淡色化に対しては比較的有効であったが、カフェオレ斑に対しての効果は低い傾向にあった。

以上の結果より我々が施行したフォト RF と活性型ビタミン D3 誘導体軟膏外用の併用療法は従来の Q スイッチルビーレーザーに代替する新しい治療法の一つになりえると考えられた。しかしながら、色素斑を完全に淡色化させるまでにはいたらなかった。今後も患者の希望に応じて症例数を積み重ね、引き続き研究を継続する予定である。



吉田雄一、佐藤典子 福岡大学医学部皮膚科  
古村南夫 島根大学医学部皮膚科

## A. 研究目的

NF1 では多くの場合出生時より少なくとも 6 個以上の色素斑（カフェオレ斑）が存在し、徐々に小レックリングハウゼン斑も出現する。約半数の患者はこれらの色素斑が日常生活を行う上での重大な問題であると考え、悩んでおり、有効な治療法を望んでいる。現在、カフェオレ斑に対して Q スイッチルビーレーザーなどによる治療が試みられているが、再発する場合もあり、治療に難渋することが多い。また効果が一定ではなく、施行時の疼痛やダウンタイムの問題もあり一般化しているとはいえない。我々は現在までにフォト RF {APL (advanced pulsed light) と RF (radio frequency) を同時に照射する装置} と活性型ビタミン D3 誘導体軟膏外用による併用療法が色素斑の治療に有効であると報告し、その治療効果のメカニズムに関する研究を行ってきた。NF1 の色素斑の発生機序として *in vitro* の実験にて真皮線維芽細胞様細胞から分泌される hepatocyte growth factor (HGF) や stem cell factor (SCF) が関与していると推測されている。今回、我々は現在までに NF1 の色素斑にフォト RF+活性型ビタミン D3 誘導体軟膏外用の併用療法を行った全患者に対する客観的な効果判定を行うとともに適切な照射量および照射回数の検討を行うこととした。

## B. 研究方法

2003 年から 2005 年現在までに当科を受診し、NF1 の色素斑に対して治療を希望した患者に十分な説

明と同意を得た上でフォト RF (AuroraTM; Syneron Medical 社) の照射 (図 1) を Light Fluence 18-25 J/cm<sup>2</sup>、RF energy 15-20 J/cm<sup>2</sup> にて 1-2 回/月程度施行し、同時に活性型ビタミン D3 誘導体軟膏 (マキサカルシトール) を原則として 1 回/日外用することとした。

治療終了後の効果判定は渡辺らや占部が報告した判定基準 (著効; 70%以上改善、有効; 40-69%改善、やや有効; 10-39%改善、不変; 9%以下) を用いて 2 名以上の医師により行った。

## C. 研究結果

計 8 名の患者に対して治療を行った。患者は男 2 名、女 6 名で平均年齢は 19.6 歳 (3-38 歳)、平均照射回数は 8.5 回 (4-15 回) であった。有効率は 75% (6/8) であったが、その内訳は著効例 0 名、有効 1 名、やや有効 5 名、無効 2 名であった。重篤な有害事象は認められなかったが、1 名にフォト RF 照射部位にびらんを生じ、原因として接触不良が考えられたが、その後治癒した。治療効果は照射 5 回前後から認められる場合が多く、10 回以上の照射を継続してもそれ以上の改善はあまり見られなかった。本治療は小レックリングハウゼン斑の淡色化に対しては比較的有効であったが (図 2)、カフェオレ斑に対する効果は低い傾向にあった。しかしながら、効果の認められた症例では治療効果は治療終了後、6 ヶ月から 1 年を経過しても持続していた (図 3)。

## D. 結論

フォト RF は 580-980nm のスペクトラムを有し、ルビーレーザー (694nm) と同一の波長を含んでお

り、近年特に美容皮膚科領域で色素斑の治療に積極的に用いられるようになってきている。1回で25x12mmの範囲を照射でき、その特徴としてルビレーザーと比較し先端に冷却装置を備えており、光エネルギーとRFエネルギーを併用し、表皮の熱損傷を防ぐことにより、down timeを少なくし日常生活になんら支障なく治療を継続することが可能となった。また、治療時の疼痛も軽く、無麻酔での治療も可能で、全身への副作用もなく患者のQOLの向上に大いに貢献している。一方ビタミンD3軟膏は近年皮膚の角化異常症の治療にfirst choiceで用いられるようになってきているが、その効果は細胞増殖抑制によるものが大きいと推測されている。我々は現在までにカフェオレ斑部にビタミンD3軟膏を外用することにより、淡色化が認められた例やフォトRFとビタミンD3軟膏外用を併用することによりその効果はさらに促進されることを報告してきた<sup>1), 2)</sup>。その機序としてはin vitroの実験にてメラノサイトに対する直接的な細胞増殖抑制効果のみならず、siRNAを用いてneurofibrominをノックダウンした線維芽細胞にて高発現しているメラノサイトの増殖因子であるHGFをビタミンD3が著明に抑制することが明らかになっている。

今回、我々はフォトRF+ビタミンD3外用治療を行った全患者に対して客観的な効果判定を行った。その結果、本治療の効果の有効率は75%と非常に高いものであることが判明したが、有効性に関しては決して著しいものではなく、著効例はなかった。また、カフェオレ斑に対する効果は概して低く、色素斑を完全に淡色化させることは困難であった。しかしながら、本治療は小レックリングハウゼン斑（特に顔面、頸部）の治療に極めて有用であり、その効果は治療終了後もかなりの期

間持続すること、また適切な治療回数などが今回の研究にて明らかとなった。フォトRF照射治療は色素斑の治療のみならず、anti-aging（皮膚の若返り効果）の作用もあり、今後も色素斑への治療を希望する患者に対して十分な説明と同意を得た上で治療を行い、更なる治療効果を検討し、患者のQOLの向上に向けた研究を継続する必要がある。

## E. 結論

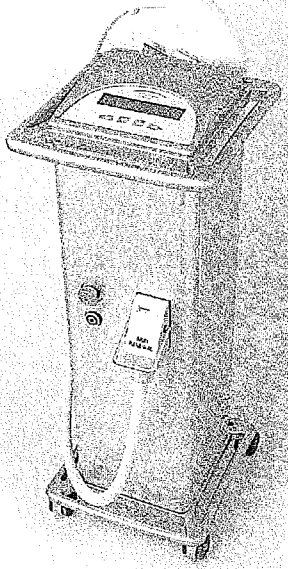
NF1の色素斑に対するフォトRF+ビタミンD3外用併用療法を行い、その有効率、有効照射回数が明らかとなった。本治療は従来のQスイッチルビレーザーに代替する新しい治療法の一つになりえると考えられた。

## F. 研究発表

- 1) 佐藤典子、中園亜矢子、久保田由美子、中山樹一郎。レックリングハウゼン病の色素斑に対するフォトRF照射及び活性型ビタミンD3軟膏外用治療の効果。日皮会誌 115(4):579-584, 2005.
- 2) 古村南夫、中山樹一郎。レックリングハウゼン病：色を消すD3。Visual Dermatology 4(3):272-273, 2005.

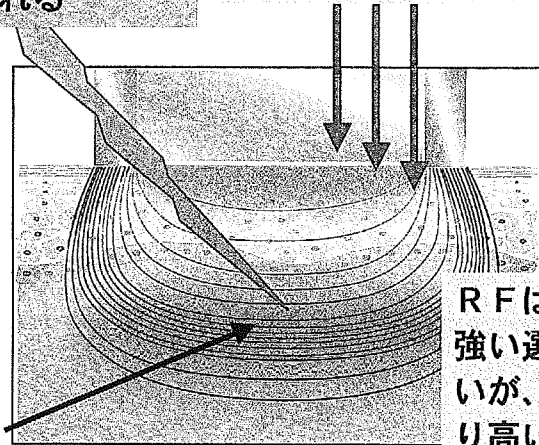
(図1)

＜フォトRFのメカニズム＞



メラニン色素に光エネルギーが吸収される

表皮はコンタクトクーリングで抵抗値を上げRFを流れにくくする



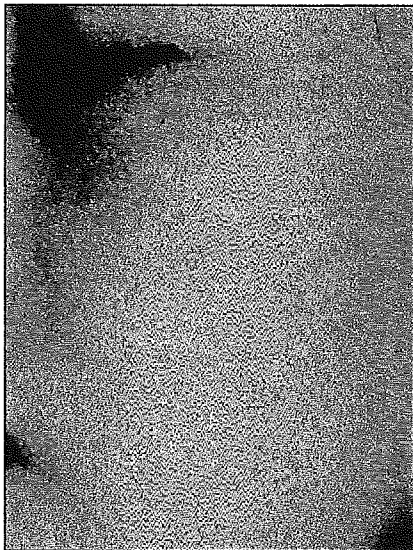
RFはそのままでは強い選択性をもたないが、温度が周囲より高い部位は抵抗値が低下しRFエネルギーが集中しさらに加熱。

Syneron Medical社 RF (高周波) 電気エネルギーの流れ (Aurora™)

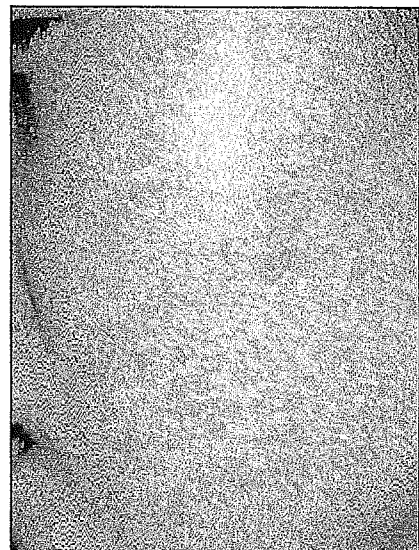
RFのエネルギーは電気抵抗をもつ組織で熱に変換される

(図2)

＜治療前＞



＜治療終了1年後＞



(図3)

<結果>

症例数8名:男2名、女6名

年齢:平均19.6歳(3-38歳)

平均照射回数:8.5回(4-15回)

著	効:0名
有	効:1名
やや	有効:5名
不	変:2名



有効率:75%(6/8)
--------------