

平成 26 年 5 月 27 日現在

機関番号：22701

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24791912

研究課題名(和文)化学療法施行患者の皮膚合併症と加齢性皮膚変化の比較研究

研究課題名(英文)Comparative study of chemotherapy-induced skin effects and aged skin

研究代表者

黄 聖琥(Kou, Seiko)

横浜市立大学・附属市民総合医療センター・助教

研究者番号：60626373

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円、(間接経費) 990,000円

研究成果の概要(和文)：化学療法の皮膚合併症に対して美容医療的手技を用いる治療の効果を高めるため、加齢による変化と化学療法の合併症による変化を比較した。正常高齢者と化学療法施行後の皮膚では、乳幼児皮膚と比較して表皮の菲薄化、真皮乳頭の減少および真皮浅層の血管網の減少、真皮由来細胞の多分化能の低下などを認めた。老化や化学療法による皮膚変化は真皮に存在する幹細胞の減少と関連があると考えられたが、老化と化学療法後の皮膚では明らかな差を認めるには至っていない。乳幼児真皮に特異的な現象であったり、化学療法施行後の検体数が少なかつたりしたため、さらに多面的な検証が必要である。

研究成果の概要(英文)：We investigated the differences between chemotherapy-induced skin effects and aged skin to develop more effective cosmetic techniques for the treatment of chemotherapy-induced skin effects

Normal aged skin and chemotherapy-affected skin both exhibited epithelial thinning, a reduced number of dermal papillae and vessels, and decreased multipotency of dermis-derived stem cell-like cells, compared with normal young skin. These findings indicate that the characteristic changes observed in aged skin and chemotherapy-affected skin are related to a reduction of stem cell-like cell in the dermis. In this study, however, we detected no clear difference between aged skin and chemotherapy-affected skin. Further studies with more skin samples from variously aged persons are needed.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：形成外科

キーワード：化学療法 加齢性皮膚変化 抗加齢医療

1. 研究開始当初の背景

悪性腫瘍に対する化学療法施行患者には、皮膚合併症が多く発生する。皮膚合併症は、とくに女性患者で審美的な観点から生活の質(QOL: Quality of Life)を著しく低下させる。中でも、上皮成長因子受容体をターゲットにする一部の分子標的薬は皮膚症状と有効性との関連性が示唆され、皮膚合併症が大きいほど抗癌作用が大きいことを意味している。乳癌や女性器の癌は増加傾向にあり、化学療法が癌治療に欠かせない治療法である以上、皮膚合併症に対する治療の質を底上げすれば、化学療法による癌治療の成績向上に貢献できるはずである。

しかし、現状では化学療法施行患者に対して審美的な問題まで十分に対応できておらず、緩和ケア的なアプローチにより看護師が中心となってこのような皮膚周辺のトラブルに対応していることがほとんどである。分子標的薬のように皮膚に特異的な副作用をもたらすとされる抗悪性腫瘍薬に対してすら、患者の皮膚合併症に対する治療として科学的な分析に基づくアプローチが行われていることはなく、臨床所見上の肌の変化が加齢性変化に似るところが多いからという理由で加齢性変化に準じた対症療法的なスキンケアが行われている。本研究は、レーザー治療をはじめとする美容医療の手技を用いて、このような皮膚合併症の発症を余儀なくされている癌患者の治療の質の向上に貢献することを目的とする。

中でも注目したいのは、紫外線暴露による光加齢性変化との違いであり、
・健常若年者の皮膚、
・健常高齢者の皮膚、
・化学療法施行患者の皮膚
の3者を比較することで、「単なる老化」と、「化学療法の合併症」の違いが明らかにできるのではないかと考える。老化に伴う皮膚周辺の幹細胞の分布変化については研究が盛んな領域であるが、化学療法施行患者の皮膚周辺の幹細胞の分布にどのような変化があるかに注目した報告はなく、老化と似た現象であるかどうかを幹細胞分布という視点で明らかにしたい。美容医療の技術を用いて皮膚合併症の治療を行う上でも、化学療法の合併症だけに認める特異的な変化にターゲットを絞り込んで狙い撃ちすることでより効果的な治療結果をもたらす、というのが本研究の最終的な目標である。

2. 研究の目的

まず、
・健常若年者皮膚 と
・健常高齢者皮膚
の間に、

1. 体表から観察、定量評価できる所見の変化
2. 病理組織学的に定量評価できる所見の変化

3. 皮膚周辺に存在する幹細胞あるいは幹細胞様細胞の分布変化

を明らかにする。老化に伴う皮膚周辺の幹細胞の分布変化に関する過去の報告は多く、われわれが採取した検体で同様に検証する。これと同じ手法と検体を用いて、
・健常高齢者皮膚 と
・化学療法施行患者の皮膚
の間に、上記1. 2. 3にどのような違いがあるか、あるいは類似点があるか、を検証する。

悪性腫瘍に対する化学療法施行患者の皮膚変化に対する治療として、科学的な分析に基づくアプローチが行われたことは過去にない。これは、悪性腫瘍が命に関わる重大な疾患であり、皮膚合併症という命に関わらない領域との比重を総合的に考えた場合に、「犠牲になってもやむをえない。」という医療従事者側の見方、考え方に起因する風潮であると考えられる。われわれは、QOLの改善のためには、このような皮膚合併症という副作用に対しても、本来のがん治療と同等の科学的根拠に基づく治療を行うべきであると考えられる。QOLの改善を目的とする治療成績が向上することで、より積極的な踏み込んだ治療を可能にし、癌の治療成績全体が向上するからである。

3. 研究の方法

組織学的解析については同意を得て切除せざるを得ない正常皮膚(腫瘍などの病変が含まれない皮膚)を採取して観察に用いる。体表観察は非侵襲的な手法による。

・健常若年者の皮膚、
・健常高齢者の皮膚、
・化学療法施行患者の皮膚
の3者について、

1. 体表から観察、定量評価できる所見(色素斑、保湿性など)の変化の比較
2. 病理組織学的に定量評価できる所見(表皮の厚さや真皮乳頭の状態)の変化の比較

3. 皮膚周辺に存在する幹細胞あるいは幹細胞様細胞の分布変化の比較

を行う。

体表観察は、メラニン・紅斑測定装置 顔面皮膚画像解析装置、水分蒸散量測定装置を用いる。

病理組織学的な観察は、HE染色などの通常染色により、表皮と真皮の厚さ、真皮乳頭の数、真皮血管の状態、メラノサイトとメラニンの分布などを定量的に比較する。免疫染色により、真皮でCD31を定量して、真皮血管の分布の加齢による変化を検証する。

皮膚周辺、中でも真皮中に存在する可能性がある幹細胞様細胞の分布変化についても検証する。

4. 研究成果

顔面皮膚画像解析装置による解析では、化

学療法施行患者(n=26,平均 53 歳)の皮膚では、健常高齢者(n=102,平均 66 歳)の皮膚と比較して全体的に均一性が高い傾向を認めた。これは、化学療法施行患者の皮膚では健常高齢者よりも境界明瞭な色素斑が少ないことを意味するが、定量データ上の有意差は認めなかった。このような傾向に関しては、両群の年齢差を考慮していないため、一元的な解釈は困難であると思われる。化学療法施行患者、健常高齢者双方の皮膚の個体差も大きく、評価が非常に困難というのが実際の印象であった。その他の皺や水分といった指標でも有意差は認めなかったが、化学療法施行患者の母数を相当数増やして平均年齢を同程度の集団として検証すれば差を見出せる可能性はあると考えられた。

病理組織学的解析では、正常高齢者(60 歳以上,n=22)と化学療法施行患者(50 歳以下,n=6)の皮膚では、乳幼児(1 歳未満,n=17)の皮膚と比較して表皮の菲薄化と真皮乳頭の減少を認めた。免疫組織学的解析では、正常高齢者と化学療法施行患者で真皮浅層の血管網(CD31 陽性細胞)の減少を有意に認めた。正常高齢者と化学療法施行患者でこれらに明らかな差を認めなかった。それぞれの真皮細胞を分離培養して真皮由来細胞の多分化能を検証したところ、乳幼児では脂肪や軟骨へ分化能を示したが、同じ分化培地を用いる検証ではいずれの高齢者や化学療法施行患者の皮膚でも同様の多分化能はまったく認めなかった。老化や化学療法による皮膚変化は真皮に存在する幹細胞様細胞の減少と関連する可能性があると考えられた。病理組織学的解析、免疫組織学的解析、多分化能の検証のいずれでも、健常高齢者と化学療法施行患者の皮膚では明らかな差を認めなかった。表皮が厚く、真皮乳頭が豊富で、真皮浅層の毛細血管に富むという所見や、真皮由来細胞が幹細胞様の多分化能を有するという現象が乳幼児真皮に特異的であるという可能性があったり、今回の研究では化学療法施行患者の検体数が少なかったりするため、さらに多面的な検証が必要である。

同様の病理組織学的、免疫組織学的解析を、同一個体、同一部位の皮膚で化学療法施行前後で評価した(n=2)。これは同意の上で協力を得て母斑などの両性腫瘍を化学療法施行前後の 2 回に分けて切除することで採取される皮膚を解析するというものであり、前述の各群間の比較同様の傾向は認められた。つまり、化学療法施行後では、表皮の菲薄化、真皮乳頭の減少、真皮浅層の血管網の減少といったいずれの傾向も認められたが、検体数が少ないため、化学療法によって引き起こされる急速な皮膚変化と緩徐な紫外線暴露がもたらす老化との違いを明確にとらえるには至っていない。

顔面皮膚画像解析装置による化学療法施行前後の皮膚変化についても同一個体で定量比較した(n=4)。色素沈着や不均一性など、

老化に認められる変化は一様に認められたが、どのような変化がより強く出るかについては一様ではなくやはり個体差が大きい傾向があった。これも対象数を増やして検証を重ねる必要があると考えられた。

今後の検証によって、加齢性皮膚変化と化学療法施行患者の皮膚合併症が同じような皮膚変化であることが明らかになれば、化学療法施行患者の皮膚合併症は加齢性皮膚変化に対する治療に準じる治療法を適応すれば問題ない、という科学的なデータが得られることを意味している。しかし、「似て非なるもの」であった場合、その結果に準じて化学療法施行患者の皮膚合併症の治療の治療を行っていく必要があると考えられた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 4 件)

乳幼児の真皮中には多分化能を持つ細胞が存在する、安村和則、他、第 21 回日本形成外科基礎学術集会、2012 年 10 月 4 日、福島

当施設における Q-switched Nd:YAG Laser を用いた低出力照射による肝斑治療の検討、黄聖琥、他、第 56 回日本形成外科総会・学術集会、2013 年 4 月 4 日、東京

当施設での Rejuvenation 治療におけるトレンチノイン外用療法の使用法について、黄聖琥、他、第 36 回日本美容外科総会、2013 年 10 月 18 日、東京

HRT による皮膚アンチエイジング効果を認めた 2 例の経験と今後の展望について、黄聖琥、他、第 12 回“更年期と加齢のヘルスケア学会”学術集会、2013 年 10 月 27 日、東京

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕
出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者
黄 聖琥 (横浜市立大学 附属市民総合
医療センター)

研究者番号： 60626373

(2)研究分担者
()

研究者番号：

(3)連携研究者
()

研究者番号：