

論文内容の要旨

イミキモド外用による日光角化症治療の効果予測因子の解析

(佐藤隆亮, 高橋和宏)

(岩手医学雑誌 68 巻, 4 号, 平成 28 年 10 月掲載)

I. 研究目的

日光角化症は中高齢者の日光暴露部に好発する表皮内癌であり近年増加傾向にある。イミキモドは分子量 240.3Da の合成アミンであり、強力な抗ウイルス作用、抗腫瘍効果を持ち本邦では日光角化症に対して治療期間合計 8 週の保険適応が認められている。イミキモドの日光角化症に対する抗腫瘍効果は形質細胞様樹状細胞 (plasmacytoid dendritic cell, pDC) の Toll-like receptor (TLR)-7 を介して種々の炎症性サイトカインを誘導し抗腫瘍効果を発現する経路と TLR-7 を介さない直接腫瘍細胞のアポトーシスを誘導する経路が知られている。

イミキモド外用が効果を示さない例や治療効果出現まで長期間を要する例が存在するがイミキモド外用治療の効果予測因子について検討した報告はない。本研究は肥満細胞の pDC 動員に着目しイミキモド外用の治療効果に真皮内浸潤肥満細胞数が関与しているという仮説のもとに、日光角化症に対するイミキモド外用の治療効果と肥満細胞および pDC の真皮内浸潤細胞数、イミキモド外用治療期間、患者背景を解析し治療効果予測因子となりうるかを検討した。

II. 研究対象ならび方法

岩手医科大学皮膚科学講座で経験した 30 症例 (1991-2007) の顔面皮膚の日光角化症の患者を対象とした。イミキモド 5%クリーム (ベセルナ 5%クリーム, 持田製薬, 日本) は用法用量にのっとり 1 日 1 回, 週 3 回, 就寝前に塗布した。効果判定は最低 4 週塗布後およびその後の経過観察の臨床像において視診, 触診により腫瘍の残存, 再発の有無を確認し残存, 再発のないものを有効例と判定した。病理学的検索はイミキモド外用治療前に採取した組織標本を用いた。ヘマトキシリン・エオジン染色標本で基本組織型として①萎縮型, ②肥厚型, ③Bowen 型, ④棘融解型の 4 型に分類した。肥満細胞および pDC の免疫染色は ABC with DAB で行い、一次抗体に抗 mast cell tryptase (mouse) (クローン; AA1, IMGEX 社, IMG-80250 USA), 抗 CLEC4C ポリクローナル抗体 (rabbit) (ATLAS 社, HPA029432 USA) をそれぞれ用い染色した。浸潤細胞数の計測は免疫染色標本を表皮基底層直下から乳頭下層までの範囲の 1 視野 (750×200 μm) の免疫染色陽性細胞数を光顕観察によりカウントした。効果判定と浸潤細胞数, 患者背景, 治療期間の単変量解析について連続変数に関しては Student's t-test 検定, 離散変数に関しては Mann-Whitney U test 検定を用い, 多変量解析は重回帰分析を用いて検討し P<0.05 を統計的有意と判定した。

Ⅲ. 研究結果

1. イミキモド外用治療の効果判定は有効 73.3% (22 例), 無効 16.7% (5 例), 脱落 10% (3 例)であった.
2. 効果判定と治療期間との相関は単変量解析で有意差を示し有効例では治療期間が長いという結果が得られた.
3. 効果判定と患者背景との相関は認めなかった.
4. 効果判定と病理組織型との相関は認めなかった.
5. 効果判定と肥満細胞数との相関は認めなかった.
6. 効果判定と pDC 数との相関は認めなかった.

Ⅴ. 結語

イミキモド外用の治療効果と治療期間に単変量解析で相関がみられ, 治療期間 8 週で抗腫瘍効果が不完全でも継続塗布することで腫瘍の完全消失が期待できることが示された.

論文審査の結果の要旨

論文審査担当者

主査 教授 赤坂 俊英 (皮膚科学講座)

副査 教授 増田 友之 (病理学講座：機能病態学分野)

副査 教授 久保川 学 (生理学講座：統合生理学分野)

日光角化症の外用治療薬であるイミキモドは形質細胞様樹状細胞 (plasmacytoid dendritic cell, pDC) の Toll-like receptor -7 を介して種々の炎症性サイトカインを誘導し抗腫瘍効果を発現する。しかし、イミキモド外用が効果を示さない例や治療効果出現まで長期間を要する例が存在する。本研究はイミキモド外用の治療効果と治療前採取組織標本の肥満細胞および pDC の真皮内浸潤細胞数, イミキモド外用治療期間, 患者背景を解析し、治療効果予測因子となりうるかを検討した。その結果、イミキモド外用による日光角化症に対する治療効果と患者背景、腫瘍周囲に浸潤する肥満細胞, pDC の多寡に相関は認められなかった。一方、治療効果と治療期間に単変量解析で相関がみられた。治療期間 8 週で抗腫瘍効果が不完全でも塗布を継続することで腫瘍の完全消失が期待できることを示唆しており、学位に値する。

試験・試問の結果の要旨

イミキモドの免疫学的作用機序、および日光角化症の発症機序について試問を行い、適切な解答を得た。学位に値する学識を有していると考え。また、英語の試験にも合格した。

参考論文

- 1) 脂漏性角化症の局面上に生じた悪性外毛根鞘腫の 1 例 (佐藤隆亮, 他 5 名と共著). 皮膚科の臨床 57 巻, 4 号 (2015) : p425-427
- 2) 産後に右 1 趾爪甲が埋没した陥入爪の 1 例 (佐藤隆亮, 他 4 名と共著). 臨床皮膚科 69 巻, 10 号 (2015) : p727-729
- 3) セレコキシブ投与で症状が誘発されなかった NSAIDs 不耐症の 1 例 (佐藤隆亮, 他 5 名と共著). 皮膚科の臨床 57 巻, 5 号 (2015) : p504-506