

氏 名	兪 明 寿
(ふりがな)	(ゆう あきとし)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	乙 第 号
学位審査年月日	平成30年7月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文題名	Association between the clinical and histopathological classifications of actinic keratosis and the efficacy of topical imiquimod treatment (日光角化症の臨床及び病理組織学的分類と局所イミキモド治療の有効性に関する検討)
論文審査委員	(主) 教授 廣 瀬 善 信 教授 岡 田 仁 克 教授 上 田 晃 一

### 学 位 論 文 内 容 の 要 旨

#### 《目的》

日光角化症は、高齢者の日光曝露された皮膚に生じる有棘細胞癌（SCC）の表皮内病変であり、最近の疫学研究では社会の高齢化に伴って、日光角化症患者数が増加している。免疫応答に関わる Toll 様受容体（TLR7）のアゴニストとして作用するイミキモドは、2011年本邦にて日光角化症の局所治療薬として承認された。日光角化症におけるイミキモドの局所治療の有効性は約 50-60%と報告されているが、イミキモドの局所治療有効症例と無効症例との間の差異を明らかにするための検討は十分には行われていない。本研究では、日光角化症に対するイミキモド治療の有用性と臨床的および病理組織学的特徴との関連を解

析することにより、どのような表現型をもつ日光角化症においてイミキモド治療を選択すべきかを検討した。

## 《方法》

### (対象)

2011年11月～2015年4月の間に大阪医科大学附属病院皮膚科にて日光角化症と確定診断し、治療として5%イミキモドクリーム外用をおこなった40症例(55検体)を検討した。対象症例は、臨床型として紅斑型、過角化型、色素沈着型に、病理組織型として肥厚型、萎縮型、Bowen様型、棘融解型、苔癬様型、色素沈着型にそれぞれ分類した。

### (治療とイミキモドクリームの効果の評価)

臨床的に明らかな日光角化症の病変だけではなく、病変から1cmまでの辺縁の皮膚にも薬剤を塗布するように指示した。局所治療を1サイクル(週3回、4週間)施行し、最終塗布終了から4週後に臨床的寛解が認められた際は、塗布後から8週で皮膚生検を行った。臨床的寛解が認められなかった場合には、もう1サイクル施行し、塗布後から8週で皮膚生検を行い、病理組織学的効果を判定した。皮膚生検を受けた患者において、以下のものを病理組織学的な完全寛解(CR)とした。

①異型角化細胞を認めない

②異型角化細胞は存在しても極めて少なく、表皮基底層の細胞配列に大きな乱れもなく、現状では特段の治療の必要性はない

また、改善は認めるものの異型角化細胞が残存しており、追加治療が必要な病変を部分寛解(PR)、異型角化細胞の増加や有棘細胞癌に進行した病変を悪化(PD)とした。

患者が皮膚生検に同意しなかった場合は、最終塗布後から少なくとも6ヵ月後に臨床的に治療効果を検討した。その臨床的治療効果の判定法は、肉眼的に紅斑や角化などの皮疹の消失、皮膚の粗造化の改善が認められた病変をCR、紅斑や角化などの皮疹の改善はあるものの残存がある病変をPRとした。

## 《結果》

日光角化症の臨床型としては、紅斑型（CR：35 病巣、PR：6 病巣）、過角化型（CR：6 病巣、PR：5 病巣、PD：2 病巣）、色素沈着型（CR：1 病巣）であり、CR 率が紅斑型で 85.4%（35/41）、過角化型 46.2%（6/13）、色素沈着型 100%（1/1）であった。日光角化症の病理組織型としては、肥厚型（CR：12 病巣、PR：3 病巣）、萎縮型（CR：27 病巣、PR：6 病巣）、Bowen 様型（CR：3 病巣、PR：2 病巣、PD：2 病巣）であり、棘融解型、苔癬様型、色素沈着型の病理組織型を示す病変は認めなかった。病理組織型別の CR 率は肥厚型 80.0%（12/15）、萎縮型 81.8%（27/33）、Bowen 様型 42.9%（3/7）であった。

## 《考察》

日光角化症は世界中で増加しており、有棘細胞癌に進行するリスクがあるため、日光角化症患者に対しては決して病変を放置することなく、適切かつ積極的な治療をすることが重要である。日光角化症の治療として手術が第一選択の治療法であるが、日光角化症再発症例、病変多発症例、患者が手術以外の治療を希望する場合、あるいは重篤な内科疾患を合併する場合には、CO<sub>2</sub> レーザ治療、凍結療法、5-FU やイミキモドおよびジクロフェナクによる局所治療、光線力学療法（PDT）が行われる。本研究で注目したイミキモドは局所治療薬であるため、使用が簡単かつ安全であり、また治療を提供する施設が限定されないという利点がある。

本研究の結果から、日光角化症の臨床型における CR 率は、紅斑型は過角化型よりも有意に高かった。過角化が強い場合、イミキモドが深部の表皮層または真皮に到達することが困難である可能性が示唆された。病理組織型における CR 率は、萎縮型は Bowen 様型より有意に高く、肥厚型でも高い有効性を示した。この結果は、イミキモドの有効性が病理組織学的に病変部の異型細胞層の厚さと相関しておらず、むしろ異型細胞の数や増殖能によって効果に差がでることが考えられた。

## 《結論》

今回の我々の知見は、日光角化症の臨床病型および病理組織学的病型をあらかじめ評価することにより、日光角化症患者における局所イミキモド療法の有効性を予測できることを示唆している。日光角化症におけるイミキモドクリーム外用療法の有効性は臨床的に紅斑型に分類され、病理組織学的に萎縮型や肥厚型に分類される症例で推奨される。一方、臨床的に過角化型に分類され、病理組織学的に Bowen 様型に分類される症例では、イミキモドの有効性が低いことが予想されるため、手術、その他の CO<sub>2</sub> レーザ治療や凍結療法、5-FU やジクロフェナクによる局所治療を考慮する必要がある。

## 論文審査結果の要旨

日光角化症は、高齢者の日光曝露部位に生じる皮膚有棘細胞癌（SCC）の表皮内病変であり、臨床型として紅斑型、過角化型、色素沈着型、病理組織型として肥厚型、萎縮型、Bowen 様型、棘融解型、苔癬様型、色素沈着型がある。日光角化症の局所イミキモド治療の有効性は 50-60%と報告されているが、イミキモドの局所治療有効症例と無効症例との差異に関する検討は十分には行われていない。そこで申請者らは、日光角化症に対する局所イミキモド治療の有用性と臨床的および病理組織学的特徴との関連を解析することにより、どのような表現型をもつ日光角化症においてイミキモドの局所治療を選択すべきかを検討した。

その結果、日光角化症の臨床型における完全寛解率は、紅斑型は角化型よりも有意に高く、また病理組織型における完全寛解率は、萎縮型は Bowen 様型より有意に高く、肥厚型でも高い有効性を示した。以上から、日光角化症におけるイミキモドクリーム外用療法は、臨床的に紅斑型に分類され、病理組織学的に萎縮型や肥厚型に分類される症例で推奨される。一方、臨床的に過角化型に分類され、病理組織学的に Bowen 様型に分類される症例では、イミキモドの有効性が低いことが予測されるため、手術など他の治療方法を積極的に考慮する必要がある。

本研究の知見は、日光角化症の臨床病型および病理組織学的病型をあらかじめ評価することにより、日光角化症患者における局所イミキモド療法の有効性を予測できることを示唆しており、日光角化症の今後の治療戦略において少なからず貢献するものと考えられる。

以上により、本論文は本学学位規程第 3 条第 2 項に定めるところの博士（医学）の学位を授与するに値するものと認める。

(主論文公表誌)

The journal of Dermatology 45(4): 496-500, 2018