

トリクロロ酢酸とフェノールの生体におよぼす安全性に関する研究

和歌山県立医科大学 皮膚科

古川 福実、山本 有紀

Chemical peeling is one of dermatological treatments for certain cutaneous diseases or conditions or aesthetic improvement; it consists of the application of one or more chemical exfoliating agents to the skin. Recently in Japan, chemical peeling has been very popular in medical as well as aesthetic treatment. Because the scientific background and an adequate approach are not completely understood or established, medical and social problems have been reported. To address these issues, we evaluated the chemical peeling agents such as phenol and trichloroacetic acid (TCA). The studies of human skins revealed that topical treatment of phenol induced deeper degeneration of the skin than that of 40-60% TCA. Under the careful monitoring and examinations, such agents had little damages to the skins. In addition, when compared with standard surgical therapy and some of non-invasive therapies, the chemical peeling therapy by phenol and TCA have several advantages such as easy procedures, non time-wasting, no requirements of special equipments, easy control of pain and easy post-treatment follow-up. Phenol and/or TCA peeling will be a new tool for the aged patients with skin tumors, although the careful follow-up will be needed to determine the ratio of recurrence and appropriate intervals of peeling.

1. 緒言

ケミカルピーリングは、いわゆる、しみ、しわ、色素沈着、にきびなどに広く用いられている美容皮膚科の標準的な手技である(表1)。皮膚科医、形成外科医、美容関係の医師によって、年々普及している。その基本は、創傷治癒機転による皮膚の再生が主なものであり、皮膚科学に立脚した施術がなされなければならない。美容的な側面のみが注目されるためか、ケミカルピーリングが安易に行われる傾向にある。このような観点から、日本皮膚科学会ケミカルピーリングに関するガイドラインが作成された¹⁾。しかし、その評価や皮膚科学に立脚した学問的裏付けは未だ十分でなく多くの解決すべき問題が存在する。

ケミカルピーリングは、皮膚(肌)の性状によって、その効果は全く異なってくる。振り返って、日本人の皮膚による発表を調べるに、研究成果に見るべきものはほとんどない。多くが、欧米の知見をそのまま採用しているに過ぎない。一方、マウスを用いた研究は、サリチル酸のヘアレスマウス皮膚への影響に関する優れた論文がUedaらによって発表されている²⁾。また、培養細胞を用いた検討も、グリコール酸に関し国内外から幾つか論文が発表されている³⁾。しかし、ヒト皮膚に関する長期的あるいは短期的観察の報告は、とりわけトリクロロ酢酸(trichloroacetic acid: TCA)とフェノールに関しては、信頼すべきものが

表1 ケミカルピーリング適応疾患+状態

高い適応のある疾患
ざ瘡
適応のある疾患
毛孔性苔癬
炎症後色素沈着
日光性色素斑
肝斑
雀卵斑
適応の可能性を検討すべき疾患、状態
脂漏性角化症
日光角化症
魚鱗癬
疣贅
伝染性軟属腫
アクトコルドン
稗粒腫
しわ
脂漏
その他

(日本皮膚科学会
ケミカルピーリングガイドライン2001より)

無いのが現状である。また、2002年の日本皮膚科学会では、マウスを用いた実験からケミカルピーリングに類用されるTCAの発癌性が指摘された⁴⁾。

われわれは、2年半前より、さまざまな理由で手術できない患者の治療方法のひとつとして、TCAやフェノールを用いたケミカルピーリングを行っている⁵⁾。このような経緯の中でヒト皮膚を用いた研究も行ってきたので、その一部を紹介する。

2. 実験と結果

組織学的検討

ケミカルピーリングに用いられる試薬は、表2の如くである⁶⁾。この中で、しばしば用いられるのがグリコール酸、サリチル酸、TCA、フェノール等である。これらの試薬がどのようにヒト皮膚に組織障害を与えるかは、十分には



Studies on the safety of agents for chemical peeling

Fukumi Furukawa, Yuki Yamamoto

Department of Dermatology, Wakayama Medical University

*

表2 ケミカルピーリングの使用薬剤例

α-ヒドロキシ酸
グリコール酸
乳酸
トリクロロ酢酸 trichloroacetic acid (TCA)
サリチル酸
エタノール基剤
マクログール基剤
ジェスナー液
レチノイン酸
ジェスナー液 + TCA
グリコール酸 + TCA
サリチル酸 + TCA
ベーカーゴードン液
フェノール

(日本皮膚科学会
ケミカルピーリングガイドライン2004より)

表3 剥離深度と使用薬剤例

レベル I, II
20~30%グリコール酸
20~30%サリチル酸
ジェスナー液
10~20%TCA
レベル I, II, III
50~70%グリコール酸
35~50%TCA
レベル III, IV
ベーカーゴードン液
フェノール (濃度88%以上)

(日本皮膚科学会
ケミカルピーリングガイドライン2004より)

分かってはいない。グリコール酸はレベル I、TCA、フェノールは主にレベル II、IIIの深達度の組織障害をしめす(表3)。なお、実験方法の詳細は、原著に譲る⁷⁻⁹⁾。本研究は本学の倫理委員会で承認されている。

グリコール酸

ピーリングに一番よく使われているグリコール酸には、①急性バリア障害と②グリコール酸自体の作用がある。①は表皮角化細胞に IL-1 α 、表皮基底層の分裂、表皮肥厚、真皮肥厚やコラーゲンの増生、ヒアルロン酸の増生、角層のヒアルロン酸の増生を促す。②は線維芽細胞への直接作用があり、チロシナーゼの活性を抑制する。塗布に際しては、濃度、pH、塗布時間、塗布方法、塗布量、患者の皮膚の状態や部位がキーポイントとなる。塗布時間、塗布方法、塗布量は個人の技量、経験に大きく依存する。また、濃度についても、ウェイト/ウェイト (W/W) とウェイト/ボリューム (W/V) の二つの表記法があり、例えば濃度表示が同じでも塗布される試薬の絶対量は濃度が大きくなるにつれてその差異が大きくなる。

図1は50%グリコール酸によるヒト皮膚の組織傷害である。pH0.9とpH2.5の試薬による、1分、5分、10分後の所見を示している(左pH0.9、右pH2.5)。pH2.5の1分後、pH0.9の1、5、10分後で、角層の配列の乱れが観察される。その角層の変化は、HE所見では反映されない表皮細胞の変性、あるいは当然その次に起こるサイトカインの変化を示唆する。

真皮(例えば5分後)では、pH0.9はpH2.5に比べ、真皮中層までに多数のapoptosisのマーカーであるTUNEL陽性細胞を誘導することも分かっている。

TCAとフェノール

2日目と7日目の、TCA40%・60%とフェノールで起こった肉眼的変化を図2に示す。塗布後2日目の組織では、コントロールの液体窒素に比較して、表皮の変成が著明で、

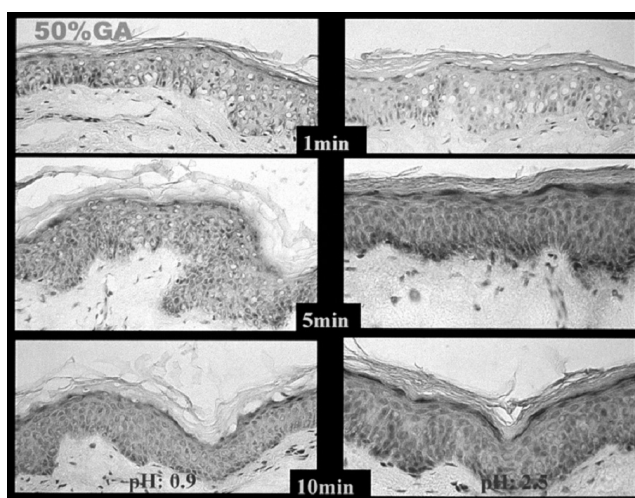


図1 グリコール酸塗布後の皮膚の組織学的変化 (HE染色) 成人上腕内側の健常皮膚に塗布。グリコール酸は50%とし、塗布1, 5, 10分後に生検。左はpH0.9、右はpH2.5に調整した試薬による変化を示した。

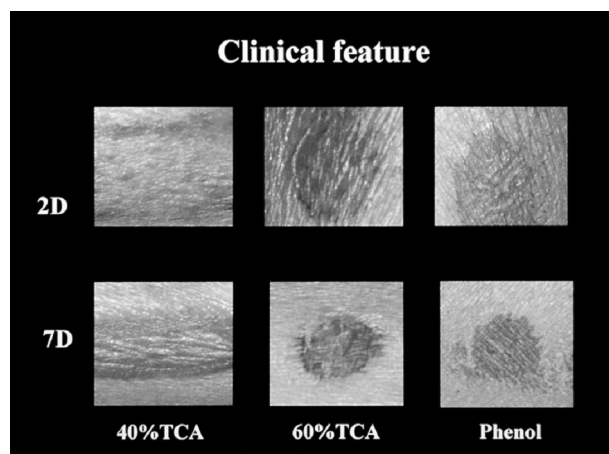


図2 TCA、フェノール塗布後2日、7日後の臨床像 成人上腕内側の健常皮膚に塗布。

特に真皮の血管内皮細胞の変性がフェノールで目立つ(図3)。7日目(図3)になると、液体窒素や40%のTCAでは、表皮の再生性の変化が観察されるが、60%TCAやフェノールでは真皮の変成が主体となっている。

TUNEL法で真皮の血管内皮細胞をみると、フェノール

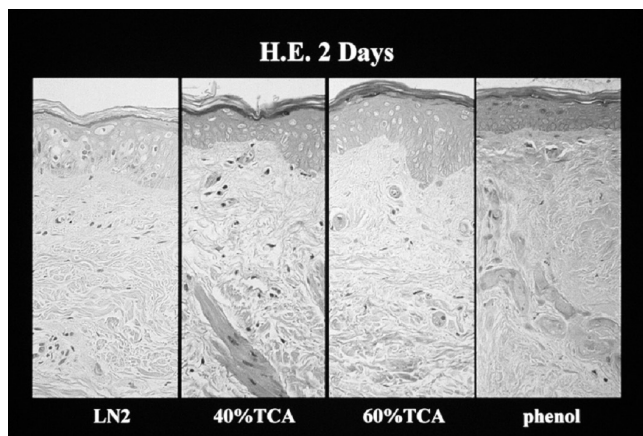


図3 液体窒素、TCA、フェノール塗布後2日後のHE組織像

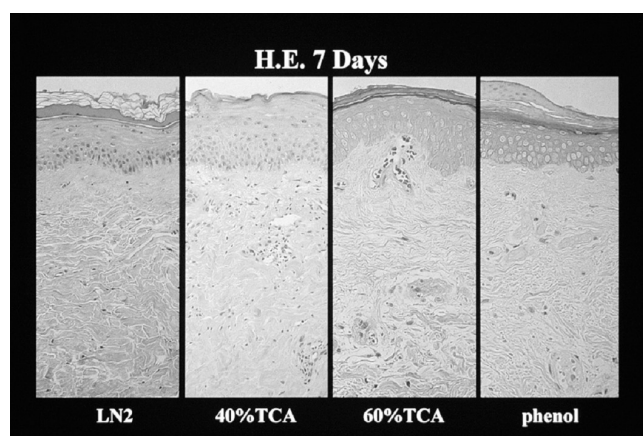


図4 液体窒素、TCA、フェノール塗布後7日後のHE組織像

はTCAに比べて、早期にかつ深部に変性をもたらしている。このような真皮での変化は血管内皮のみならずbeta-1 integrinやtenascinなどの細胞接着分子の発現の変化を誘導する^{7,8)}。さらに、再生性変化が表皮に及んだ場合、P-cadherinがユニークな発現を示すことも判明している⁹⁾。

TCAの組織障害は経時的に表皮から真皮へと変成していくが、フェノールは真皮の血管内皮細胞が表皮の変化に先行して変性が誘導される。この変性の違いが、何故生じるのかは不明であるが、下記に述べる腫瘍へのケミカルピーリング療法の基礎的背景として重要である。

腫瘍へのケミカルピーリング療法の概要

1) 対象疾患

2001年1月より2003年4月までに、当科で治療を行ったのは計42人(男性21人、女性21人)で、平均年齢は78歳であった。日光角化症が16例と最も多く、ボーエン病11例、表在性基底細胞癌10例等となっている。この患者数は、同じ期間に同じ対象疾患で受信した患者(183名)の23%を占める(表4)。尚、この治療は、本学の倫理委員会の許可を得ている。

表4 ケミカルピーリングによる皮膚腫瘍患者内視
—和歌山県立医科大学皮膚科外来—

	Male	Female	Mean age
Actinic keratosis (47)	7	9	76
BCC (61)	5*	5*	73
Trichoepithelioma (3)	0	1	76
Bowen's disease (28)	6	5	84
genital Paget's disease (12)	3	0	88
SCC (32)	0	1	80
Total (183)	21	21	78

(): Number of cases who visited our clinic from January 2001 to April 2003.
34 of 42 cases were evaluated in Table 2 and 8 cases are now under therapy.
* : superficial type

表5 ケミカルピーリング(TCAとフェノール)による皮膚腫瘍への効果

	No. of treated cases	No. of CR cases (Mean times of topical treatment)	No. of PR cases	No. of NC cases
Actinic keratosis	16	15 (3.7)	1	0
BCC	7	6 (8.0)	1	0
Trichoepithelioma	1	1 (6)	0	0
Bowen's disease	6	5 (7)	0	1
genital Paget's disease	3	1 (3)	1	1
SCC	1	1 (4)	0	0
total	34	29	3	2

2) 方法

主に無水フェノールを用いているが、多量に使用した場合に心毒性や腎毒性があるため、広範囲に治療が必要な場合や表皮が薄いため浸透率が高いと推測される部位に対しては、40%や60%TCAを使用している。TCA液は蒸留水100mlにトリクロロ酢酸40gあるいは、60gを溶解したものである。

皮膚腫瘍に対するケミカルピーリングの試薬としては、前述した組織学的検索からフェノールが最も有効であると考えている。部位により綿球、綿棒、爪楊枝などを用い、単純塗布を原法としているが、症例により重ね塗り等の工夫をしている。

3) 結果

表4に示した症例の内、少なくとも1年以上の経過を観察し得た34例のうち、CR(complete remission)を認めた患者数とその平均塗布回数を示した(表5)。日光角化症、表在性基底細胞癌、ボーエン病では良好な成績を示している。平均塗布回数は、疾患によって異なり、表在性基底細胞癌、ボーエン病では7回以上の塗布が必要であった。し

かし、それぞれの疾患で組織学的に毛包に及んだり腫瘍病変が深い場合はPR (partial remission) やNC (no change) が少数みられた。日光角化症では組織学的な異型性の程度も治療効果を予想するうえで重要で、最近、初診時の臨床像と生検像よりTCAによる非観血的治療での根治が可能と考えたが、結局根治に到らなかった日光角化症を経験した¹⁰⁾。

3. 考 察

フェノールやTCAによる治療は簡便であり、治療に伴う疼痛も、患者や治療部位にもよるが許容範囲内である。また、凝固壊死となるために自宅での処置も不必要で、患者の日常の生活に支障をきたさない。手技的に熟練した場合は、特に癬痕を伴うようなざ瘡に対しても極めて有効性が高い。従って、日常診療で用いられる濃度・頻度で、なおかつ皮膚の病態に精通している皮膚科専門医クラスの医師の管理下で施術されれば、安全性並びに有効性は高いと判断される。

TCAはマウスの紫外線発癌の実験系で興味深い作用を有する¹¹⁾。即ち、コントロール(非塗布)に比べると皮膚腫瘍の発生は抑制されるが、塗布部と非塗布部の境界領域にあっては、一見すると腫瘍発生が増加したような変化が生じる。その機序は不明であるが、ヒト皮膚にTCAを塗布すると細胞増生のマーカーであるPCNAが表皮に増加する。従って、TCAを塗布した場合、特に塗布回数が多い患者においては慎重な長期観察が必要である。

フェノールやTCAによるケミカルピーリングは、それぞれの試薬の浸透性に特徴があり、それらを踏まえて適正に使用すれば、安全性にも優れ、臨床的応用範囲が広いと判断された。

(文 献)

- 1) 古川福実、松永佳世子、上田節子、菊地克子、戸佐真弓、船坂陽子、宮崎隆夫、藤沢有紀、山本有紀、飯塚一、伊藤雅章、片山一郎、川島 真、塩原哲夫、島田真路、中川秀巳、橋本公二、橋本 隆、古江増隆(日本皮膚科学会ケミカルピーリングに関する検討委員会):日本皮膚科学会ケミカルピーリングガイドライン2001、日本皮膚科学会雑誌 111:2081-2085, 2001
- 2) Dainichi T, Ueda S, Isoda M, Koga T, Kinukawa N, Nose Y, Ishii K, Amano S, Horii I, Furue M: Chemical peeling with salicylic acid in polyethylene glycol vehicle suppresses skin tumour development in hairless mice. *Br J Dermatol.* 148:906-912, 2003.
- 3) Funasaka Y, Sato H, Usuki A, Ohashi A, Kotoya H, Miyamoto K, Hillebrand GG, Ichihashi M: The efficacy of glycolic acid for treating wrinkles: analysis using newly developed facial imaging systems equipped with fluorescent illumination. *J Dermatol Sci.* 27 Suppl 1:S53-59,2001.
- 4) 上田説子、磯田美登里、大日輝紀、古賀哲也、古江増隆: TCA ピーリングへの警告、日本皮膚科学会雑誌 112:68、2002(抄録)
- 5) 山本有紀:ケミカルピーリング、皮膚腫瘍、皮膚臨床 44:42;1219-1223,2002
- 6) 古川 福実、松永佳世子、伊藤正俊、上田 説子、菊地 克子、戸佐 真弓、船坂 陽子、宮崎 孝夫、久野 有紀、山本 有紀、岸岡亜紀子、北島康雄、古江増隆:日本皮膚科学会ケミカルピーリングガイドライン2004、日本皮膚科学会雑誌(印刷中)
- 7) Yamamoto Y, Uede K, Ueda M, Furukawa F: Characterization of monoclonal anti-human skin basal cell antibody 3B4-6 and its reactivity to the skin peeled with phenol or trichloroacetic acid (TCA). *Aesthet Dermatol* 12: 70-76
- 8) Yamamoto Y, Uede K, Yonei N, Kaminaka C, Furukawa F: Expression of tenascin and human α_1 -1 integrin in the skin peeled with phenol or trichloroacetic acid. *Aesthet Dermatol* 13: 17-24, 2003
- 9) Yamamoto Y, Uede K, Ohtani T, Wakita W, Furukawa F: P-cadherin expression in skin peeled with phenol or trichloroacetic acid (TCA). *J Dermatol* 30: 920-923, 2003
- 10) 山本有紀、岸岡亜紀子、浜野理佐、古川福実:トリクロロ酢酸治療に抵抗性であった日光角化症の1例、日本美容皮膚科学会雑誌 13:180-184,2003
- 11) Dainichi T, Koga T, Furue M, Ueda S, Isoda M:Paradoxical effect of trichloroacetic acid(TCA) on ultraviolet B-induced skin tumor formation. *J Dermatol Sci* 2003; 31:229-231