



Title	First left-right comparative study of topical rapamycin vs. vehicle for facial angiofibromas in patients with tuberous sclerosis complex
Author(s)	田中, まり
Citation	大阪大学, 2014, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/34186
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏名 Name	田中まり
論文題名 Title	First left-right comparative study of topical rapamycin vs. vehicle for facial angiofibromas in patients with tuberous sclerosis complex (結節性硬化症の顔面血管線維腫に対する、局所ラパマイシンと基剤の初の左右比較試験)
論文内容の要旨	
〔目的(Purpose)〕	
<p>結節性硬化症(Tuberous sclerosis complex: TSC)は、全身に多発する過誤腫を特徴とする常染色体優性遺伝疾患である。責任遺伝子には、hamartinをコードする <i>TSC1</i> と tuberinをコードする <i>TSC2</i> の二つがあり、hamartinとtuberinの複合体は、下流の mammalian target of rapamycin (mTOR) を抑制している。TSCでは、この複合体の異常で mTORが活性化し細胞増殖や腫瘍形成が生じる。近年、ラパマイシン等のmTOR阻害剤の内服がTSCの腎、肺、脳の腫瘍病変に有効であることが知られてきている。</p>	
<p>顔面血管線維腫は、90%以上の患者に生じる。比較的早期から出現し顔面という部位の特殊性から、整容面・社会生活面で大きな問題となる。顔面血管線維腫に対するラパマイシン外用の有効性についても近年いくつかの報告があるが、これまでの報告は殆ど症例報告で、0.1%ローションは刺激を生じている。ラパマイシン外用剤と基剤を比較した試験はなく、また経皮吸収を確認したものも殆どない。我々は、2種の異なる基剤(軟膏・ゲル)の0.2%ラパマイシン外用剤を作製し、<i>in vitro</i>で経皮吸収を確認し、血管線維腫に対するrapamycin外用療法の有効性について左右比較試験を施行した。</p>	
〔方法(Methods)〕	
<p>Rapamune®2mg錠を主剤、軟膏・ゲル2種類を基剤とし、錠剤を粉碎して基剤と混和し、0.2%ラパマイシン外用剤2種類を調製した。</p>	
(1) <i>in vitro</i> 経皮吸収試験	
<p><i>in vitro</i>経皮吸収試験には、ヒト3次元皮膚モデルを用い、今回調製した0.2%ラパマイシン軟膏、0.2%ラパマイシンゲルと以前の臨床試験で用いた0.2%ラパマイシン含有0.03%タクロリムス軟膏の3種類について測定した。3次元皮膚モデルの表面(角質側)に外用剤40mgを塗布し、24時間後、表皮層を剥離して得られた真皮層のラパマイシン濃度をLC-ESI/MS法で測定した。</p>	
(2) 血管線維腫に対するラパマイシン外用剤の左右比較臨床試験	
<p>結節性硬化症患者11名(男7名、女4名)(2~36歳)を対象に、顔面の左右同等の血管線維腫に、一方に0.2%ラパマイシン外用剤、他方にコントロールとして基剤のみを、1日2回12週間塗布した。軟膏群ではテープストリッピングの上塗布とした。評価項目は紅色調・丘疹の縮小・平坦化の3項目とした。評価方法は、医師2名が別々に、治療前と比べた改善度を5段階で判定し、2名の合計点数を各項目の評価とした。また3項目の評価点の平均をその患者の改善度の総合評価とした。副作用については、試験前及び終了時採血検査を行い、終了時血中ラパマイシン濃度も測定した。</p>	
(倫理面への配慮)	
<p>結節性硬化症の顔面血管線維腫に対するラパマイシン外用療法の臨床試験は大阪大学医学部附属病院倫理委員会で承認を得た。患者は、試験開始前に口頭及び文書でインフォームドコンセントを得た上で、本人の自由意志で本試験に参加した。</p>	
〔成績(Results)〕	
<p><i>in vitro</i>経皮吸収試験では、0.2%ラパマイシンゲルは、0.2%ラパマイシン軟膏及び0.2%ラパマイシン含有0.03%タクロリムス軟膏に比べて、有意に経皮吸収が高かった。</p>	
<p>血管線維腫に対する左右比較試験は、軟膏群が男性2名、女性2名(平均15.5歳)、ゲル群が男性5名、女性2名(平均18.9歳)であった。すべての患者においてラパマイシン側は改善度が高く、軟膏群・ゲル群とともにラパマイシン側は、基剤側に比べ、評価3項目すべてで12週終了時有意に高い改善を示した。丘疹の縮小・平坦化は、軟膏に比べゲルの方が有効性が高い傾向が見られた。また、全患者を年齢別3群に分けて比較したところ、10才以下の患者では、11~19歳の患者群に比べて有意に改善が高い結果であった。軟膏群の1名で一過性に紅斑が出現したが、本外用剤によるものではないと判断された。外用前後で末梢血、肝機能、総コレステロール値に大きな変化はなく、終了時の血中ラパマイシン濃度は検出限界以下であった。</p>	
〔総括(Conclusion)〕	
<p><i>in vitro</i>の経皮吸収試験の結果からは、同じ主剤濃度でも基剤によりラパマイシンの吸収に大きな差が生じることが明らかとなった。TSCの血管線維腫に対するラパマイシン外用療法は副作用が少なく有意に有効な治療法であること、特に皮疹の出現早期の時点で小児期からの開始は非常に有効であることが確認された。</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 田中まり		
論文審査担当者	(職)	氏名
	主査 大阪大学教授	片山一朗
	副査 大阪大学教授	細川亘
副査 大阪大学教授	玉井克人	
論文審査の結果の要旨		
<p>結節性硬化症（TSC）の腫瘍病変に対し、ラパマイシン等のmTOR阻害剤の有効性は知られており、顔面血管線維腫に対するラパマイシン外用療法の有効性についても近年いくつか報告がなされている。我々もTSCの顔面血管線維腫に対するラパマイシン・タクロリムス混合外用療法の有効性を左右比較試験で示した。しかし、これまでの報告の殆どは症例報告で、経皮吸収は確認されておらず、ラパマイシンと基剤とを比較した試験もない。我々は基剤の異なる2種の外用剤：0.2%ラパマイシン軟膏・0.2%ラパマイシングルを作製し、11名のTSC患者を対象に血管線維腫に対する左右比較試験を施行した。またヒト三次元皮膚モデルを用いin vitroでの経皮吸収を測定した。結果、in vitro経皮吸収試験では、0.2%ラパマイシングルは、ラパマイシン軟やラパマイシン・タクロリムス混合軟膏に比べ有為に吸収が高かった。左右比較試験では軟膏群4名、ゲル群7名ともに、ラパマイシン外用側では基剤側に比べ有意に高い改善度であった。10才以下の小児では特に高い有効性が認められた。大きな副作用は無く、血中ラパマイシンも検出されなかった。TSCの血管線維腫に対し、安全で有効な治療法であるラパマイシン外用療法を皮疹出現早期から行うことは、有用であると考える。</p> <p>遺伝性疾患の治療の1つとして、また他疾患の治療への展開も期待出来るものとして、本論文は学位に値するものと認める。</p>		