ケロイド肥厚性瘢痕治療の現状とトランラストを使用した イオン導入法による治療経験

茂木定之・信岡乃理^{*1)}、生田義和^{*2)}、村上照夫・高野幹久・矢田 登^{*3)}

The present clinical therapy for keloids and hypertrophic scars and experience of iontophoretic therapy with tranilast

Keloids and hypertrophic scars, especially keloids, are clinically intractable scars caused by an abnormal proliferation of fibroblasts and excessive production of collagen. The present clinical therapy for such scars is described briefly, and the feasibility of iontophoretic therapy with tranilast was examined in hairless rats and patients with scars. A drug electrode containing 12 mg tranilast, which was dissolved in 1.5 ml of ethanol/water (8 : 2 v/v) mixture, was placed on the dorsal skin surface of anesthetized rats or the affected parts of patients, and connected to the negative pole. An electric current was pulsed through at one min intervals. The *in vivo* current density was almost comparable between intact skin surfaces of healthy volunteers and keloids/hypertrophic scars of patients. Tranilast given iontophoretically (2 mA) a period of 30 min a week reduced the patients' complaints of pain and itching after only one or two treatments.

Thus, the transdermal iontophoretic delivery of tranilast may be a useful treatment for keloid and hypertrophic scars, particularly for relieving pain and itching, and is more beneficial than tranilast given orally. Some discussions were also made in the present report.

Sadayuki Shigeki・Nori Nobuoka^{*1)},
Yoshikazu Ikuta^{*2)}, Teruo Murakami・
Mikihisa Takano・Noboru Yata^{*3)}

key words : keloids, hypertrophic scars,
transdermal therapy, tranilast, iontophoretic delivery

ケロイド肥厚性瘢痕治療方法の現状

創傷の治癒過程の異常で瘢痕組織が著明に増殖し、周囲の正常皮膚をも侵襲し皮膚面より隆起したものがケロイドであり、もとの創傷の範囲を越えずに隆起したものが肥厚性瘢痕である¹⁾。しかし、ケロイド肥厚性瘢痕は、決して皮膚よりの隆起という整容的問題だけではなく、疼痛、掻痒感など日常生活上障害となる自覚症状をしばしば有する。ところが、これらの症状は客観的に確認し理解することが困難なため、ケロイド肥厚性瘢痕の障害は、単に外見上の問題だけであるとして軽視されがちである。また、ケロイド肥厚性瘢痕発生の根本的原因がいまだ不明瞭であるため、確実な治療方法がなく、積極的な治痛を行おうとする医療関係者も少ない。これに対して、隆起し目立つケロイド肥厚性瘢痕のため、家族、友人と入浴や海水浴ができない、衣服やシートベルトが当たって痛い、掻痒感が強く一日中気になる、掻いていて傷が生じるなど、患者の訴えは切実であり、日常生活が大きく制限されていることが多い。

ケロイド肥厚性瘢痕の治療は、保存的治療と外科的治療にわけられるが、保存的治療には、薬物療法、圧迫療法、放射線療法がある²⁾。薬物療法としては、ヘパリン類似物質やステロイド剤の外用、ステロイド剤の注射、内服薬の服用等がある。

このなかで、ステロイド剤の患部への直接注射は、比較的效果が期待できるものと考えられている。これは、数週間に一度、トリアムシノロンアセトニド懸濁液をケロイド内に注射し、効果があらわれるまで繰り返すものである。しかし、硬いケロイド組織内に注入するため、局所麻酔薬と混合投与しても著明な疼痛を伴う、周辺の皮膚に薬液が浸潤した場合正常皮膚の萎縮を起こす、女性

^{*1)} Division of Plastic and Reconstructive Surgery, ^{*2)} Department of Orthopedic Surgery, ^{*3)} Department of Biopharmaceutics, Institute of Pharmaceutical Sciences, Hiroshima University School of Medicine

^{*1)} 広島大学医学部整形外科・形成外科診療班、^{*2)} 同 整形外科科学講座、^{*3)} 同 総合薬学科医療薬理学講座
Offprint requests to: Sadayuki Shigeki, M. D., Division of Plastic and Reconstructive Surgery, Hiroshima University School of Medicine, 1-2-3 Kasumi, Minami-ku, Hiroshima 734

では月経異常を起こす場合があるなどの欠点を有する³⁾。数カ月間注射をつづけても改善しない症例もあり、また注射を中止すると症状が再発することがある。

内服薬は、現在唯一、トラニラストが使用されている。トラニラストは内服投与という利便性はあるが、一日3回の服用を要し、数カ月にわたり内服をつづける必要がある。このため、患者のなかには服用を忘れたり、途中で勝手に服用を中止する者がいる。さらに、全身投与のため、膀胱炎症状や消化器症状などの副作用の発生に常に注意しなければならない。

圧迫療法は、患部に貼りつけたスポンジをテープや弾力包帯、サポーターで固定する方法が中心である。長期間つづける必要はあるがそれなりに効果があり、保存的治療単独としても、あるいは外科的治療後にも行われている⁴⁾。ただし、かさばり衣服が着にくいと不満を訴える患者が時におり、特に関節部の圧迫固定では学校や会社での活動が制限されることがある。最近では、シリコンジェルシートが利用しやすくなったため、これによる治療も行われる。

シリコンジェルシートには、① 粘着性があり使いやすい、② 圧迫の必要がなく貼付するだけでよい、③ まったく疼痛を伴わない、④ 患部への適合性が比較的良好である、⑤ 耐久性があり1枚のシートを繰り返して使用できるなどの特徴があり、自覚症状の強いケロイド肥厚性瘢痕の症例では、早期より症状が軽減するようである。やや高価であるが、患部が小さければ切って使用でき、1枚で数カ月間利用することも可能である。しかし、密閉性がよいと、皮膚炎を起こす可能性には注意が必要である。

放射線療法としては、X線療法、ラジウム療法、アイソトープ療法がある⁵⁾。外科的治療後に使用されることが多いが、安全性に対して強く不安を訴える患者もいる。

外科的治療は単独で行うことは少なく、特にケロイドでは術後保存的治療の薬物療法、圧迫療法、放射線療法を併用することが多い。手術方法には、切除後の単純縫縮、Z形成術、遊離植皮術等があ

るが^{2,3)}、ケロイドは術後に再発や手術前より瘢痕が増悪することもあり、安易な手術は非常に危険である。

このように、ケロイド肥厚性瘢痕の治療には難渋しているが、体表面の疾患であるため、患部だけに治療効果のある薬物を簡単に投与できる手法があれば、患者への過重な負担もなく、患者医療関係者双方にとって治療しやすいと考えられる。筆者らは、局所麻酔薬、ステロイド剤、血管拡張剤等の送達方法の一つとして知られているイオン導入法⁶⁾にこの可能性があるのではないかと考え、トラニラストを用いヘアレスラットによる基礎実験を行い、この結果をもとに健康な被検者による電流値測定、ケロイド肥厚性瘢痕患者への臨床応用を行った。以下に、若干の文献的考察とともに報告する。

イオン導入法による治療

イオン導入法とは、薬液電極パッドに薬物を溶液として負荷したのち、薬物と同符号の電極を接続した薬液パッドと、アースとして貼付した対極板との間に通電を行い、反発遊離した薬物を薬液パッド周囲組織に拡散させる手法である^{6,7)}。すなわち、両電極を皮膚に適応した場合、薬物は皮膚組織内に送達される。この手法の利点として、① 普通皮膚を透過しないイオン型薬物の皮膚透過性を改善する、② 通電する電流値を変化させることで薬物透過量の制御が可能である、③ 薬物供給の任意の中断が可能である(ON, OFF機能を有する)などがある。ただし、通電による皮膚障害の可能性に注意を要すること、イオン導入法用の装置が高価で、専用の薬液パッドが必要なことが欠点としてあげられる。

つぎに、各項目別に述べる。なお、実験動物での基礎実験は、一部本誌に報告した⁸⁾。

(1) 薬液調整

トラニラスト(キッセイ薬品工業(株)より供与)は、pKa3.7の弱酸性イオン型薬物である。従来、イオン導入法において薬物は水溶液として用いられてきた。トラニラストは、水に対する溶解度がきわめて低く(0.025 mg/ml, 温度 25°C)、投与量

図1 *In vivo* current density during iontophoresis of tranilast in hairless rats
The current density in power supply module was set at 0.5, 1, 2, or 4 mA. Drug electrode contained 12 mg tranilast dissolved in 1.5 ml of ethanol/water (8:2 v/v mixture). □: 0.5 min, ▨: 30.5 min after starting of iontophoresis. Each value represents the mean $\pm$ SE of 3-4 trials.

図2 *In vivo* current density during iontophoresis of tranilast in healthy volunteers and patients with keloids or hypertrophic scars

The current density in power supply module was set at 2 mA. Drug electrode contained 12 mg tranilast dissolved in 1.5 ml of ethanol/water (8:2 v/v) mixture, and was placed on shoulder girdle in 3 healthy volunteers, or affected parts in 4 patients, respectively. □: 0.5 min, ▨: 10.5 min after starting of iontophoresis. The distance between a drug electrode and a dispersive pad was 20 cm in all cases. Each value represents the mean $\pm$ SE.

を確保するためには、薬物溶解度の改善が必要であった。100%エタノールでの溶解度は 6.29 mg/ml であったが、エタノール/水混合液 (8:2 v/v) では溶解度は 8.93 mg/ml と増大することが認められた。このため、本研究では上記混合液を溶媒

図3 Patient's complaints after weekly iontophoretic treatment with tranilast (12 mg tranilast each, 30 min a week)

—: pain, ...: itching. Scores for pain and itching: 0=no effect; 1=slight reduction; 2=moderate reduction; 3=clear reduction; 4=disappearance of pain and itching.

として用い、トラニラストの 8 mg/ml の溶液を調整し、イオン導入法薬液として使用した。

(2) ラットにおける予試験/電流値測定

体重 250 g 前後の雄性ヘアレスラットを使用し、実験前日に注意深く剃毛を行った。ペントバルビタールで麻酔したのち、体温確保の目的で 37°C に保温した water bed 上に固定した。トラニラスト溶液 1.5 ml (トラニラスト量 12 mg) を含む薬液電極パッド (Trans Q₁ Iontophoretic Drug Delivery Electrode, Iomed, Inc.) をヘアレスラット背部に、対極板 (Dispersive Pad, Iomed, Inc.) を腹部に貼付した。薬液電極パッドはイオン導入法装置の陰極に、対極板と電流計は直列に配線し陽極に接続した。通電は 1 分間隔の間歇型とし、イオン導入法装置の電流値を 0.5, 1, 2, 4 mA に設定し、ヘアレスラット体内に流れる電流を測定した (図 1)。

装置の出力を 0.5 から 4 mA へと変化させても、ヘアレスラット体内に流れる電流値は 0.17 から 0.63 mA の範囲内で、各設定値間において有意の差は認められなかった。しかし、以前報告したトリアムシノロンアセトニド (溶媒として N,N-dimethylacetamide/水, 7:3 v/v を使用) の結果^{8,9)}と同様に、電流値の経時的上昇が確認され

図 4 Photographic observation of hypertrophic scars

A: before treatment, B: after treatment (12 weeks). Drug electrode contained 12 mg tranilast dissolved in 1.5 ml of ethanol/water (8:2 v/v) mixture. Treatment was carried out at 2 mA of power supply module for a period of 30 min a week. Arrows indicate the partial flattening of the affected parts.

た。これは、エタノールがまず吸収され薬液パッド中の水分含量比が増大すること、および間歇型通電法のためではないかと考えている。また、2 mA で 30 分間のイオン導入法処置により、トラニラストの負荷量の 1.7% が皮膚組織に移行した⁸⁾。イオン導入法後のヘアレスラット皮膚組織を組織学的に検討したが、いずれの条件においても皮膚障害は観察されなかった。

(3) ヒトにおける電流値の検討

3 人の健康な被検者(女性, 20 歳, 22 歳, 25 歳)について薬液パッドと対極板間の距離の影響を検討し、患者(男性 24 歳: 胸部ケロイド, 男性 10 歳: 肩甲帯部肥厚性瘢痕, 女性 77 歳: 大腿部肥厚性瘢痕, 女性 34 歳: 肩甲帯部肥厚性瘢痕)における測定値と比較した。

被検者では、トラニラストを含む薬液パットを肩甲帯部に貼付し、対極板を薬液パッドから 10 cm, 20 cm, 30 cm の距離で上肢に貼付し電流値を測定した。出力電流値は 2 mA に設定した。その結

果、いずれの被検者においても、薬液パッドと対極板間の距離の違いによる影響は認められず、電流値はほぼ一定の値を示した。また、健康な被検者と患者間で測定値に差は認めず(図 2)、ケロイド肥厚性瘢痕の患者においても、電流値は十分に確保されていた。

(4) 臨床への応用

代表的な症例を示す。

症例: 77 歳, 女性。胸部の創に対して、左大腿部前面より遊離分層植皮術が行われたが、その採皮部が次第に肥厚性瘢痕になった症例である。疼痛と掻痒感が強く、十分な説明と患者の了解を得たのち、イオン導入法によるトラニラストの経皮送達治療を行った。治療は週に一度、2 mA で 30 分間通電し、1 回のトラニラストの投与量は 12 mg とした。すなわち、トラニラストを 8 mg/ml の濃度でエタノール/水 (8:2 v/v) の混合溶媒に溶解し、薬液パッドに 1.5 ml 注入した。最初のイオン導入法後、自覚症状が 5 日間軽減し、4 回目

図5 Enhanced transdermal bioavailabilities of tranilast by oleic acid and/or propylene glycol (PG) in Wistar rats
Tranilast ethanol solution containing oleic acid and/or propylene glycol was topically applied for 5 hour at a area of $1.5 \times 1.5 \text{ cm}^2$ with a dose of 1.5 mg/0.1 g solution/rat. The skin surface was covered with polyethylene film during the experiment. Bioavailability was estimated by comparing the AUC value of tranilast in plasma between intravenous administration and topical application. Each value represents the mean $\pm$ SE of 3 trials.

表1 Concentration of tranilast in keloids or hypertrophic scars after 30 min-iontophoretic treatment (12 mg tranilast, 2 mA)

Case No.	Sex	Age (years)	Site	Weights of scar (g)	Concentration of tranilast ($\mu\text{g/g}$)
1	F	28	Pubic region	9.29	2.33
2	F	28	Abdomen	0.41	7.07
3	F	17	Knee	0.60	21.3
4	F	22	Leg	1.58	16.4
5	F	59	Abdomen	1.90	3.13
6	F	59	Abdomen	1.36	2.38
7	F	14	Knee	1.22	10.6
8	M	20	Chest	0.93	1.84
9	M	20	Chest	1.82	1.85

Case No. 1~7: hypertrophic scars.

Case No. 8~9: keloids.

Case No. 1~4: treated with tranilast alone.

Case No. 5~9: treated with tranilast containing 5% oleic acid and 5% propylene glycol.

Scars were excised within 2 hr after iontophoretic treatment.

の処置後では7日間にわたり軽減した。自覚症状が改善したため、患者の判断で治療を一時中断したが、その後症状が再発し、再度イオン導入法治療を受けた。合計12回の治療後では、瘢痕の発赤と硬度が減弱し、部分的な平坦化も確認された(図3, 4)。

(5) ラットにおける吸収促進剤併用の検討

薬物の経皮吸収を改善する方法として、イオン導入法のほかに吸収促進剤の併用¹⁰⁾や、リポソームを担体とした皮膚局所への薬物滞留型送達法^{11,12)}等が報告されている。筆者らは、トラニラスト/エタノール溶液に、吸収促進剤として10%または20%オレイン酸および10%プロピレングリコールを添加することにより、ラット皮膚からのトラニラストの吸収が有意に改善されることをすでに報告した¹³⁾。20%オレイン酸と10%プロピレングリコールの併用では、5時間の密封療法処置下で投与量の約15%が全身循環血に吸収され(図5)、また皮膚組織中のトラニラスト濃度も、トラニラスト/エタノール溶液のみの場合に比べ約30倍増加することが認められた。オレイン酸は、角質細胞間脂質の配列秩序の乱雑化等の作用があ

り、主に角質層からの薬物の経皮吸収を促進すると考えられている^{14,15)}。

そこで、5%オレイン酸と5%プロピレングリコールが皮膚障害を起こさないことを健康な被検者で確認したのち、トラニラスト溶液に5%オレイン酸および5%プロピレングリコールを混合しイオン導入法を行い、薬物送達への影響を検討した。了解を得た患者の瘢痕切除手術前にイオン導入法を行い、手術後切除された瘢痕の薬物濃度を測定した。その結果は、トラニラスト単独処置にくらべ、低い値にとどまった(表1)。

従来より、イオン導入法において薬物以外のイオンの共存は、電流が薬物以外のイオンに働き薬物への作用効率が減少するため、薬物透過が低下することが報告されている¹⁶⁾。本研究でのトラニラスト透過量低下の原因も、同様の理由によるものと考えている。

展 望

治療による患者への負担、すなわち薬物の全身への副作用、局所の皮膚障害、疼痛、疼痛を伴う治療への精神的苦痛、通院に要する時間あるいは

費用の問題、各種治療による日常活動の制限、治療の安全性への不安などをいかに軽減するかが、すべての疾患の治療法に求められている。これは、ケロイド肥厚性瘢痕においても同様であり、比較的限制された疾患であるため、数週間に一度の治療で、有効量の薬物が疼痛を伴わず局所のみ作用するのが、理想的な治療法と思われる。筆者らのイオン導入法による治療方法の開発は、これらの条件を満足していると思われるが、つぎの点について、さらに研究を要すると考えている。

まず、イオン導入法に要する時間の短縮である。このために、吸収促進剤その他の薬物を今後も検討する予定である。オレイン酸を混合したトラニラスト溶液では、かえって薬物送達量は低下していたが、イオン導入法によりまず吸収促進剤を皮膚角質層に送達し、その後目的とする薬物の経皮投与を行うのも一法と考えている。また、ケロイド肥厚性瘢痕は患者によってさまざまな形態を有しており、すべての瘢痕に適合可能な薬液パッドの開発は、ぜひとも必要である。現在までは、Iomed社製の2種類の薬液パッドを利用してきたが、大きさが適合しないため治療しにくいのが現状である。

つぎに、新規の経皮薬物送達の手法を開発しても、使用する治療薬の薬効により、治療効果に限界があると思われる。したがって、ケロイド肥厚性瘢痕の症状改善効果の可能性を有する他の薬物での検討も必要と考えている。

文 献

- 1) Cohen K, Peacock EE: Keloid and hypertrophic scars. Plastic Surgery Vol. 1. General Principles. (ed. Sanders staff), W. B. Sanders Company, USA, 1990, p732-7476
- 2) 藤井 徹: ケロイド. 美容形成外科学. (難波雄哉, 塩谷信幸, 長田光博・編), 南江堂, 東京, 1987, p 759-766.
- 3) 鬼塚卓弥: ケロイド治療. 形成外科手術書. 南江堂, 東京, 1982, p 231-240.
- 4) 富士森良輔: 保存的・放射線治療. 図説臨床形成外科講座第1巻創傷治療, 組織移植. (添田周吾, 塚田貞夫, 大浦武彦・編), メジカルビュー社, 東京, 1987, p 60-63.
- 5) 茂木定之, 谷 祐子, 生田義和: レーザー治療におけるイオントフォレーシス麻酔の経験. 広島医学 47: 1444-1446, 1994.
- 6) Gangarosa LPSr, Osawa A, Ohkido M, Shimomura Y, Hill JM: Iontophoresis for enhancing penetration of dermatologic and antiviral drugs. J. Dermatol. 22: 865-875, 1995.
- 7) Costello CT, Jeske AH: Iontophoresis: applications in transdermal medication delivery. Phys. Ther. 75: 554-563, 1995.
- 8) 茂木定之, 宇田宏一, 生田義和, 村上照夫, 矢田 登: イオン導入法によるケロイド治療の試み—トリムシノロンアセトニドおよびトラニラストを用いて—. DDS 11: 43-47, 1996.
- 9) Shigeki S, Murakami T, Kiyonaka G, Yata N, Ikuta Y: Transdermal iontophoretic delivery of triamcinolone acetonide: a preliminary study in hairless rats. Scand. J. Plast. Reconstr. Surg. Hand Surg. 30: 177-181, 1996.
- 10) Berti JJ, Lipsky JJ: Transcutaneous drug delivery: a practical review. Mayo Clin. Proc. 70: 581-586, 1995.
- 11) Schmid MH, Korting HC: Liposomes: a drug carrier system for topical treatment in dermatology. Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst. 11: 97-118, 1994.
- 12) Touitou E, Junginger HE, Weiner ND, Nagai T, Mezei M: Liposomes as carriers for topical and transdermal delivery. J. Pharm. Sci. 83: 1189-1203, 1994.
- 13) 吉岡牧子, 村上照夫, 東 豊, 矢田 登, 茂木定之・他: マイクロダイアリシスによる経皮吸収の評価(3) トラニラストの吸収改善. 日本薬学会第116年会薬剤学製剤学部会発表演題, 1996.
- 14) Koyama Y, Bando H, Yamashita F, Takakura Y, Sezaki H et al.: Comparative analysis of percutaneous absorption enhancement by d-limonene and oleic acid based on a skin diffusion model. Pharm. Res. 11: 377-383, 1994.
- 15) Lin SY, Duan KJ, Lin TC: Direct or indirect skin lipid-ordering effect of pyrrolidone carboxylate sodium after topical treatment with penetration enhancers. Biomed. Mater. Eng. 5: 9-29, 1995.
- 16) Gupta SK, Kumar S, Bolton S, Behl CR, Mallick AW: Optimization of iontophoretic transdermal delivery of a peptide and a non-peptide drug. J. Control Release 30: 253-261, 1994.