

TED Plaza

抗がん剤で発症した色素沈着を有する皮膚のふく射物性計測



河野 貴裕

芝浦工業大学 特任助教
工学部機械工学科

kono.takahiro.f3@sic.shibaura-it.ac.jp

1. はじめに

人の皮膚内部でのふく射伝播に関する研究は、目的が異なるが、化粧、映像、医療など様々な分野で行われている。この皮膚内部のふく射伝播を特徴付けるのがふく射物性である。様々な物質におけるふく射物性の計測に関する研究は、古くから多く行われてきたが、それらは主に切り出されたサンプルを用いた、反射光及び透過光の測定に基づく方法である。しかしながら、生きた皮膚は、実験のための試料として切り出した皮膚とは物性が異なる。加えて、その物性は個体によっても皮膚が経験してきた環境によっても変化し、あるいは、ばらつきを示す。そのため、このような対象を学術的に研究するには、適切な実験手法を考案し測定装置を開発して、系統的な実験を進めることが必要となる。

近年では、生きた人の皮膚について、切り取らずに直接（非侵襲で）、皮膚のふく射物性を測定する方法の開発が盛んに進められており、皮膚のふく射物性計測の応用も考えられるようになってきた。

筆者らの研究グループでは、多様な皮膚のその場計測を可能とする空間分解計測（RSPM）という計測方法を考案し、この方法を用いたふく射物性計測装置を開発した（Kono and Yamada, 2017）。また、この装置を用いた実験として、これまでにない多数の健康な日本人の皮膚の光物性計測を行い、年齢や性別、体の部位の違いによって皮膚の光物性がどのように異なるかを明らかにした。これにより、今後の様々な応用にとって重要な基礎データ（比較対象）となる結果を得られた。

本稿では、医工学分野への応用の一例として、このふく射物性計測装置および健康な日本人の皮膚のふく射物性の計測データを利用した、抗がん剤による副作用で皮膚に生じた色素沈着の計測についての概要を紹介したい。

2. 抗がん剤の副作用により生じる色素沈着

近年、がん治療において抗がん薬の有用性の進歩は著しい。しかしながら、新規薬剤は有用性がある一方で、新たな副作用をもたらすことも少なくない。その代表的な副作用に、皮膚障害がある。皮膚障害は、生命への直接的な影響は少ないが、外見的な変化による心理的な苦痛により、患者のQOL（Quality of life）を低下させ、抗がん薬による治療の継続を困難にする（佐藤他, 2011）。

皮膚障害には、痤瘡様皮疹や皮膚乾燥、爪囲炎など様々な症状がある。抗がん薬による治療を継続可能にするために、皮膚障害の症状に対して、その予防や治療方法が多く研究されている（佐藤他, 2011, Lynch, et al., 2007, Lacouture, et al., 2010, Jatoi, et al., 2008）。しかしながら、皮膚障害の一つの色素沈着については、症例報告があるものの（大津, 2006, 関他, 1989）、症状の原因追究や治療法の確立がされておらず、抗がん薬使用の中止による症状の回復・軽快が対策法とされている（佐藤他, 2011）。この様な皮膚症状の対応策として、化粧を施すことにより症状を隠蔽しQOL

を向上させる方法がある (土方他, 2013, 坪井他, 2006, 有川他, 2003, Hayashi, et al., 2005). しかし, 抗がん薬の副作用として強く現れた色素沈着は特殊な色を持つため, 化粧による隠蔽が難しいと言われている. 有用性のある抗がん薬による治療を継続するために, この色素沈着について, 原因追究や対応策を講じることは, 今後の抗がん薬による治療の発展にとって重要な課題である.

本研究では, 抗がん薬 (フッカピリミジン系抗がん剤: S-1, カペシタビン, 5FU) を使用した際に, 副作用として皮膚に現れる色素沈着を対象に, ふく射物性の計測を通して, 色素沈着の隠蔽を可能にする化粧品の検討および症状の原因追究を行うことを目的としている.

筆者らは, 開発したふく射物性装置 (Kono and Yamada, 2017)を用いて, 健康的な日本人の皮膚のふく射物性を多数計測し, 日本人の皮膚の標準的なふく射物性の計測を行ってきた (河野他, 2015). 本研究では, 抗がん薬の副作用により生じた色素沈着を有する日本人の皮膚のふく射物性と, 健康的な皮膚のふく射物性を比較することにより, 色素沈着の特徴を明らかにするとともに, ふく射物性の一つである吸収係数を決めるヘモグロビンやメラニンの含まれる量を求めることで色素沈着の要因を検討した.

3. ふく射物性計測

3.1 ふく射物性

人の皮膚では, 外から皮膚に入射したふく射のうち, 一部は皮膚表面で反射されるが, 残りは皮膚内部に浸透する. 内部に浸透したふく射には, 細胞内組織や細胞界面によって散乱され, 再び皮膚の外に出ていくもの, あるいは, 吸収されて熱に変わるものがある. このような皮膚のふく射伝播は, 皮膚を散乱・吸収性をもつ連続媒体と考え, 次のふく射輸送方程式により取り扱われることが多い.

$$\frac{dI(s,\Omega)}{ds} = -(\mu_s + \mu_a)I(s,\Omega) + \frac{\mu_s}{4\pi} \int_{4\pi} p(\Omega' \rightarrow \Omega)I(s,\Omega')d\Omega' \quad (1)$$

ここで, I はふく射の強度, Ω はふく射の進行方向を表す単位ベクトル, s はその方向の距離である. この輸送方程式には, 散乱係数 μ_s , 吸収係数 μ_a , 散乱位相関数 p といったふく射物性が現れる. 皮膚におけるふく射伝播の把握には, これらの値を知ることが不可欠である.

3.2 計測原理

図1に, 本計測で用いるふく射物性の推定方法の概要を示す. この推定法では, 皮膚上で照射部と非照射部が縞状に繰り返されるように, 光を皮膚に照射し, その反射光の空間分布を計測する. 皮膚のような散乱・吸収媒体では, 皮膚内部に浸透した光が, 散乱を繰り返しながら伝播し, 入射光の照射部だけでなく, 非照射部からも反射光として計測される. この時, 皮膚の散乱係数が小さければ, 光は広がりやすく, 非照射部から強い反射光が計測される. また, 吸収係数が大きければ, 内部で吸収されるふく射エネルギーが小さくなり, 照射部, 非照射部ともに強い光が計測される. このことは, 反射光の空間分布に, 皮膚内部のふく射物性の情報が反映されていることを意味している. この反射光強度の空間分布のデータをもとに, 逆解析を通じて, 皮膚のふく射物性を推定する.

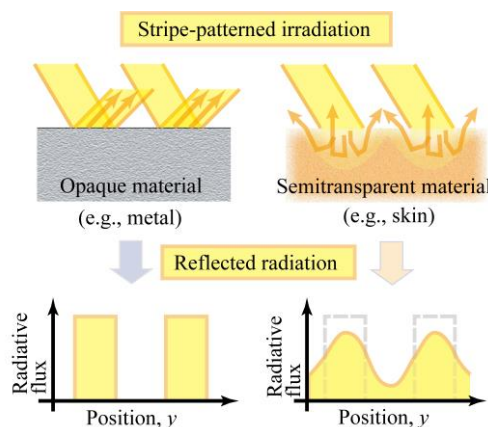


Fig. 1 Reflection by surfaces exposed by stripe-like irradiation

3・3 計測装置

本計測に用いる計測装置の概略を、図 2 に示す。光源により照らされたスリット列が、対象物に拡大投影され、縞状の光が皮膚に照射され、その反射光の空間分布を CCD カメラを用いて計測する。また、回折格子を用いることで、ふく射物性の波長分布を同時に計測可能にしている。次に、図 3 に本研究で使用した計測装置を示す。本装置では可視光域（450-700 nm）のふく射物性が計測可能である。

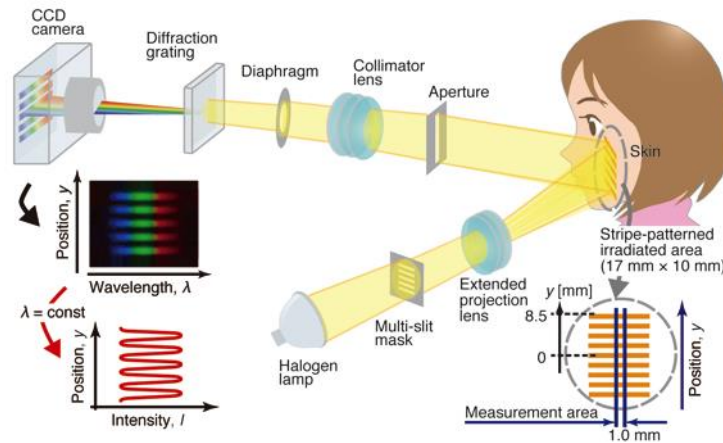


Fig. 2 Schematic of the measurement instrument

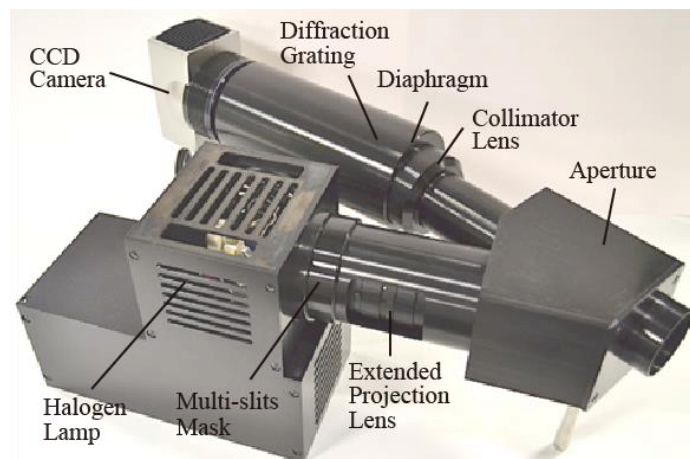


Fig. 3 Measurement Instrument for visible wavelength

4. 結果と考察

4・1 計測結果

本研究では、抗がん薬の副作用で色素沈着が現れた患者の皮膚のふく射物性の計測を行った。計測は、フッ化ピリミジン系抗がん剤（S1、カペシタビン、5FU）を投与開始から 1 か月以上経過しており、皮膚色素過剰が認められると判断される CTCAE ver.4.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0) による評価で Grade 2（体表面積の 10% より大きい面積を占める範囲で色素沈着は生じている；社会心理学的な影響を伴う）に該当する患者を対象とした。計測人数を表 1 に、頬部のふく射物性を計測した結果を図 4, 5 に示す。図 4 (a) および図 5 (a) における健康的な皮膚のふく射物性 (Normal skin; ●) は、芝浦工業大学の学生および教職員、社会福祉法人親愛の園での計測結果 ($N=198$) である (河野他, 2015)。また、図 4 (b) および図 5 (b) に、色素沈着を有する皮膚のふく射物性を健康的な皮膚のふく射物性で除した増減比を示す。

まず、図 4 の結果から、吸収係数が色素沈着によって約 1.5-2.5 倍に増加していたことが示され

た. また, 波長 $\lambda=500, 650 \text{ nm}$ の二つの波長領域において, 吸収係数の増加のピークが見られる. この二つの吸収係数の増加ピークが, 健康的な人の皮膚と異なる色に見せている原因の一つだと考えられる. この吸収係数の変化の要因については, 3.2 項で検討を行う.

次に, 図 5 の結果から, 散乱係数が色素沈着によって約 0.7 倍に減少していたことが示された. 人の皮膚は複雑な層構造をしており, 浅い層 (表皮層) より深い層 (真皮層) のほうが散乱係数が低いことが報告されている (Salomatina, et al., 2006). 健康な人の皮膚には, 表皮の最下層にある基底細胞から新たな細胞が生まれ, 約 28 日かけて垢となって剥がれ落ちるというサイクル (ターンオーバー) がある. しかし, 抗がん剤を用いた治療を行なった場合, この皮膚の正常なターンオーバーが妨げられることが報告されている (齋藤他, 2012). 新たな細胞が生まれにくくなる一方で, 垢となって剥がれ落ちる期間は変わらないため, 結果として, 抗がん剤治療で表皮層の厚みが薄くなる. これにより, 真皮層がより強く散乱係数の計測に影響を与えるようになったため, 抗がん剤により色素沈着が現れた患者の皮膚の散乱係数が, 健康的な皮膚よりも低くなったと考えられる. ただし, 本研究でのふく射物性の計測は皮膚を, 深さで変わらない一つの物性値を持つ物質と仮定して逆解析を行なっている. 現在, 筆者らの研究グループでは, 計測対象物が深さあるいは平面的にふく射物性の分布を持っている際に, その分布を計測する手法の研究を進めており, 試作した計測装置での計測方法の検証を既に行っている (Kono and Yamada, 2014). この新たな計測方法を利用して, 皮膚のふく射物性を計測できるようになれば, さらに詳細な分析が行えるようになる.

Table 1 Number of subjects ($N = 34$)

Age	Male	Female
59 and under	5	5
60–69	5	8
70 and over	5	6

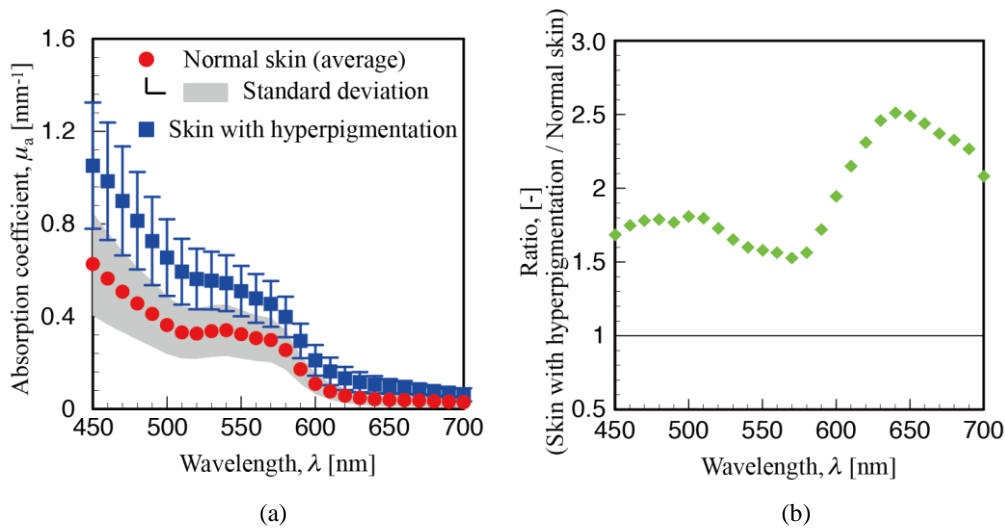


Fig. 4 Measurement results; (a) absorption coefficients of normal skin and skin with hyperpigmentation and (b) the ratio of skin with hyperpigmentation to normal skin

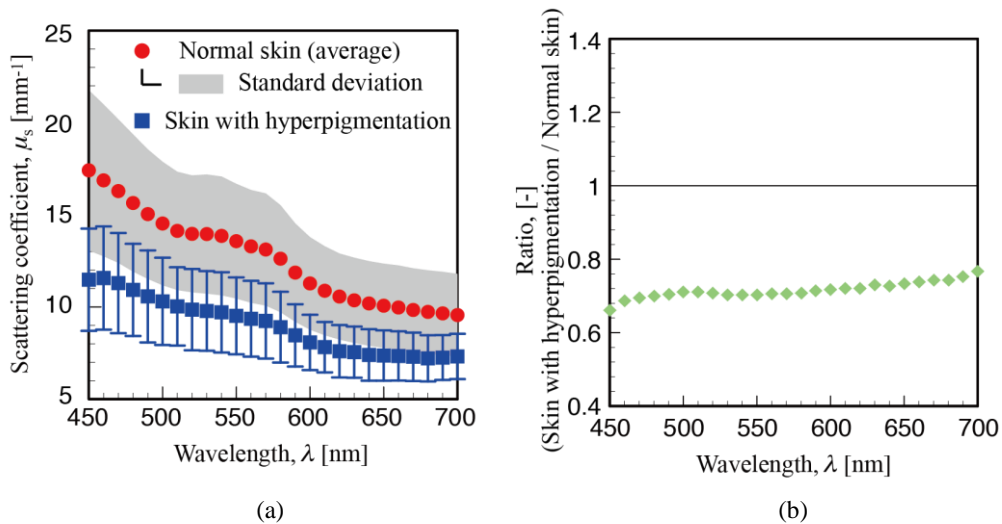


Fig. 5 Measurement results; (a) scattering coefficients of normal skin and skin with hyperpigmentation and (b) the ratio of skin with hyperpigmentation to normal skin

4・2 吸収係数の要素分析

可視光域において、人の皮膚の吸収係数は、主にメラニン（ユーメラニン・フェオメラニン）とヘモグロビン（酸化ヘモグロビン・還元ヘモグロビン）によって決められる (Jacques, 2013). そこで、メラニンおよびヘモグロビンの吸収係数のデータ ϵ (図 6) を基に、最小二乗法を用いて、各要素の含まれる量 M (moles / liter) を、色素沈着を有する皮膚の吸収係数および健康的な皮膚の吸収係数についてそれぞれ計算した (式 2).

$$\mu_{a,skin} = M_{eumelanin} \times \epsilon_{eumelanin} + M_{pheomelanin} \times \epsilon_{pheomelanin} + M_{Hb} \times \epsilon_{Hb} + M_{HbO_2} \times \epsilon_{HbO_2} \quad (2)$$

ここで、この計算結果を表 2 に、各要素の吸収係数とそれらを足し合わせた際に得られる吸収係数 (Fitting curve) を図 7 に示す。

まず、図 7 の結果から、各要素の吸収係数を足し合わせることで、(a) 健康な皮膚と (b) 色素沈着を有する皮膚ともに計測した皮膚のふく射物性を再現および各要素の量が推定可能であることが示された。また、表 2 の結果から、色素沈着による変化は、フェオメラニン量が約 2 倍に増加していることが特徴として挙げられる。このことから、フェオメラニン量の増加が、抗がん剤による色素沈着の特殊な皮膚色をもたらしていると考えられる。

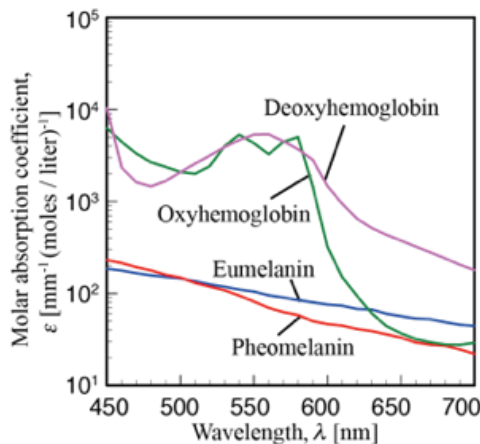


Fig. 6 Absorption coefficients of eumelanin, pheomelanin, oxyhemoglobin (HbO_2) and deoxyhemoglobin (Hb) (Jacques, 2013)

Table 2 Fitted molar concentrations of major absorption components in human skin to reproduce measured absorption coefficients of normal skin and skin with hyperpigmentation

	M (moles / liter)			
	Eumelanin	Pheomelanin	Oxyhemoglobin	Deoxyhemoglobin
Normal skin	4.39×10^{-4}	1.57×10^{-3}	3.18×10^{-5}	2.88×10^{-6}
Skin with hyperpigmentation	4.80×10^{-4}	3.31×10^{-3}	2.94×10^{-5}	1.82×10^{-6}

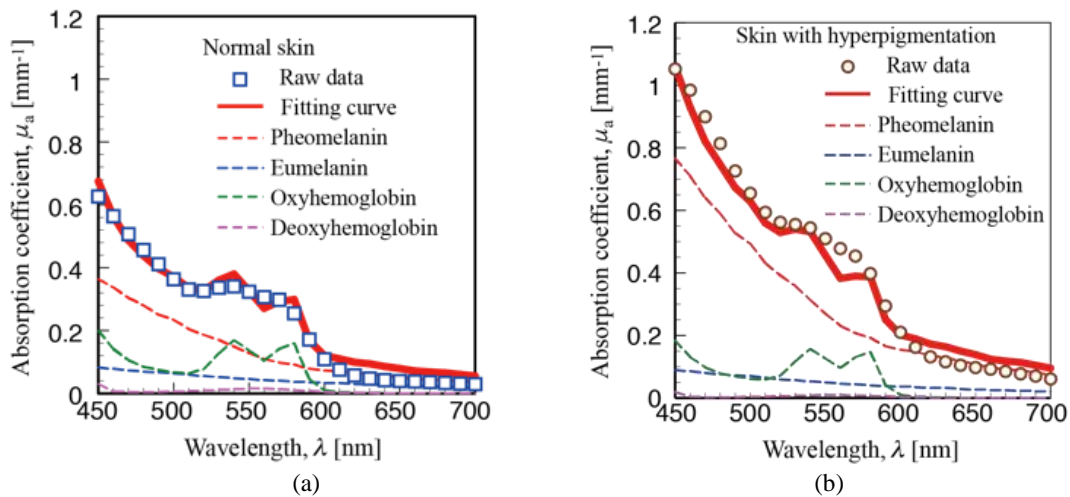


Fig. 7 Fitting curve, which is sum of the absorption coefficients of pheomelanin, oxyhemoglobin and deoxyhemoglobin, calculated by fitted molar concentrations of major absorption components in human skin to reproduce the measured absorption coefficients (raw data) of (a) normal skin and (b) skin with hyper pigmentation

5. おわりに

本稿では、ふく射物性の計測を医工学分野で応用した一例として、抗がん剤の副作用により生じた特殊な色を示す色素沈着の計測及び、その結果からこの症状の原因追求を行った研究を紹介した。このように、近年技術が進歩しているふく射物性計測を用いることで、これまで明らかにできていなかった、皮膚内部の現象を分析することが可能となる。特に、皮膚を切り取らずに計測可能になったことで、患者の負担が減り、多様な症状を有する皮膚の計測・評価、原因追求に繋がることを期待されている。

筆者らの研究グループでは、ここで挙げた研究を始めとして、アトピー性皮膚炎を有する皮膚のふく射物性計測を通じた紫外線療法のメカニズムの解明など、医工学分野での応用を広げていくことを今後の展開として考えている。

文献

有川順子, 羽柴早由里, 大城喜美子, 川島眞, メイクアップがアトピー性皮膚炎女性患者の QOL に与える影響について, 臨床皮膚科, Vol.57, No.3 (2003), pp.224-230.

Hayashi, N., Imori, M., Yanagisawa, M., Seto, Y., Nagata, O. and Kawashima, M., Make-up improves the quality of life of acne patients without aggravating acne eruptions during treatments, European Journal of Dermatology, Vol.15, No.4 (2005), pp.284-287.

土方僚子, 鈴木裕美子, 竹内裕美, 松本梓, 田崎美弥子, 大沢かおり, 岡田直美, 化学療法の美容上の副作用に対する美容ケアによる乳がん患者の QOL 改善効果, 日本化粧品学会誌, Vol.37, No.3 (2013), pp.171-176.

Jacques, S. L., Optical properties of biological tissues: A review, Physics in Medicine and Biology, Vol.58, No.11 (2013), R37-R61.

Jatoi, A., Rowland, K., Sloan, J. A., Gross, H. M., Fishkin, P. A., Kahanic, S. P., Novotny, P. J., Schaefer, P. L., Johnson, D. B., Tschetter, L. K. and Loprinzi, C. L., Tetracycline to prevent epidermal growth factor

receptor inhibitor-induced skin rashes: results of a placebo-controlled trial from the North Central Cancer Treatment Group (N03CB). *Cancer*, Vol.113, No.4 (2008), pp.847–853.

Kono, T. and Yamada, J., Measurement of radiative properties of scattering and absorbing layered media, *Proceedings of the 15th International Heat Transfer Conference (IHTC-15)* (2014), Paper No. 9126-1-10.

河野貴裕, 藤間勝子, 野澤桂子, 山田純, 日本人における皮膚の散乱係数および吸収係数, 第36回日本熱物性シンポジウム講演論文集 (2015), Paper No.A223, pp.183–185

Kono, T. and Yamada, J., Development of measurement instrument for optical properties of human skin, *Journal of The Japan Society of Thermophysical Properties*, Vol.31, No.2 (2017), pp.72–80.

Lacouture, M. E., Mitchell, E. P., Piperdi, B., Pillai, M. V., Shearer, H., Iannotti, N., Xu, F. and Yassine, M., Skin toxicity evaluation protocol with panitumumab (STEPP), a phase II, open-label, randomized trial evaluating the impact of a pre-emptive skin treatment regimen on skin toxicities and quality of life in patients with metastatic colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*, Vol.28, No.8 (2010), pp.1351–1357.

Lynch, T. J., Kim, E. S., Eaby, B., Grarey, J., West, D. P. and Lacouture, M. E., Epidermal growth factor receptor inhibitor-associated cutaneous toxicities: an evolving paradigm in clinical management, *The Oncologist*, Vol.12, No.5 (2007), pp.610–621.

大津敦, S-1 市販後使用成績調査, *癌と化学療法*, Vol.33, suppl-1 (2006), pp.52–56.

齋藤繭美, 高橋真由美, 青木のりこ, 中川原真奈美, 熊谷美由紀, 佐久間由香, 抗がん剤を内服している患者へ外来手帳を使用したスキンケアの効果, *仙台医療センター医学雑誌*, Vol.2, No.1 (2012), pp.53–56.

Salomatina, E. V., Jiang, B., Novak, J. and Yaroslavsky, A. N., Optical properties of normal and cancerous human skin in the visible and near-infrared spectral range, *Journal of Biomedical Optics*, Vol.11, No.6 (2006), 064026.

佐藤温, 濱田和幸, 今高博美, 皮膚障害, *癌と化学療法*, Vol.38, No.11 (2011), pp.1767–1772.

関太輔, 檜垣修一, 諸橋正昭, テガフルによる薬疹, *臨床皮膚科*, Vol.43, No.5 (1989), pp.433–438.

坪井良治, 伊藤正俊, 伊藤裕喜, 田崎美弥子, 大城喜美子, 青木和香恵, 八木克彦, 小川克基, 伊藤明, 提橋義則, 白斑患者に対するメーキャップ化粧品の有用性の検討-色素脱失を主訴とする患者の QOL 向上をめざして-, Vol.5, No.1 (2006), pp.72–80.