診る・わかる・治す
皮膚科臨床アセット

A s s e t

11

シミと白斑 最新診療ガイド

総 編 集◉古江増隆
専門編集◉市橋正光

中山書店

序

単細胞であれ多細胞であれ，生命体は常に環境に応答しながら，それぞれ自己を主張しホメオスターシスを維持している．健康な皮膚は美しい．皮膚科学の黎明期には先人の皮膚科医師は，皮膚に見られる変化，つまり皮疹を極めて詳細に時には美しく記述し，次いで疾患の病理組織上の特色を詳細にとらえ，診断と治療効果の判定に応用してきた．

見た目で評価できる皮膚色は人種による違いがはっきりしているだけでなく，色調の変化はどの人種においても簡単に疾患として認識される．アジア人種である日本人は，色素細胞の機能変化・異常によるメラニン色素の増減で生じる皮膚色素異常症に敏感であり，太田母斑に代表されるごとく，日本の皮膚科医は多くのメラニン色素の異常による疾患を同定し，世界に発信してきた．

一方，すでに約 20 年前から，遺伝子解析により細胞の機能と形態の多様性が論じられ，遺伝子と疾患との関連が明らかになってきている．表皮細胞全体のわずか数パーセントしか占めない色素細胞は，周辺角化細胞や真皮の線維芽細胞と浸潤細胞からのサイトカインの影響により，その特異なメラニン色素の合成において大きな影響を受けている．

本書では，メラニン色素による皮膚色が周辺皮膚より濃くなる“シミ”と，逆に皮膚色が薄くなる“白斑”の 2 群の疾患を取りあげ，現在の我が国のエキスパートとして活躍されている先生方に，それぞれの疾患の発症機序，診断と治療，さらには今後の展望について最新情報をまとめていただいた．疾患概念が発症機序の理解の深まりにつれ変わっていくことも，わかることと思う．現在熱い注目を浴びている皮膚を構成する幹細胞についても，新しい情報を掲載した．さらに，現時点ではまだ十分な科学的エビデンスに乏しい事項に関しても，将来に期待しながら，現時点での情報をまとめた．

本書は日常診療の参考書として役立てていただくと同時に，未知な点が多く残されている疾患に対して，読者の先生方に新しい考え方をご提案いただく情報源になれば，幸いである．

最後に，編纂にあたり多くのご助言をいただいた日本医科大学皮膚科の船坂陽子先生と，ご多忙ななか，ご執筆いただいた先生方に深謝申し上げる．

2012 年 8 月

専門編集　市橋正光
再生未来クリニック神戸

Contents ● 目次

I シミ

●総論

1. シミの定義と頻度・性差・好発年齢　渡辺晋一　2
2. シミ疾患の病態と診断　渡辺晋一　6
3. シミの鑑別診断　渡辺晋一　11
4. メラニン生成機序：最新の理解　古村南夫　14
5. ユーメラニンの生理的役割　山口裕史　23
6. フェオメラニンの役割はどこまで明らかになっているか　山口裕史　27
7. シミの治療に欠かせない基礎知識　古村南夫　30
8. シミの予防と治療（1）　保健医療　古村南夫　42
9. シミの予防と治療（2）　美白剤はどこまで有用か　関東裕美　50
10. シミの予防と治療（3）　サプリメントはどこまで有用か　市橋正光　55
11. わたしの勧めるシミ対策（1）　皮膚科の立場から　米井　希，山本有紀　61
12. わたしの勧めるシミ対策（2）　形成外科の立場から　久野慎一郎，吉村浩太郎　64

●各論

13. 老人性色素斑の病態・診断・鑑別診断　山本有紀　69
14. 肝斑の病態・診断・鑑別診断　船坂陽子　76
15. 雀卵斑の病態・診断・鑑別診断　吉澤順子，鈴木民夫　81
16. 太田母斑の病態・診断　溝口昌子，村上富美子　84
17. 対称性真皮メラノサイトーシスの診断・鑑別診断・発症機序　溝口昌子，村上富美子　87
18. 炎症後色素沈着の発症機序と診断　占部和敬　93
19. 薬剤性色素沈着症の発症機序と診断　占部和敬　99
20. フリクションメラノーシスの発症機序と診断　古村南夫　106
21. 代謝異常による色素異常症　関東裕美　111
22. von Recklinghausen 病　中山樹一郎　118
23. Peutz-Jeghers 症候群　古村南夫　123
24. 遺伝性対側性色素異常症の発症機序と診断　吉澤順子，鈴木民夫　129
25. LEOPARD 症候群の病態・診断・鑑別診断　大磯直毅　132

26. Cole-Engman 症候群　大磯直毅　137
27. 色素性乾皮症の病態・診断・鑑別診断　錦織千佳子　141

●シミに関する最新研究からのインサイト

28. 紫外線によるメラニン合成：UVB と UVA の作用機序　船坂陽子　148
29. 美白剤の最近の動向　本川智紀　152
30. 抗酸化剤の美白効果　正木　仁　158
31. 新しいシミ治療を展望する：形成外科の立場から　山下理絵　162

Ⅱ 白斑

●総論

32. 白斑の定義と頻度　片山一朗　172
33. 白斑の病態と診断　片山一朗　176
34. 白斑の鑑別診断　塚本克彦　181
35. 加齢と白斑　大磯直毅　191
36. 自己免疫疾患と白斑　深井和吉　197

Column：銅代謝疾患における色素沈着の相反現象：Menkes 病と Wilson 病　花田勝美　200

37. 白斑と遺伝性疾患　吉澤順子，鈴木民夫　201
38. 白斑の治療方針とその決定法（指針）　塚本克彦　206
39. 白斑の治療（1） 外用薬　塚本克彦　211
40. 白斑の治療（2） 免疫抑制薬　塚本克彦　214
41. 白斑の治療（3） 自己細胞の利用　堀川達弥　216
42. 小児白斑の治療　大磯直毅　220
43. 尋常性白斑の光線療法　森田明理，加藤裕史　227
44. 白斑のレーザー治療　芝田孝一　233
45. 尋常性白斑に対する LLLT　大城貴史，大城俊夫　238
46. 白斑治療におけるメイクアップの意義と方法　鈴木裕美子　241

●各論

47. 尋常性白斑の病態・診断・鑑別診断　堀川達弥　244

48. 薬剤・化学物質による白斑の病態・診断・鑑別診断　堀川達弥　250
49. Sutton 白斑の病態・診断・鑑別診断　永井　宏　254
50. メラノーマに伴う白斑の病態・診断・鑑別診断　永井　宏　259

●白斑に関する最新研究からのインサイト

51. 幹細胞と白斑　上野真紀子，西村栄美　262
52. 抗酸化療法は白斑治療に有用か　市橋正光　269
53. 活性型ビタミン D_3 と紫外線照射併用療法の白斑への治療応用　片山一朗　274

付録

シミ・白斑のメーキャップ　資生堂 ライフクオリティー ビューティセンター　280

Reference　289
Index　311

●総論

9 シミの予防と治療（2）
――美白剤はどこまで有用か――

はじめに

●シミ対策としてメラニン産生阻害の研究が進み，種々の美白剤が開発され臨床応用されている（1）．メラノサイトに対するメラニン産生阻害効果のみならず，近年はその輸送阻害により美白効果を期待する研究も進んでいる．

●多くの美白剤で種々のシミ治療がなされているが（吉村，1999[1]；芋川，1999[2]；片桐，2005[3]；船坂，2010[4]），有用性を客観的に評価する方法は今のところ十分ではない．

●医療現場で美白剤を使うとき，美白剤がどこまで有効かは医師の技量に委ねられる．外用治療を成功させるには，的確な臨床診断のもと症例により外用剤効果の限界を見極め，適切な美白剤を選んで治療を開始することが肝要である．

美白剤併用療法の有用性

●作用機序の異なる美白剤を組み合わせて使用することにより，単独使用よりも美白効果をさらに高めることが期待できる．われわれは老人性色素斑や肝斑に対する美白治療として，ハイドロキノン＋レチノイン酸（ト

1 作用機序による美白剤の分類

チロシナーゼ活性阻害	ハイドロキノン，アルブチン，コウジ酸，ルシノール®，甘草エキス，エラグ酸，ビタミンC・E，グルタチオン，システイン
チロシナーゼ分解促進	リノール酸
チロシナーゼ成熟抑制	マグノリグナン®
表皮ターンオーバー促進	レチノイン酸
エンドセリン情報伝達阻害	カミツレエキス，ボロノフェニルアラニン
メラニン合成抑制	ノナペプチド-1，アミノエチルホスフィン酸
メラノソーム輸送阻害	サンペンズエキス
メラノソーム成熟抑制？	トラネキサム酸

2 急激に増大した老人性色素斑に対する美白剤併用療法

2005/9/6（初診時）　2006/1/17（トレチノインで刺激反応）　2007/6/13（併用療法の工夫）

57 歳，女性．トレチノイン＋ハイドロキノン＋ビタミン C ローション．

3 アトピー性皮膚炎に対する美白剤併用療法

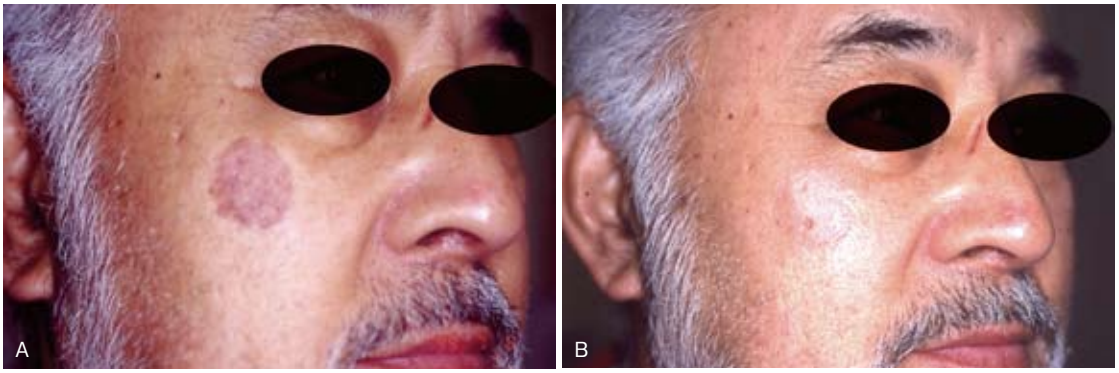
開始時　1 か月後

42 歳，女性．個人輸入した美白剤（トレチノイン＋メトキシフェノール）を使用．

レチノイン）＋ビタミン C ローション併用で治療効果をあげている（2）．

- アトピー性皮膚炎患者でも外用療法と化粧指導をして皮膚炎のコントロールをしつつ，美白治療として，個人輸入した美白剤（トレチノイン＋メトキシフェノール）を使用したが安全に使え，しかも効果を確認できた（3）．
- 美白化粧品と称する製品でも，たとえばコウジ酸とビタミン C 誘導体，コウジ酸とサンペンズエキス，ルシノール® とクジンエキス，アミノエ

1 日光角化症



A：レーザー治療前，B：レーザー治療後6か月．

ある．

- 臨床的には，紅色～褐色の角化性萎縮性紅斑から光沢がある角化性小結節として認められることが多く，単発性のこともあるがしばしば多発する．老人性色素斑と類似していることも多く，シミ診断時には注意深い診察が必要である．
- 筆者の統計では，シミのレーザー治療を希望する患者の約2.5％が日光角化症であった（山下，2005[3]）．
- 老人性色素斑に類似したものとの鑑別を臨床所見だけでつけるのは難しいため，必ず病理組織検査を行う*3．
- 手術による切除を原則としているが，高齢化に伴い多発例が増え，また若年発症例で腫瘍が大きい場合は大きな傷跡を残す可能性があるなど，切除のみでは対応しにくくなってきた．このような場合には患者と十分話し合い，表皮性病変であるためレーザー治療を選択することもある（1）．

*3 病理組織学的には6型に分類される．

炎症後色素沈着（PIH）（→ Box 2）

- 1998年1月に行われた日本美容外科学会で，「レーザー治療後の炎症性色素沈着に対するスキンケア」というパネルセッションがあった．これがおそらく日本で初めてPIHの論議が行われたときだと記憶している．
- シミに対する外用剤は治療のベースになる．アメリカでは一時ハイドロキノンの使用が禁止され，本邦でもコウジ酸の発癌性が報告されたが，その後のエビデンス報告もなく，現在も使用されている．
- しかし，ハイドロキノンの使用により接触皮膚炎やアレルギーを起こす患者もいるため，これに代わる製剤が期待されている*4．

*4 いくつかの製剤を試してみたが，効果はハイドロキノンに劣る．

2 肝斑

A：治療前，B：治療後 3 か月（内服・外用治療）.

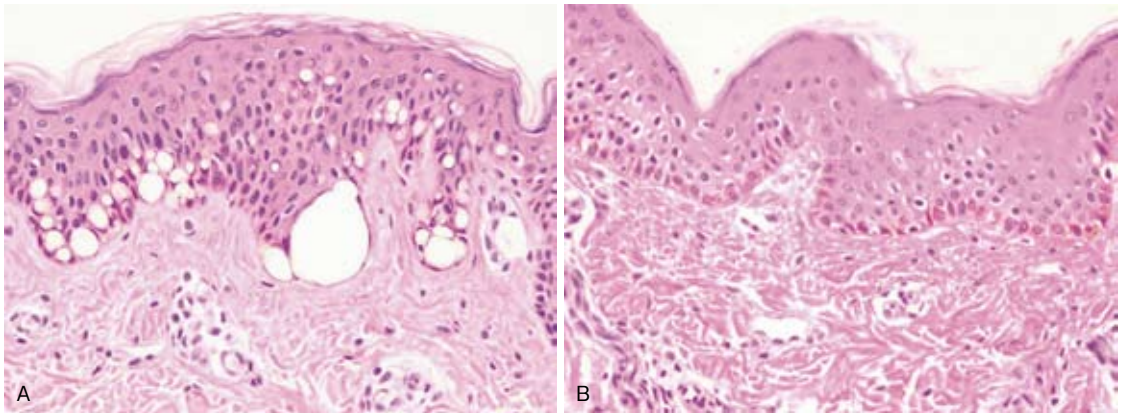
Box 2

筆者はシミのレーザー治療を 1995 年から行っているが，はじめは PIH という副作用の知識をもっていなかった．論文を読んだか，講演を聞いたか，その症状をいつ自分で理解したかは，記憶にはない．当時の治療プロトコルを見ると，1996 年にはハイドロキノンを処方している．今では市販品があり多くの施設で使用されているが，いろいろな基剤を混ぜて，試行錯誤しながらオリジナル処方を作成した苦労を思い出す（山下，1998[5]）.

肝斑にもレーザーが適応になる

- 肝斑は，基底層のメラノサイトの数は正常であるが，メラノサイトの増大およびメラニン顆粒の増加が基底層およびその上層にみられる.
- 肝斑の治療は，内服薬（ビタミン C・E，トラネキサム酸），外用薬（ビタミン C, トラネキサム酸, ハイドロキノン），そして紫外線予防である（2）.
- 1994 年の Taylor らの報告以降，肝斑に対するレーザー治療は禁忌であるといわれ（Taylor ら，1994[6]），筆者もそれに則り治療を行ってきた．肝斑にレーザー照射を行うと，治療前より色素が増強したり，PIH が長期に残存したり，高頻度に再発し，改善がみられないからである.
- しかしこれは，老人性色素斑や太田母斑などの治療と同様な機器設定で，メラニンに吸収される波長で高出力を用いていたからである．表皮を剝離させ，メラニンを破壊する方法では，肝斑の炎症を悪化および遅延させていたと考えられる.
- 高出力のレーザー照射を行った病理組織はメラニンが空胞化現象を起こ

3 レーザー照射後病理組織像



A：高出力レーザー照射後．空胞形成あり．
B：低出力レーザー照射後．空胞形成なし．

4 肝斑

A：治療前，B：4 回治療後 6 か月（レーザートーニング）．

す．この空胞化が起こらないような低出力レーザーを繰り返すことにより，PIH を引き起こすことなく肝斑のメラニンを減少させることができる（3）．

- 筆者は，1,064 nm の Q スイッチ YAG レーザー（MedLite C6，HOYA 社）を低出力で照射する方法（レーザートーニング）を考案し，肝斑に対するレーザー治療の新プロトコルを作成した．この方法により，内服・外用を行っても残存する難治性肝斑などの治療も可能になってきた（4）．過度な照射による色素脱失や，一過性の皮膚炎を起こすことがあるが，PIH を起こすことはほとんどない．

皮膚科臨床アセット11

シミと白斑 最新診療ガイド

2012年10月10日　初版第1刷発行Ⓒ〔検印省略〕

総 編 集……古江増隆
専門編集……市橋正光
発 行 者……平田　直
発 行 所……株式会社 中山書店
〒113-8666　東京都文京区白山 1-25-14
TEL 03-3813-1100（代表） 振替 00130-5-196565
http://www.nakayamashoten.co.jp/
本文デザイン・装丁……花本浩一（麒麟三隻館）
印刷・製本……三松堂株式会社

ISBN978-4-521-73348-7
Published by Nakayama Shoten Co., Ltd.　Printed in Japan
落丁・乱丁の場合はお取り替え致します

• 本書の複製権・上映権・譲渡権・公衆送信権（送信可能化権を含む）は株式会社中山書店が保有します.

• JCOPY ＜（社）出版者著作権管理機構 委託出版物＞
本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています. 複写される場合は, そのつど事前に,（社）出版者著作権管理機構（電話 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979, e-mail: info@jcopy.or.jp）の許諾を得てください.

• 本書をスキャン・デジタルデータ化するなどの複製を無許諾で行う行為は, 著作権法上での限られた例外（「私的使用のための複製」など）を除き著作権法違反となります. なお, 大学・病院・企業などにおいて, 内部的に業務上使用する目的で上記の行為を行うことは, 私的使用には該当せず違法です. また私的使用のためであっても, 代行業者等の第三者に依頼して使用する本人以外の者が上記の行為を行うことは違法です.