

ラジオNIKKEI ■放送 毎週木曜日 21:00~21:15

マルホ皮膚科セミナー

2015年1月15日放送

「第113回日本皮膚科学会総会⑨ 教育講演 35-1

顔面のシミの病態と鑑別診断」

日本医科大学 皮膚科
准教授 船坂 陽子

はじめに

一般にシミと呼称される疾患で、高い頻度で見られるのが日光性黒子です。老化に加え慢性の日光曝露が発症要因です。一方、急な紫外線曝露の影響が大きい色素斑として雀卵斑があげられます。両頬を中心として生じ、緩解増悪を繰り返す難治性の色素斑が肝斑で、Q-スイッチレーザーを照射すると強い炎症後色素沈着をきたすため、この治療は禁忌とされています。肝斑と似た部位に生じるものの、Q-スイッチレーザー照射が治療に必要な色素斑が、両側性太田母斑様色素斑です。

日光性黒子

1.臨床

中年以降の顔面、手背、前腕など日光曝露部に多発します。加齢と共に高い頻度で見られるため、老化の一種と考えられていますが、スキンタイプによっては20歳台からでもみられ始めます。慢性の紫外線曝露がその病因として重要です。自然消退することはありません。表皮細胞の増殖がより目立ち、もりあがった皮疹を呈した場合、脂漏性角化症と診断されます。日光性黒子から脂漏性角化症への移行もみられます。

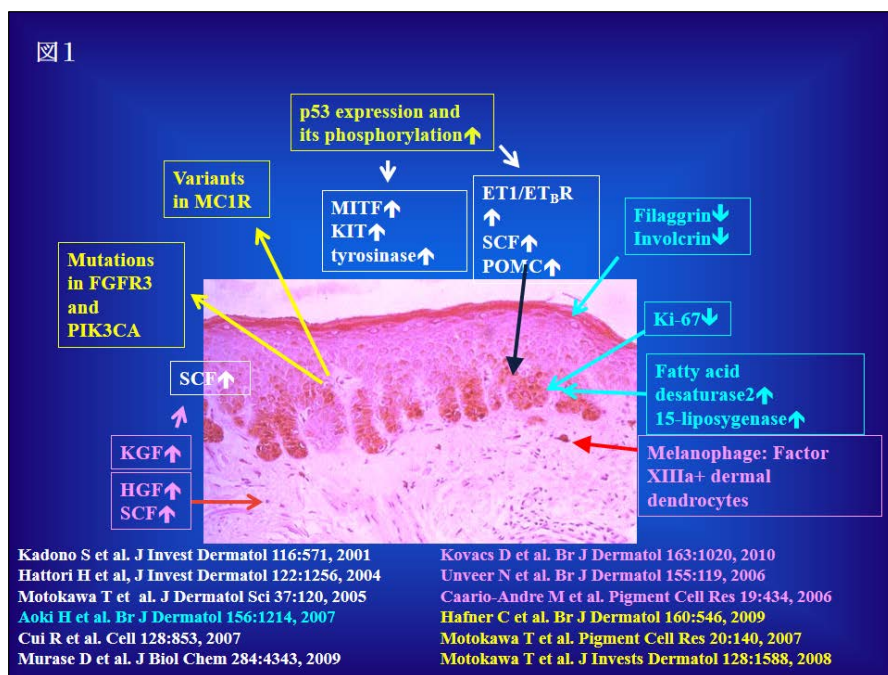
2.発症機序および組織所見

老化と慢性の紫外線曝露により細胞への損傷が蓄積する結果、表皮ケラチノサイトに異常をきたし、異常ケラチノサイトからのメラノサイトへのパラクリン刺激により、メラノサイトが活性化します。パラクリンで作用する因子として、endothelin 1(ET 1)および stem

cell factor (SCF)が同定されています。組織学的に表皮突起の延長とメラノサイトの数の増加がみられ、ケラチノサイトとメラノサイトの増殖異常を伴います。過剰のメラニンの沈着がみられます。

近年、各種シミの病態を捉えて、その異常を是正することによりシミ病変の進行をとめ、かつシミ病変の色調を薄くする美白剤を開発することが目指されています。特に日光性黒子を対象として世界中で研究が進められています(図1)。ケラチノサイトの異常としてはET1, SCFの発現増強に加え、proopiomelanocortin (POMC)の発現増強が明らかにされています。

またケラチノサイトにおける脂質代謝異常ならびにケラチノサイトの増殖分化の異常が生じていることが示され、紫外線曝露を繰り返すことにより慢性の炎症をきたすことがこのような異常を引き起こす一つの病因であると考えられています。また、P53の発現増強およびそのリン酸化状態が紫外線曝露により増強し、メラノサイトにおいてはMITF(microphthalmia



associated transcription factor)やc-KITおよびチロシナーゼの発現増強が生じて、メラニン生成が亢進することが示されています。紫外線曝露によりDNA損傷が生じますが、fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3, 線維芽細胞受容体3)およびphosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)の遺伝子変異が日光性黒子病変皮膚において検出されています。

日光性黒子の色素病変が多いヒトではmelanocortin receptor subtype 1 (MC1R, MSH受容体1)に変異があることが報告されています。MC1Rに変異があると黒いメラニンのユーメラニン生成のシグナルが阻害されるため、赤黄色いメラニンのフェオメラニンの割合が増え、紫外線による紅斑反応のサンバーン反応をきたしやすく、黒色腫の発症の多いことが赤毛の白人で見いだされています。MC1Rの遺伝子変異は、変異の場所によりユーメラニン生成の阻害度が異なりますが、雀卵斑や日光性黒子を有するヒトにおいてみつかっています。

日光性黒子の病因としてケラチノサイトの異常、メラノサイトの異常に加え、真皮線維芽細胞の関与も明らかにされています。すなわち線維芽細胞においてHGF(hepatocyte

growth factor)や KGF(keratinocyte growth factor)そして SCF の発現増強が示され、さらに KGF はケラチノサイトにおける SCF の発現を増強させることが明らかにされています。

以上まとめますと、日光性黒子の発症には、1) 紫外線により表皮ケラチノサイト、メラノサイト、真皮線維芽細胞に異常が生じ、ケラチノサイトの増殖シグナルおよびメラノサイトの増殖とメラニン生成刺激シグナルが増強していること、2) 紫外線曝露が一つの原因となり遺伝子変異も生じていること、3) 慢性の炎症も関与していること、が明らかにされています。

雀卵斑 (図2)

雀卵斑は若年者においてみられます。日光性黒子と異なり、スキンタイプが病因として重要とされています。赤毛の白人においても雀卵斑か日光性黒子かとの鑑別においては論争がありました。すなわち MC1R の遺伝子変異は両者共にみられるからです。若年で発症し、顔面正中部に小斑型の色素斑として認識され、夏に増悪する特徴を有するものを雀卵斑と考える傾向にあります。私

どもの経験では日光性黒子は一度治療すると 1 年以内に再燃することは少ないのですが、雀卵斑は初夏にまた色素斑が再燃してくる傾向にあります。

遺伝性対側性色素異常症や色素性乾皮症の患児において雀卵斑様の色素斑がみられます。このような基礎疾患がなく雀卵斑を有する者が多発した家系における遺伝子解析で、中国のグループは染色体 4q32-q34 に責任遺伝子があると報告しています。雀卵斑は、紫外線によりメラノサイトのメラニン生成が亢進するような何らかの遺伝的素因を有している者に発生する顔面の多発の小色素斑であると考えるとよいのかもしれませんが、すなわち、従来赤毛の白人で多いと言われていたのは、MC1R の遺伝子異常に基づくものですが、その他の遺伝子異常で赤毛の白人でなくとも同様の顔面の色素斑を形成する場合もあるというわけです。

図2



- ・日光性黒子は慢性のUV暴露と相関する
- ・雀卵斑はhost factor (色白, スキンタイプあるいは毛の色)と相関し、若年発症
- Bastiaens M et al. Pigment Cell Res 17:225, 2004

- ・雀卵斑患者の60%はMC1Rの変異を有する。
- ・但し、日光性黒子においても変異が認められる。
- Bastiaens M et al. Hum Mol Carcino 10:1701, 2001

- ・顔面正中部を主とし、露出部に多発する
- ・直径5mmまでの不規則な小色素斑で夏季日光照射によって増悪する
- ・若年者によくみられ、優性遺伝で白色人種や赤毛の人に多い
- ・メラノサイトの数は不変であるが大型化し、メラニン生成能が亢進している

- 染色体4q32-q34
- Zhang XJ et al. J Invest Dermatol 122:286, 2004


肝斑

肝斑は、両頬を中心としてできる境界の不明瞭な色素斑です。紫外線曝露、女性ホルモンがその発症誘因ならびに増悪因子として働きます(図3)。韓国の皮膚科医グループが皮膚組織を用いて精力的に解析を行ってきました。肝斑病変部とその周囲の健常部とを比較して解析した結果、肝斑病変部では solar elastosis がみられ、慢性の紫外線曝露が誘因として重要であることが明らかにさ

れています。尚、日光性黒子と異なり、ケラチノサイトの増殖を伴わず、メラノサイトにおけるメラニン生成が亢進し、かつメラノサイトの数が増加していることが示されました。従来肝斑は、表皮型、真皮型、表皮と真皮に病変のある混合型に分けられていましたが、免疫組織染色により真皮のみにメラニン含有細胞が散見される症例は真皮のメラノサイトの増殖が主体であり、両側性太田母斑様色素斑と診断できることから、従来肝斑の真皮型と言われていたのは両側性太田母斑様色素斑であり、肝斑としては表皮型、すなわち表皮のメラニン沈着の増強がみられる型と混合型、すなわち表皮のメラニン沈着と真皮の多数のメラノファージによるメラニン沈着が見られる型の2型しか存在しないのではないかと結論づけられました。肝斑病変部ケラチノサイトにおいて α MSH や VEGF(vascular endothelial growth factor)の発現が増強、真皮線維芽細胞での SCF の発現の増強、ER β (oestrogen receptor β , エストロゲン受容体 β) および PR(progesterone receptor, プロゲステロン受容体)の表皮での発現亢進および ER β の真皮線維芽細胞での発現亢進がみられており、ケラチノサイト、線維芽細胞、メラノサイトに異常が生じていること、そして女性ホルモンが関与していることが組織学的な解析においても明らかにされています(表1)。

図3

肝斑



臨床型

1. Centrifacial (顔面中央型) :63%
頬、前額、鼻、上嘴唇、顎
2. Malar (頬骨型) :21%
頬、鼻
3. Mandibular (下顎型) :16%
下顎部

Wood's lightによる分類

1. Epidermal type
2. Dermal type (melanophage)
3. Mixed type
4. Fourth type: lack of contrast

Etiologic factors (76 patients, Puerto Rican)

ホルモン			
妊娠	23/76	30%	
エストロゲン-プロゲステロン	7/76	9%	
両者	1/7	12%	
家族性	16/76	21%	
紫外線により悪化	76/76	100%	
化粧品使用	76/76	100%	

Sanchez NP et al. J Am Acad Dermatol 4:698-710, 1981

表1 肝斑の病態

病態

- 慢性の紫外線曝露、女性ホルモンが発症因子
- 上記が増悪因子
- 角化細胞の増殖を伴わずに色素細胞が活性化
- 真皮線維芽細胞、血管内皮細胞も色素細胞の活性化に関与
- 慢性の紫外線曝露の結果、表皮脂質合成、角層バリアの回復に不全

両側性太田母斑様色素斑

両頬、前額など肝斑と似た部位に灰色がかった褐色斑が左右対称性にみられます。肝斑と間違えられることがあります。私どもの経験では両側性太田母斑様色素斑と肝斑が合併した症例もあります。真皮内の不活性化メラノサイトが紫外線照射、女性ホルモン、炎症等が刺激となり、活性化されメラニンを産生して顕症化すると考えられています。即ち元来メラニン産生能をもたない未熟なメラノブラストが真皮に存在している異常を持ち、紫外線等の刺激により、メラニン産生能を有する成熟したメラノサイトに活性化され、色素斑を形成するようになる病態であると考えられます。アトピー性皮膚炎の既往のある者がみられます。組織学的に真皮上層ないし中層の結合組織間に紡錘状、紐状の褐色のメラニン顆粒をもつメラノサイトが認められます。表皮基底層にも軽度のメラニン増加を認めることがあります。

おわりに

組織学的な解析が進み、各種シミの病態も明らかにされてきています。いずれのタイプのシミにおきましても、紫外線が発症要因かつ増悪因子となりますので、日常の紫外線に対するケアをしっかり行って、治療を受けることが必要となります。