

マルホ皮膚科セミナー

2011年10月27日放送

「内服・外用による肝斑の治療」

近畿大学 皮膚科助教
笹屋 晴代

はじめに

肝斑は日本人を含むアジア系の人種においては、比較的頻度の高い色素性病変の1つです。女性の顔面に好発するため、QOLの低下が著しいので、肝斑を正しく診断し適切に治療をすることは重要となります。本稿では肝斑の臨床像・病態・治療・予防・再発について詳説したいと思います。

臨床像

臨床的には、顔面の頬部、前額部、口周囲の褐色色素斑を特徴とし、川田の分類によると¹⁾、頬骨部型（もっとも頻度の高いもの）、眼周囲型（重症のもの）、口周囲型（口を囲むようにみえるもの）、頬部外側型（頬部外側の耳前部に三日月の形をしたもの）に分類されます（図1）。



図1：肝斑の臨床型（川田¹⁾による）

病態

肝斑は30～50歳代の女性に圧倒的に多く、アジア系、ヒスパニック系、アフリカアメリカン系の人に多くみられます。発症因子や悪化因子として、紫外線暴露、妊娠、経口避妊薬、光毒性物質配合化粧品の外用、ストレスなどがあげられています。発症原因は不明ですが、肝斑患者の42%が妊娠を契機に発症したという報告があり、プロゲ

ステロン、エストロゲンなどの女性ホルモンにより色素細胞が活性化され、メラニン生成が亢進すると考えられています。また角化細胞でのmelanocyte-stimulating hormone (MSH)の発現の増強、線維芽細胞での stem cell factor (SCF) の発現の増強、色素細胞でのc-kit (SCF の受容体) の発現の増強も関与していると考えられています。

鑑別疾患としては、日光黒子、遅発性太田母斑などが挙げられ（図2）、鑑別が難しい症例が多いので発症時期や分布、色調などを詳しく観察し診断することが必要です。鑑別のポイントとしては、肝斑は褐色調でびまん性に広がり境界不明瞭であるのに対して、遅発性太田母斑は、灰紫褐色調で長径数mmの円形の色素斑が孤立性に集合して認められる点です。

また注意すべきなのは、肝斑とその他の色素性病変が合併している場合です。肝斑を見逃してQスイッチレーザーやIPLなどの光治療を行うと、肝斑が濃く出現してくる可能性があります。よって当院では肝斑とその他の色素性病変が合併している症例では、トラネキサム酸の内服とIPL療法を併用することもあります。また肝斑部へのIPL照射の設定は、波長、パルス幅を長くし、低出力で行っています。

図2. 肝斑と鑑別すべき疾患

- 日光黒子
- 雀卵斑
- 太田母斑
- 遅発性太田母斑
- 炎症後色素沈着
- 扁平母斑

治療

A. 外用薬

ハイドロキノンはチロシナーゼ拮抗阻害薬であり、すでに肝斑治療の標準薬として欧米で使用されています。また2002年に本邦でも許可されました。副作用として約5%に一時刺激や接触皮膚炎を認める場合があるので、副作用出現時には中止、あるいはステロイド外用を指導しています。長期の日光曝露やレゾルシノールやフェノールと併用すると色素沈着および爪甲色素沈着をきたす報告や、染毛剤に使用されるパラフェニレンジアミンとの交叉感作例の報告があり、使用には注意を要します。

またその他の外用薬としてトレチノイン、アゼライン酸、コウジ酸、甘草抽出物なども使用されています。

B. トラネキサム酸による内服治療

1979年に二条が²⁾慢性蕁麻疹の治療にトラネキサム(1500mg/日)を投与したところ、肝斑が軽快したことを初めて報告しました。その後さらに症例が集積され、本邦ではトラネキサム酸は皮膚科診療において、肝斑治療の第一選択の方法とされています。

トラネキサム酸には抗プラスミン作用を介して、メラニン産生抑制や、プロスタグランジン産生抑制による抗炎症作用などがあり、肝斑が改善すると考えられています（図3）。

当院ではトランサミンカプセル（トラネキサム酸）1500mg／日とシナール顆粒（アスコルビン酸・パントテン酸）3000mg／日を処方しています。血栓形成傾向があるため、ワルファリン

やアスピリンなどの抗凝固薬を服用中の患者には当院では原則処方はしません。副作用として、下痢、悪心などの消化器症状が認められることがありその場合は症状をみて適宜トラネキサム酸を減量または中止しています。効果は、早ければ2週間目から「肌が明るくなった」などの何かしらの変化を感じる方もいます。内服2～3カ月後には効果が明らかに認められ色調が改善する場合があります。内服期間ですが、当院では色調や満足度を診ながら、約6カ月～1年を目安に内服を継続しています。

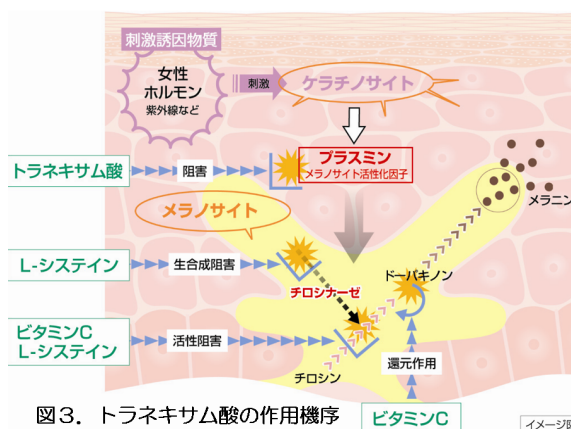


図3. トラネキサム酸の作用機序

肝斑の予防と再発

肝斑の予防として紫外線対策が重要であることはいうまでもありません。当院女性外来にて、肝斑再発患者20名の再発までの期間・時期、再発の原因について評価したところ³⁾、メディアン再発期間（50%の患者が再発するまでの時間）は4カ月と推定されました。再発の原因としては、アンケート結果から紫外線、ストレス、生理不順などが挙げられましたが、再発時期は、紫外線量が増加する時期（5-8月）に60%（12/20人）が集中していたことより（表1）、再発の原因には紫外線暴露が最も関与していると考えられました。

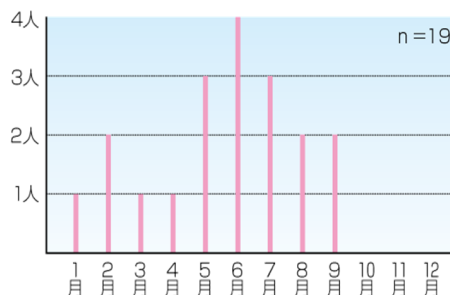


表1.肝斑再発時期 文献³⁾より引用

以上のことから、肝斑の予防・再発においてもサンスクリーン剤や物理的防御などで適切に紫外線防御を行うことが重要であると考えられました。

最後に

肝斑を正しく診断し適切に治療をすれば、QOLを著明に改善することも可能です。そのためには初診の段階で正しい診断をする必要があります。視診や写真による評価で診

断が困難な場合は、経験豊富な別の皮膚科専門医に相談し助言を求めることも大切です。また、難治性の場合は患者と相談しメディカルメイクなども考慮するのもよいと思われます。

- 1) 川田 暁：肝斑治療の現状. 皮膚病診療 32:427-433, 2010
- 2) 二条 貞子:トランキサム酸による肝斑の治療. 基礎と臨床. 13:295-296, 1979
- 3) 笹屋 晴代：皮膚科診療における光老化の治療. 日本化粧品学会誌. 34:209-213, 2010