

## Table of contents

Vitiligo Advancements .....	1
Treating Hyperpigmentation and Melasma .....	4
Exploring a "Startling" Discovery .....	7
An Editorial Supervisor's Comment .....	8

Vol.03

# MARUHO DERMA REPORT

## Vitiligo Advancements

Learn how research and treatments are improving.

No single cure exists for vitiligo, and patients may need to try more than one treatment to find the one that works best. However, new treatments offer encouraging options. Recent refinements in surgical techniques, the possible importance of antioxidant supplementation for patients with vitiligo, and the promise of regimens that combine lasers and pharmaceuticals are a few noteworthy advancements.

### Basic Science Progressing

Among the most exciting developments regarding vitiligo is the identification of genes that may play a role in susceptibility to generalized vitiligo (Spritz RA. The genetics of generalized vitiligo and associated autoimmune diseases. *Pigment Cell Res.* 2007 Aug;20(4):271-278. Review.), says Amit Pandya, M.D., professor of dermatology at the University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas.

Additionally, says Dr. Pandya, "It has become clear that there is a lack of antioxidants in the skin of patients with vitiligo." Because this deficiency also has been shown systemically, he says, "It probably makes sense to supplement the diet of vitiligo patients with antioxidants — for example, vitamin C, vitamin E, and alpha-lipoic acid."

A 35-patient randomized, placebo-controlled trial has shown this approach to be effective for patients undergoing narrowband ultraviolet B (NB-UVB) therapy. In this study, researchers gave the treatment cohort balanced antioxidant supplementation containing alpha-lipoic acid, vitamins C and E, and polyunsaturated fatty acids for two months before and six months during the NB-UVB treatment.

Before treatment, says Dr. Pandya, "Researchers found low levels of the antioxidant catalase in patients with vitiligo." But among patients who received antioxidant supplementation, 47% obtained more than 75% repigmentation, vs. 18% in the placebo group ( $P < 0.05$ ). Moreover, the combined treatment increased catalase activity to 121% over baseline ( $P < 0.05$  vs. placebo) and decreased reactive oxygen species levels up to 60% ( $P < 0.02$  vs. placebo) compared to baseline (Dell'Anna ML, Mastrofrancesco A, Sala R, et al. Antioxidants and narrow band-UVB in the treatment of vitiligo: a double-blind placebo controlled trial. *Clin Exp Dermatol.* 2007 Nov;32(6):631-

## 白斑治療の進展

研究および治療法の向上について理解する。

白斑には絶対的な治療法がないため、患者はいくつかの治療法の中から最も有効な方法を選択する必要があるが、最近、新しい治療法が有望な選択肢のひとつとなってきた。近年の外科技術の進歩に基づく治療や白斑患者への抗酸化物質補給、レーザー照射と医薬品との併用療法は、大いに注目すべき治療法である。

### 基礎科学の進歩

白斑に関する最近の知見の中で最も興味深いのは、汎発性白斑の疾患感受性に関与している可能性のある遺伝子の同定である、とテキサス大学サウスウェスタン医療センター（ダラス）皮膚科教授の Amit Pandya 氏は語る。（Spritz RA. The genetics of generalized vitiligo and associated autoimmune diseases. *Pigment Cell Res.* 2007 Aug;20(4):271-278. Review.）

「白斑患者の皮膚では抗酸化物質が不足していることが明らかになってきています。抗酸化物質の不足は全身に認められるため、白斑患者の食事にビタミンC、ビタミンE、アルファリポ酸などの抗酸化物質を補給するのは理にかなっています」と同氏は語る。

35例の患者を対象としたプラセボ対照無作為比較試験では、抗酸化物質の補給が、ナローバンドUVB（NB-UVB）療法を受けた患者に有効であることが示された。本試験では、NB-UVB療法を実施する前2ヵ月間および実施中の6ヵ月間、治療群に、アルファリポ酸、ビタミンC、ビタミンE、および多価不飽和脂肪酸を含むバランスの取れた抗酸化物質の補給を行った。

治療前、白斑患者は抗酸化酵素のカタラーゼの減少が認められていたが、抗酸化物質の補給を行った患者群（併用療法群）で47%に、75%以上の色素の再生が認められたのに対し、プラセボ群では18%に過ぎなかった（ $P < 0.05$ ）。また併用療法群では、ベースラインと比較してカタラーゼ活性が121%に上昇（ $P < 0.05$  vs. プラセボ群）し、活性酸素種の濃度は60%まで低下した（ $P < 0.02$  vs. プラセボ群）。（Dell'Anna ML, Mastrofrancesco A, Sala R, et al. Antioxidants and narrow band-UVB in the treatment of vitiligo: a double-blind placebo controlled trial. *Clin Exp Dermatol.* 2007 Nov;32(6):631-636.）また、さまざまな皮膚へのストレスによりフリーラジカル（酸化ストレス）が発生し、メ

636.). Some researchers have proposed that various skin stressors generate free radicals (oxidative stress) that can damage melanocytes, providing a possible pathogenic mechanism for vitiligo, Dr. Pandya adds.

### Treatment Techniques Refined

Surgical modalities including blister grafts and punch grafts are also earning significant attention among physicians who treat vitiligo, says Dr. Pandya. Blister grafts are especially popular in Asia. They involve using a suction device to create blisters over areas of vitiligo in inconspicuous pigmented areas such as the stomach, then cutting off the tops of the pigmented blisters and transferring them to patches of vitiligo. Dr. Pandya says researchers have refined the blister graft technique in recent years through modifications such as dermabrading the recipient site with a laser rather than a blistering device.

“Recent articles have shown good results with epidermal suspension grafts,” particularly at centers in the Middle East, notes Dr. Pandya. “This technique involves excising a piece of skin, floating off the epidermis, and separating the keratinocytes from the melanocytes,” he says. The next step requires dermabrading the depigmented skin off the recipient site and pouring the cell suspension onto the dermabraded area, then covering it. “This can lead to repigmentation,” adds Dr. Pandya (Chen YF, Yang PY, Hu DN, et al. Treatment of vitiligo by transplantation of cultured pure melanocyte suspension: analysis of 120 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2004 Jul;51(1):68-74.).

### Vitiligo Can Decimate Quality of Life

Patients with vitiligo don’t just lose pigment — some lose even the will to live, experts say.

“In any population,” says Amit Pandya, M.D., professor of dermatology at the University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, “vitiligo impacts patients’ quality of life in terms of their confidence, self-esteem, and ability to develop relationships. It can cause significant psychological stress, particularly in young patients.”

Other difficulties researchers have linked to vitiligo include anxiety, embarrassment, depression, fear of rejection, perception of discrimination, and a penchant for seclusion, he says.

In some societies, vitiligo carries a higher stigma than in others, adds Dr. Pandya. In Norway, he says, “vitiligo may be considered no big deal in light-skinned patients. But in India and Asia, it is a big deal in terms of quality of life impact.”

“In India,” says Stella Pavlides, president and founder of the American Vitiligo Research Foundation (AVRF), “girls with vitiligo can’t marry. And if vitiligo develops after a woman is married, it’s considered grounds for divorce.”

### A Disease, Not a Disorder

Ms. Pavlides says that even in the United States, “Unfortunately, most people look at vitiligo as a cosmetic disorder, not a disease.”

Ms. Pavlides was diagnosed with vitiligo 40 years ago. To this day, she says, it’s frustrating that even skincare professionals such as aestheticians commonly ask her, “If I touch your hands, will I catch it?” The answer is no.

ラノサイトを障害することが、白斑の発症機序とする考え方もある、と Pandya 氏は付け加えている。

### 治療法の進歩

Pandya 氏は、吸引水疱蓋移植およびパンチ移植などの外科的手法も、白斑治療において大きな注目を集めている、と語る。吸引水疱蓋移植は特にアジアで汎用されている。これは、吸引装置を用いて腹部のような目立たない部位に人工的に水疱をつくり、その水疱の先端部を切除して白斑の部位に移植する方法で、色素を含む皮膚を白斑のある部位に移植することで、再び色素を産生させることができるようになる。最近では、吸引装置ではなくレーザーを用いて被移植部を削り取るなどの改善が加えられている、と Pandya 氏は語る。

「近年の論文では特に中東において、表皮細胞浮遊液移植の優れた結果が報告されています」と Pandya 氏は言う。表皮細胞浮遊液移植では、皮膚片を切除して表皮を剥離し、メラノサイトとケラチノサイトを分離し、次に色素が脱失した皮膚を被移植部から削り取り、その部位に細胞浮遊液を散布して被覆する。「これにより再び色素が産生されると考えられています」と同氏は言う。(Chen YF, Yang PY, Hu DN, et al. Treatment of vitiligo by transplantation of cultured pure melanocyte suspension: analysis of 120 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2004 Jul;51(1):68-74.)

### 白斑による QOL 障害の可能性

白斑患者は色素が欠失しているだけでなく、生きる意欲さえ失っている場合がある、と専門家は語る。

「白斑は、患者の自信、自尊心、および人間関係を築く能力といった QOL に影響を及ぼします。特に若年患者では、深刻な精神的なストレスを引き起こすことがあります」と、テキサス大学サウスウェスタン医療センター（ダラス）皮膚科教授の Amit Pandya 氏は語る。

また、白斑との関連が認められているその他の問題として、不安、困惑、抑うつ、拒絶への恐れ、差別意識、および孤立傾向などがある、と同氏は語る。

他の疾患より白斑が重大な問題になる社会背景もある、と Pandya 氏は付け加えている。「ノルウェー人のように肌の色が薄い患者は、白斑はさほど大きな問題ではないと考えているようですが、インドやアジアでは、白斑は QOL に影響を及ぼす大きな問題となります」。

「インドで白斑のある少女は結婚できません。もし結婚してから女性に白斑が現れた場合、白斑は離婚の理由になると考えられます」と、米国白斑研究財団 (AVRF) の所長で創設者の Stella Pavlides 氏は語る。

### 疾患であり、障害ではない

Pavlides 氏は、「残念ながら米国においてさえ、多くの人々は白斑を疾患でなく、美容上の障害とみています」と語る。

Pavlides 氏は 40 年前に白斑と診断されたが、今日に至るまで、エステティシャンのようなスキンケアの専門家からも「あなたの手に触ったらうつりますか」とよく尋ねられるのは辛い、と語る。その答えは NO であるのに。

“What would a patient do who didn’t have the knowledge I have? They might want to commit suicide,” says Ms. Pavlides. In fact, she says, a 25-year-old Latino patient featured in a calendar published annually by the AVRF recently did just that, driven largely by the stress of his segmental vitiligo, which afflicts one side of the body.

When the AVRF takes groups of children who have vitiligo to amusement parks or beaches, Ms. Pavlides adds, “People pull their children away. And I’ve seen hotel pools empty out when children with vitiligo jump in.”

Therefore, says Ms. Pavlides, while the AVRF also serves adults with vitiligo, “We focus on children, because their personalities are still being molded.” If the message that vitiligo is nothing to be ashamed of gets through early enough, says Ms. Pavlides, patients might be less preoccupied with correcting the condition — an aim, she says, that is much more difficult to achieve than the elimination of unwanted pigmentation.

To help educate the American public about vitiligo, the AVRF produces public service announcements that currently play on Florida TV stations. In the coming months, Ms. Pavlides also plans to write to President Barak Obama, asking him to put his influence behind vitiligo education and research. Meanwhile, the AVRF supports vitiligo research, including a \$180,000 award it has given to the University of Florida in Gainesville, where researchers are exploring the role of genetics in vitiligo susceptibility.

“Unless we find out where vitiligo comes from,” Ms. Pavlides says, “we’ll never stand a chance of tackling it.”

For further reading:

Balkrishnan R, McMichael AJ, Camacho FT, et al. Development and validation of a health-related quality of life instrument for women with melasma. *Br J Dermatol.* 2003 Sep;149(3):572-577.

Balkrishnan R, Feldman SR, McMichael AJ, et al. Racial differences in the treatment of pigmentation disorders in outpatient settings: analysis of U.S. national practice data. *J Dermatolog Treat.* 2004 Jul;15(4):227-230.

Punch grafts date back to the 1970s, says Dr. Pandya. “But there have been more articles written lately showing good results with this technique, even in the lip,” he notes. If a patient has a small patch of vitiligo in an area such as the chin or arm, Dr. Pandya explains, a physician can remove these patches by taking 1.5-mm punch biopsies of the depigmented skin and replacing them with similarly sized grafts of pigmented skin taken from nonvisible sites such as the hip or buttocks, followed by light therapy.

Regarding laser treatments, a recent 76-patient study showed that a 308-nm excimer laser in combination with twice daily application of hydrocortisone 17-butyrate cream for 12 weeks achieved at least 75% improvement in 18 subjects, vs. seven subjects receiving excimer laser monotherapy ( $P=0.0087$ ) (Sassi F, Cazzaniga S, Tessari G, et al. Randomized controlled trial comparing the effectiveness of 308-nm excimer laser alone or in combination with topical hydrocortisone 17-butyrate cream in the treatment of vitiligo of the face and neck. *Br J Dermatol.* 2008 Nov;159(5):1186-1191. Epub. 2008 Aug 19).

「私は、白斑はうつらないことを知っていましたが、もし知らない患者だったらどうなっていたでしょうか。自殺を図りたいと思うかもしれません」と Pavlides 氏は語る。事実、AVRF が毎年発行するカレンダーに載った 25 歳のラテン系アメリカ人患者が、体の片側にみられる分節型白斑のストレスが主な原因で、最近自殺している。

「AVRF が白斑のある小児のグループを遊園地や海岸へ連れて行くと、人々は自分の子供を引き離します。白斑の小児がホテルのプールに飛び込んだところ、プールから人がいなくなったのを目撃したこともあります」と、Pavlides 氏は付け加える。

このような偏見をなくすため、AVRF では、成人の白斑患者を支援する一方で「子供たちにも関心を向けています。子供たちはまだ人格形成の途上にあるからです」と Pavlides 氏は語る。「白斑を恥ずかしがる必要はないというメッセージが早期から十分に患者に伝われば、彼らが白斑で悩むことは少なくなるでしょう。しかしこれは、不快な色素沈着を取り除くよりも、はるかに実現困難な目標の一つです」。

白斑についての米国国民の知識を高める目的で、AVRF は現在フロリダのテレビ局で公共広告を出している。また来月 Pavlides 氏は、Barak Obama 大統領に手紙を送り、白斑に関する教育および研究に対する助力を依頼する予定である。その一方で、AVRF はフロリダ大学（ゲーンズビル）に 180,000 ドルの報奨金を付与するなど、白斑研究に対する援助を行っている。同大学では、白斑の疾患感受性遺伝子の役割の検討が行われている。

「白斑が何に由来するのかを解明しない限り、白斑への取り組みに成功の見込みはないでしょう」と Pavlides 氏は語っている。

詳細情報：

Balkrishnan R, McMichael AJ, Camacho FT, et al. Development and validation of a health-related quality of life instrument for women with melasma. *Br J Dermatol.* 2003 Sep;149(3):572-577.

Balkrishnan R, Feldman SR, McMichael AJ, et al. Racial differences in the treatment of pigmentation disorders in outpatient settings: analysis of U.S. national practice data. *J Dermatolog Treat.* 2004 Jul;15(4):227-230.

「バンチ移植の歴史は 1970 年代までさかのぼりますが、特に最近、この手技による優れた結果を報告する数多くの論文が発表されています」と Pandya 氏は語る。患者の顎や腕などに小さな白斑がある場合、この、色素が脱失した皮膚から径 1.5 mm の皮膚を取り除き、腰または臀部などの目立たない部位から同程度の大きさの皮膚を採取して入れ替えた上で光線療法を行うことにより、白斑を除去することができる。

レーザー治療に関しては、最近、76 例の患者を対象とした試験の結果が報告された。それによると、波長 308 nm のエキシマ・レーザー照射と酪酸ヒドロコルチゾンクリーム 1 日 2 回 12 週間塗布併用群では、75%以上の改善が 18 例で認められたのに対し、エキシマ・レーザー単独群では 7 例であった ( $P=0.0087$ )。 (Sassi F, Cazzaniga S, Tessari G, et al. Randomized controlled trial comparing the effectiveness of 308-nm excimer laser alone or in combination with topical hydrocortisone 17-butyrate cream in the treatment of vitiligo of the face and neck. *Br J Dermatol.* 2008 Nov;159(5):1186-1191. Epub. 2008 Aug 19.)

“This study indicates that maybe combining steroids and light is better than using light alone. Now I typically treat my patients with topical steroids — one week on, one week off, to prevent thinning of the skin — in combination with excimer laser,” says Dr. Pandya.

## Treating Hyperpigmentation and Melasma

A systematic approach offers the best efficacy.

Estimating the prevalence of hyperpigmentation worldwide is difficult, experts say. But there’s no mistaking its impact, particularly in patients of color.

“Hyperpigmentation, or uneven skin tone, is a primary complaint for the majority of patients of color who present to American dermatologists,” says Heather Woolery-Lloyd, M.D., director of Ethnic Skincare at the University of Miami (Florida) Cosmetic Medicine and Research Institute.

In Japan, “Melasma is as prominent as it is anywhere else. But it carries much more of a stigma there compared to many other populations,” says Raymond E. Boissy, Ph.D., professor of dermatology and cellular biology at the University of Cincinnati College of Medicine. “Historically,” he explains, “having dark or splotchy skin indicated that a person was a worker in the field or a laborer. That mindset still exists and seems to drive the cosmetic industry throughout Asia.”

Dr. Woolery-Lloyd says melasma is particularly prevalent in Asian, Hispanic, and, to a lesser extent, African-American populations. “But we don’t have great data on the exact numbers. And then there is the hyperpigmentation that occurs after any type of injury or inflammation in the skin, including mosquito bites, acne, and eczema,” she says.

There are myriad sources of hyperpigmentation, Dr. Woolery-Lloyd notes, adding that clinically, “The first thing one must decide is whether it’s a localized problem that will resolve with treatment, or a chronic problem such as melasma, or the nonspecific hyperpigmentation that people get with aging.” For localized, acute hyperpigmentation, she advises treating the underlying cause, such as acne, followed by use of a bleaching cream.

For chronic problems such as melasma, Dr. Woolery-Lloyd says, “Treatment is a little more complicated.” Melasma that includes the dermis is “Quite resistant to most therapies,” adds Dr. Boissy, “because resident melanocytes that reside in the dermis are essentially senescent. They are filled with melanin and not even producing melanin anymore, so they can’t be influenced.”

### Systematic Approach to Melasma

To deal with the complexity of melasma, experts advise taking a systematic approach.

### Addressing sun exposure.

When a patient presents with melasma symptoms (usually dark, sometimes speckled blotches that can appear on the forehead or above the lips, particularly in women of childbearing age), “The first questions to ask are how much time the patient spends in the sun and what kind of sun it is. Thailand sun is very different from Michigan sun,” says Amy J. McMichael, M.D., associate professor of dermatology at Wake Forest University School of Medicine in Winston-Salem, North Carolina.

「この試験は、ステロイドと光線療法の併用が光線療法単独よりも優れている可能性を示唆しています。私自身は現在、ステロイド外用薬を用い、皮膚の菲薄化を予防する目的で1週間塗布したら1週間休薬し、これにエキシマ・レーザーを併用しています」とPandya氏は述べている。

## 色素沈着および肝斑の治療

体系的アプローチが最大の効果をもたらす。

色素沈着の世界的な発生率を推定するのは困難であるが、特に有色人種において問題になることは明らかである。

「皮膚科を受診する多くの有色人種の患者の主訴は、色素沈着、または皮膚の色調のむらです」と、マイアミ大学（フロリダ）美容医学研究所エスニックスキンケア部長のHeather Woolery-Lloyd氏は語る。

「日本では、肝斑は他の地域と同様目立っているが、他の多くの国に比べより大きな問題となっています」と、シンシナティ大学医学部皮膚科・細胞生物学科教授のRaymond E. Boissy氏は語る。「歴史的に、肌が黒かったりシミがあることは、その人が屋外労働者または肉体労働者であることを示すものでした。この考え方は依然として残っており、アジア全体の化粧品業界を後押ししているようです」と同氏は説明している。

肝斑は、特にアジアやヒスパニック系、そして数は少ないもののアフリカ系米国人によくみられる、とWoolery-Lloyd氏は語る。「しかし、その数を示す正確なデータは多くはありません。蚊に刺されたり、にきびや湿疹など、何らかの皮膚の損傷や炎症の後に起こる色素沈着が含まれている場合もあります」とも言う。

「色素沈着には多くの原因があります。臨床的に初めに判断する必要があるのは、その色素沈着が、治療により改善する局所症状なのか、肝斑のような慢性症状なのか、あるいは加齢による非特異的な色素沈着なのかという点です」とWoolery-Lloyd氏は指摘する。局所的な急性色素沈着に対しては、にきびなどの根本的原因を治療してから、漂白クリームを使用するよう同氏は助言している。

「一方、肝斑などの慢性症状の治療はもう少し複雑です」とWoolery-Lloyd氏は語る。「真皮性肝斑はほとんどの治療に極めて抵抗性ですが、その理由は、真皮に存在するメラノサイトが実質的に老化しているからです。メラノサイトはメラニンで充満しており、それ以上メラニンを生成していないので、メラノサイトは治療に反応しません」とBoissy氏は付け加えている。

### 肝斑への体系的アプローチ

複雑な肝斑の治療に対しては、体系的アプローチを行うべきである。

### 日光曝露について調べる

「患者に肝斑の症状（特に妊娠可能年齢の女性の額または唇より上側にできる黒いシミで、小斑点状の場合もある）がみられる場合、まず、日光に当たる時間と日差しの種類について質問します。例えば、タイの日差しとミシガンの日差しとは極めて異なるためです」と、Wake Forest大学医学部（ノースカロライナ州、ウィンストン・セーレム）皮膚科准教授のAmy J. McMichael氏は語る。

### Determining sunscreen usage.

Next, dermatologists must ask whether the patient uses sunscreen, and if so, what kind. "Many people will say they use sunscreen," says Dr. McMichael, "but it only has a sun protection factor (SPF) of 8. That's not enough." She usually recommends SPF 40 or higher.

Patients who have melasma require sunscreens that include sun blocks, such as zinc oxide and titanium dioxide, Dr. McMichael adds. Although sunscreens that contain these agents can impart a whitish tint to skin of color, she says the formulations for these products have improved in recent years, to the point where the products rub in well.

### Gauging oral contraceptive use.

Dermatologists also must ask patients about their use of oral contraceptives, and whether they are or have recently been pregnant. "If people don't want to come off their oral contraceptives," Dr. McMichael says, "that's a bit of a problem, because the estrogen in the oral contraceptive is probably what's creating most of the hyperpigmentation." In such cases, she advises patients to consider oral contraceptives with lower estrogen concentrations if possible.

### The Gold Standard Treatment and Its Concerns

Among melasma treatments, experts agree that hydroquinone remains the gold standard in the United States, despite Food and Drug Administration concerns over its side effects.

"Overall, hydroquinone is well tolerated," says Susan Taylor, M.D., associate clinical professor of dermatology at Columbia University in New York. However, she adds, "Erythema and irritation may occur. And there have been case reports of exogenous ochronosis occurring in individuals from the African continent who have used hydroquinone-containing products for many years."

Hydroquinone also has been linked to possible carcinogenesis in mice that are given high oral doses, says Dr. Woolery-Lloyd. "This observation in mice has never been supported in any human studies. However, the effect of hydroquinone does tend to diminish with time," she adds. Accordingly, she rarely puts patients on hydroquinone for more than three to six months at a time. "My goal is to get them better quickly with the hydroquinone, then to try to maintain improvement with some other agent," she explains.

### Alternatives to Hydroquinone

"Soy and niacinamide seem to affect the transfer of pigment from the melanocyte to the keratinocyte, thereby impeding the ability to move the pigment to the surface of the skin," says Dr. Boissy. In one study, a moisturizer containing soy extracts performed significantly better than the placebo in improving mottled pigmentation, blotchiness, dullness, fine lines, overall texture, overall skin tone, and overall appearance (Wallo W, Nebus J, Leyden JJ. Efficacy of a soy moisturizer in photoaging: a double-blind, vehicle-controlled, 12-week study. *J Drugs Dermatol.* 2007 Sep;6(9):917-922.).

N-acetyl glucosamine (NAG) represents another relatively new lightening agent, says Dr. Woolery-Lloyd. This ingredient has been shown in clinical studies to improve pigmentation by inhibiting the conversion of protyrosinase to tyrosinase, she adds.

While many hydroquinone alternatives exist, says Dr. Woolery-Lloyd, "Nothing has been able to approach the efficacy of hydroquinone. Most of the other agents, such as kojic acid and azelaic acid, are comparable to a 2% hydroquinone product."

### サンスクリーンの使用を調べる

次に、患者がサンスクリーンを使用しているかどうか、使用している場合はその種類を質問する。「ほとんどの患者はサンスクリーンを使っていると答えますが、多くは日焼け防止指数 (SPF) 8のサンスクリーンにすぎません。それでは十分ではありません」と McMichael氏は言う。同氏は、通常SPF40以上を推奨している。肝斑のある患者には、酸化亜鉛や二酸化チタンなどのサンブロック成分を配合したサンスクリーンが必要である、と McMichael氏は付け加える。このような成分を配合したサンスクリーンは皮膚に白っぽい色が残ることがあるが、近年は十分擦り込むことができるほど製剤改良されたという。

### 経口避妊薬の使用を調べる

さらに、経口避妊薬の使用、現在の妊娠の有無、および最近の妊娠歴について質問する。「患者が経口避妊薬の中止を望んでいない場合は、少し問題があります。なぜならば、色素沈着は経口避妊薬に含まれるエストロゲンによって起きている可能性が高いからです」と McMichael氏は語る。このような場合は、可能であれば低エストロゲン濃度の経口避妊薬への変更を検討するよう同氏は助言している。

### 標準的治療およびそれに対する懸念

肝斑治療において、米国ではハイドロキノンがゴールドスタンダードとして認められているが、米国食品医薬品局はその副作用を懸念している。

「全般的に、ハイドロキノンは忍容性が良好です」と、コロンビア大学 (ニューヨーク) 皮膚科の臨床学准教授の Susan Taylor氏は語る。「しかし、紅斑や刺激が起こることがあります。長年にわたりハイドロキノン含有製剤を使用してきたアフリカ大陸の人々に、外因性組織褐変症が生じているという症例報告があります」。

また、高用量のハイドロキノンを投与したマウスで発癌との関連が示唆されている、と Woolery-Lloyd氏は語る。「マウスで観察されたこの所見は、ヒトにおける試験では認められていません。一方、ハイドロキノンの効果は経時的に減少する傾向があります」。このことから、同氏はハイドロキノンを3~6ヵ月以上続けて患者に処方することはめったにないという。「初めにハイドロキノンを投与して症状を速やかに改善し、続いて他の薬剤に切り替え、改善効果を維持するようにしています」と同氏は説明している。

### ハイドロキノンの代替治療

「大豆およびナイアシンアミドは、メラノサイトからケラチノサイトへの色素の輸送に影響を及ぼすと考えられます。したがって、色素が皮膚表面へ輸送されるのを阻害します」と Boissy氏は語る。ある試験において、大豆エキス入りの保湿剤は、斑状の色素沈着、シミ、くすみ、小皺、全体的な肌の質感・色合い・外観の改善について、プラセボに比べ有意に優れた効果を示した。(Wallo W, Nebus J, Leyden JJ. Efficacy of a soy moisturizer in photoaging: a double-blind, vehicle-controlled, 12-week study. *J Drugs Dermatol.* 2007 Sep;6(9):917-922.)

N-アセチルグルコサミン (NAG) は、比較的新しい美白成分であり、プロチロシナーゼからチロシナーゼへの変換を阻害して色素沈着を改善することが臨床試験により明らかにされている、と Woolery-Lloyd氏は語る。

ただし、「ハイドロキノンの代替治療は多数あるものの、ハイドロキノンの効果に匹敵するものはありません。コウジ酸やアゼライン酸など他の成分のほとんどは、ハイドロキノン 2%含有製剤の効果と同程度です」。

Other tyrosinase inhibitors include arbutin, “Which is not very effective,” says Dr. Boissy. A new arbutin derivative called deoxyarbutin, he says, contains smaller molecules than arbutin. “Deoxyarbutin penetrates the skin much more easily, and therefore is more effective than arbutin,” he adds. A recent study has shown deoxyarbutin to be safer and less toxic than hydroquinone (Hamed SH, Sriwiriyanont P, deLong MA, et al. Comparative efficacy and safety of deoxyarbutin, a new tyrosinase-inhibiting agent. *J Cosmet Sci.* 2006 Jul-Aug;57(4):291-308.).

### Combining Hydroquinone Alternatives and Other Treatments

Because hydroquinone alternatives generally have limited effectiveness, Dr. McMichael suggests using these products in combination with modalities such as chemical peels, microdermabrasion, aggressive sunscreen use, and sun avoidance.

“Salicylic acid peels are especially useful for pigmentation with acne. Salicylic acid is lipophilic, so it enters the pores and gets to the source of the acne,” says Dr. Woolery-Lloyd.

Dr. McMichael notes that physicians are testing deep peels such as trichloroacetic acid peels. However, she cautions that treating very dark-skinned patients with deep peels likely will result in inflammation and will worsen hyperpigmentation.

For patients with significant pigment problems, Dr. Woolery-Lloyd also typically prescribes oral agents such as Pycnogenol (pine bark extract) and Polypodium leucotomos (a fern-derived antioxidant). Pycnogenol has been shown to help with melasma, while Polypodium leucotomos provides sun protection, she says.

### Optimum Results with Hydroquinone

As for hydroquinone, U.S. consumers can purchase 2% formulations without a prescription, while concentrations of 4% and higher require prescriptions. Dr. McMichael says she particularly likes branded prescription products that combine hydroquinone with agents such as retinoids and perhaps topical steroids.

Dr. McMichael typically prescribes these agents for daily use, although patients can switch to two or three times weekly if significant skin irritation, redness, or itching occurs. After three or four months, Dr. McMichael schedules patients for a return visit. If they're doing well, she says, “That would be a good point to see if the patient can go down to an every-other-day or twice-weekly regimen. Often in winter, I'll stop treatment altogether, then resume in spring.”

If a patient's melasma hasn't improved by the second visit, Dr. McMichael says, “That's where the art of medicine comes in.” She notes that if the patient is using a generic hydroquinone, “I will add a retinoid and a very low-level steroid, such as hydrocortisone 2.5% or desonide. Patients can mix it in their hand at night,” she says, and apply it to affected areas.

“I will offer treatments like chemical peels that use glycolic acid products, maybe even a glycolic acid wash for home use,” Dr. McMichael says. She also advises reviewing patients' sunscreen habits at this point. “If they put it on 5 or 10 minutes after they go outside,” she explains, “that's not appropriate. One must apply sunscreen about 30 minutes before going outside.”

その他のチロシナーゼ阻害物質としてはアルブチンがあるが、「アルブチンはあまり効果がありません。ただし、デオキシアルブチンと呼ばれる新たなアルブチン誘導体にはアルブチンよりも小さな分子が含まれており、容易に皮膚に浸透するため、アルブチンより有効です」と Boissy 氏は語る。最近の試験で、デオキシアルブチンはハイドロキノンより安全で毒性も低いことが示されている。(Hamed SH, Sriwiriyanont P, deLong MA, et al. Comparative efficacy and safety of deoxyarbutin, a new tyrosinase-inhibiting agent. *J Cosmet Sci.* 2006 Jul-Aug;57(4):291-308.)

### ハイドロキノンの代替とその他の治療法の併用

一般的に、ハイドロキノンの代替治療の効果は限られているため、ケミカルピーリングやマイクロダーマブレーション、集中的なサンスクリーンの使用および日光回避などの方法と併用することを、McMichael 氏は提案している。

「サリチル酸ピーリングは、特ににきびによる色素沈着に有効です。サリチル酸は脂溶性ですので、毛穴に入り込んでにきびの根源にまで到達します」と Woolery-Lloyd 氏は語る。

McMichael 氏は、現在トリクロロ酢酸ピーリングなどのディープピーリングが検討されている、と述べている。しかし、非常に肌の黒い患者にディープピーリングによる治療を行うと、炎症を起こしたり、色素沈着を悪化させる可能性があるという。

また Woolery-Lloyd 氏は、深刻な色素疾患のある患者に対し、通常はピクノジェノール（松樹皮エキス）、およびポリポディウムロイコトモス（シダから抽出した抗酸化物質）などの経口薬を処方している。ピクノジェノールは肝斑に効果があることが明らかになってきており、ポリポディウムロイコトモスは日焼け防止効果がある、と同氏は語る。

### ハイドロキノンの最善の効果をj得る

米国では、ハイドロキノン 2%含有製剤は処方箋なしに購入できるが、4%以上の濃度では処方箋が必要である。McMichael 氏は、主にレチノイドやステロイド外用薬などの成分をハイドロキノンと組み合わせた処方薬を処方している。

同氏は、通常はこれらの薬剤を常用薬として処方しているが、顕著な皮膚のかぶれ、発赤またはかゆみが見られた場合は、週 2～3 回の塗布に切り替えるという。また同氏は、患者の再診予定日を 3～4 ヶ月後にしている。「経過が順調であれば、3～4 ヶ月後というのは、塗布を 1 日おきか週 2 回に減らすことが可能か否かを検討する良い時期でしょう。冬にはすべて治療を中止して、春になったら再開することもよくあります」と同氏は語る。

2 回目の受診で、患者の肝斑に改善がみられない場合は、「医学の技を発揮するときです」と McMichael 氏。患者がジェネリックのハイドロキノンを使用している場合は、「レチノイドに加え、ヒドロコルチゾン 2.5%またはデソニドなどの極めて低濃度のステロイドを追加します。患者には、夜、手の中でそれを混ぜ合わせ、罹患部位に塗布するよう指示します」。

「グリコール酸配合製品によるケミカルピーリングや、家庭用のグリコール酸配合洗顔料も勧めています」と McMichael 氏は語る。また、この時点で患者の日焼け止めの使用習慣を調査するよう同氏は助言している。「外出後、5～10 分たってからサンスクリーンを塗布しているとしたら、それは適切な使用方法ではありません。サンスクリーンは外出する約 30 分前に使用するべきです」。

For very superficial pigmentation, Dr. McMichael says, superficial microdermabrasion can help. "One can also consider lasers such as the Q-switched Nd:YAG, the Er:YAG, and the Q-switched ruby laser," she adds.

However, Amit Pandya, M.D., professor of dermatology at the University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, warns, "It has been found that lasers must be used with caution in patients with melasma because lasers can worsen melasma. But particularly for some Asian patients, intense pulsed light (IPL) has been shown to have some efficacy." (Li YH, Chen JZ, Wei HC, et al. Efficacy and safety of intense pulsed light in treatment of melasma in Chinese patients. *Dermatol Surg.* 2008 May;34(5):693-700; discussion 700-701.)

Fractional photothermolysis, adds Dr. Pandya, also appears to be effective in treating melasma in Asian patient populations (Rokhsar CK, Fitzpatrick RE. The treatment of melasma with fractional photothermolysis: a pilot study. *Dermatol Surg.* 2005 Dec;31(12):1645-1650.). Going forward, he says, "This technology must be studied in larger, controlled trials."

## Exploring a "Startling" Discovery

A new finding in how keratinocytes drive pigment transfer could profoundly change the treatment of pigmentary disorders.

A recent study has shown that keratinocytes drive the process that regulates pigment within skin cells — not exclusively melanocytes or the pigment itself, as experts previously believed.

In regulating pigmentation, "The melanocyte, which makes up about 2.5% of the cell components of the epidermis, will make pigment. And melanocytes can make different amounts and types of pigment chemicals that are either red, yellow, black, or brown," says Raymond E. Boissy, Ph.D., professor of dermatology and cell biology at the University of Cincinnati College of Medicine.

Once made, the pigment is transferred to the keratinocytes, which make up about 90% of the cellular volume of the epidermis, he says. "It's the pigment in the keratinocyte that we actually see on the skin."

### Pigment Granule Disbursement

Researchers already know that pigment is distributed differently in dark skin compared to light skin, says Dr. Boissy. "In African skin," he explains, "the pigment granules are all individually dispersed within the cells of the keratinocytes. But in Caucasian skin, these pigment granules are clustered into groups that are enclosed by a membrane." Grouping the pigment granules in the skin in this way minimizes the surface area of the pigment. Therefore, says Dr. Boissy, "Less incident light hitting the body gets absorbed, and more is refracted off the body."

"My lab is trying to understand what regulates this differential distribution of the pigment granule in the keratinocyte," says Dr. Boissy. To that end, he adds, "We cultured keratinocytes and melanocytes from African and Caucasian racial groups. And we were able to reproduce this difference in distribution pattern in the laboratory."

角質層表面の色素沈着に対しては、角質層を取り除くマイクロダーマブレーションが有用と考えられる、と McMichael 氏は語る。「Q スイッチ Nd:YAG-レーザー、Er:YAG-レーザー、および Q スイッチルビーレーザーなどのレーザーも考えられます」と同氏は付け加えている。

テキサス大学サウスウェスタン医療センター（ダラス）皮膚科教授の Amit Pandya 氏は、「レーザーは肝斑を悪化させることがあるので、肝斑患者にレーザーを使用する際には注意が必要です。しかし、特に一部のアジア人患者では、超短パルス光 (IPL) はある程度の効果があることが認められています」と語る。(Li YH, Chen JZ, Wei HC, et al. Efficacy and safety of intense pulsed light in treatment of melasma in Chinese patients. *Dermatol Surg.* 2008 May;34(5):693-700; discussion 700-701.)

フラクショナル・フォトサーモライシスも、アジア人患者の肝斑治療に効果があるようです、と Pandya 氏は付け加える。(Rokhsar CK, Fitzpatrick RE. The treatment of melasma with fractional photothermolysis: a pilot study. *Dermatol Surg.* 2005 Dec;31(12):1645-1650.) 「今後、この手法はさらに大規模な比較試験で検討する必要があります」。

## 「驚くべき」発見

ケラチノサイトが担っている色素輸送の役割に関する新たな発見は、色素障害の治療を根底から変える可能性がある。

最近の研究から、これまで考えられていたように、メラノサイトまたは色素自体だけでなく、ケラチノサイトも皮膚細胞内の色素を調節するプロセスを担っていることが示唆されている。

色素沈着の調節に関しては、「表皮細胞成分の約 2.5% を構成するメラノサイトが色素を生成します。メラノサイトはさまざまな量および種類の赤、黄、黒、または茶の色素を生成することができます」と、シンシナティ大学医学部皮膚科・細胞生物学科教授の Raymond E. Boissy 氏は語る。

色素は、生成されると表皮の細胞容積の約 90% を構成するケラチノサイトに輸送される、と同氏は語る。「実際に皮膚上に見えるのは、ケラチノサイト内の色素です」。

### 色素顆粒の分布

「色素の分布は、色の薄い皮膚に比べ濃い色の皮膚では異なることがわかっています。アフリカ人の皮膚では、色素顆粒はすべてケラチノサイトの細胞内に拡散しています。しかし白人の皮膚では、色素顆粒は細胞膜で囲まれた中心部に凝集しています」と Boissy 氏は説明する。皮膚の色素顆粒が凝集されると、色素の表面積は最小限となる。そのため、「体に当たる入射光の吸収は小さく、多くは体から反射されます」。

「当研究室では、ケラチノサイト内の色素顆粒の分布にみられる差異を調節しているものは何かを解明しようと試みています。そしてアフリカ人グループおよび白人グループのケラチノサイトおよびメラノサイトを培養し、分布パターンの差異を再現することに成功しました」と Boissy 氏は語る。

異なる人種から得た 2 つの細胞型を混合した結果、「この分布パターンを調節するのは色素またはメラノサイトではなく、ケ

Dr. Boissy says that when his team mixed together the two cell types from the different racial groups, "We found that what regulated this distribution pattern was not the pigment or the melanocyte — it was the keratinocyte itself (Yoshida Y, Hachiya A, Sriwiriyanont P, et al. Functional analysis of keratinocytes in skin color using a human skin substitute model composed of cells derived from different skin pigmentation types. *FASEB J.* 2007 Sep;21(11):2829-2839.). That's a startling new finding regarding how much of a regulatory role the keratinocyte plays in skin color complexion."

Dr. Boissy says he and his colleagues also have shown that Japanese and Chinese skin color represents an intermediate distribution pattern between African and Caucasian skin. "In the keratinocytes of Asian skin," he explains, "there's almost a 50-50 ratio between clustered and individually distributed pigment granules."

These findings could profoundly change the treatment of pigmentary disorders, says Dr. Boissy. Unlike hydroquinone, which affects not the keratinocyte but the melanocyte, he adds, "Modulating how the keratinocyte deals with pigment after it is received could allow the keratinocyte to make the skin lighter or darker."

ラチノサイト自体であることが明らかになりました。(Yoshida Y, Hachiya A, Sriwiriyanont P, et al. Functional analysis of keratinocytes in skin color using a human skin substitute model composed of cells derived from different skin pigmentation types. *FASEB J.* 2007 Sep;21(11):2829-2839.) ケラチノサイトが皮膚の色を調節する役割担っているというのは、驚くべき新たな発見です」と Boissy 氏は語る。

また、日本人および中国人の皮膚の色素がアフリカ人および白人の皮膚の分布パターンの中間であることも明らかにした、と Boissy 氏は語る。「アジア人の皮膚のケラチノサイトでは、凝集している色素顆粒と拡散している色素顆粒の比率は約 50 対 50 です」。

さらに Boissy 氏は、「これらの所見は、色素障害に対する治療を根底から変える可能性があります。メラノサイトに作用するハイドロキノンを用いるのではなく、色素を受け取ったケラチノサイトの色素輸送を調節することによって、皮膚の色を薄くしたり濃くしたりすることが可能になると考えています」と語っている。

本誌は米国の治療に関するレポートであり、本邦では承認されていない薬剤あるいは本邦とは異なる用法・用量、効能・効果で使用されている成績が含まれていますので、ご注意ください。

## An Editorial Supervisor's Comment

社会保険中央総合病院 皮膚科 部長 鳥居 秀嗣 先生

今回のデルマレポートの前半は白斑、後半は肝斑をはじめとした色素沈着症について、近年の米国における治療の工夫や基礎研究の現状などを幅広く解説しています。

まず白斑については、基礎研究の分野で疾患感受性遺伝子の同定が進んでいる一方、抗酸化剤の補給が色素の再生へとつながる可能性も示唆されています。表皮細胞浮遊液移植などとともに、今後有効な治療法としてのエビデンスの蓄積が望まれます。また吸引水疱蓋移植やパンチ移植などは、わが国でも古くから行われている治療法ですが、近年はレーザーを用いた皮膚剥離術や術後光線療法の追加などの工夫がなされ、その有用性が再認識されているようです。光線療法はやはり NB-UVB が主流ですが、エキシマ・レーザーとステロイド外用の併用療法も新たな選択肢として注目されている状況は本邦と類似しています。QOL についての記載では、白斑患者がいかに精神的に追い込まれているかが生々しく伝わってきます。わが国でも白斑に対する一般の認識は未だ低く、財団の設立などを通して、積極的な啓発活動を推し進めていくべきと思われる。

後半の色素沈着症、特に肝斑では、生活指導なども含めた体系的なアプローチの重要性が説かれています。わが国でも日光照射時間や紫外線強度などには地域差があり、サンスクリーンの使用にはきめの細かい指導が必要ですし、やはり経口避妊薬の確認なども忘れてはならない事項です。現状ではハイドロキノンが肝斑に対して最も効果的な薬剤であることは共通の認識のようですが、その使用は米国でも依然慎重であることがうかがえます。すでに国内でも 4% 以上のものが商品化されていますが、これらを漫然と使用せず、定期的に効果および副作用を確認すべきであるのは、わが国の専門家も指摘しているところです。ハイドロキノン以外の美白剤や、色素沈着に対するピーリング、レーザー治療については近年さまざまな試行錯誤がなされていますが、米国でもやはり大規模比較試験の必要性が指摘されています。一方、基礎研究の領域で、ケラチノサイト内の色素顆粒の分布が、メラノサイトではなくケラチノサイト自体により調節されていることが報告されましたが、これは特に老人性色素斑や脂漏性角化症などの角化異常を伴う色素沈着症の研究・治療に、新たな方向性を与える興味深いものです。

白斑、色素沈着症いずれも確立した治療法はなく、暗中模索の現状ですが、規模も選択肢も豊富な米国からのこれらの疾患に関する報告は、我々にとって大いに参考になります。明日からの診療、研究にお役立ていただければ幸いです。

### Member of editorial board:

照井 正  
日本大学医学部 皮膚科 教授

林 伸和  
東京女子医科大学 皮膚科 准教授

鳥居秀嗣  
社会保険中央総合病院 皮膚科 部長

Co-Chairmen:  
Alan B. Fleischer, Jr., M.D.  
Professor and Chair of  
Dermatology

Steven R. Feldman, M.D., Ph. D.  
Professor of Dermatology,  
Pathology, and Public Health  
Sciences

Wake Forest University  
School of Medicine  
Medical Center Blvd.  
Winston-Salem NC

KIKAKU AMERICA  
INTERNATIONAL  
Executive Editor:  
Peter Sonnenreich  
Contributing Editor: John Jesitus  
Art Director: Tara Hager

MARUHO DERMA REPORT™  
is produced by Kikaku America  
International. This publication  
may be reproduced in whole or  
in part.

To initiate or discontinue  
MARUHO DERMA REPORT™  
subscription, contact:  
Kikaku America International  
2600 Virginia Avenue, N.W. # 517  
Washington, D.C. 20037  
Ph: (202) 338-8256  
Fax: (202) 337-3496  
info@maruhoderma.com

©2009 Maruho Co., Ltd.