

## 2

特集 とことん、肝斑

## 肝斑に対する内服治療のエビデンスを踏まえて

木村有太子

順天堂大学医学部附属浦安病院 皮膚科 准教授

肝斑に対する内服治療について、有効性を示した論文を中心にまとめた。まず、トラネキサム酸の内服治療は安全性と有効性が示される多くの報告があり、肝斑の内服治療では第一選択といえる。海外では500mg/日か750mg/日の内服により、8～12週間で十分有効性が示されていた。本邦における臨床研究でも、ビタミンCとL-システインの合剤と、これにトラネキサム酸(750mg/日)を加えた8週間の内服治療の結果、トラネキサム酸非含有製剤と比較して有意に改善率が高かったと報告している。ビタミンCについては、ビタミンCとビタミンEの配合剤がビタミンC単剤に比べて有意な差で有効であったと報告されている。その他、ポリポディウム ロイコトモス、カロテノイド、メラトニンによる肝斑に対する内服治療について有効性を示す文献はあるが、文献の数はまだ少なく今後のさらなる検討が必要であると考えられる。

## はじめに

肝斑は日本人を含むアジア系人種において比較的頻度の高い色素異常症の1つである。大部分が女性で、30～40代に生じる。典型的な臨床像として顔面の頬部、前額部、口周囲の褐色色素斑を特徴とする<sup>1)</sup>。「シミ」を主訴として来院する患者の多くは肝斑であり、顔面の色素沈着症として頻度が高い疾患であるため、正しい診断と適切な治療が大切である。治療は、サンスクリーンなど用いて紫外線防御を行い、経口避妊薬の内服中止や摩擦などの悪化因子の除去を指導する。さらに、外用薬・内服薬・ケミカルピーリングの他、イオントフォレーシス、光治療や低出力によるレーザー治療の報告もある。本稿では内服による肝斑治療について、作用機序や臨床効果など解説する。

## 肝斑の内服治療に用いられる薬剤

## トラネキサム酸

トラネキサム酸(trans-4-aminomethylcyclohexanecarboxylic acid;t-AMCHA, 以下TA, 図1)は止血作用、抗アレルギー作用、抗炎症作用を持つ抗プラスミン薬であり、保険適用外であるが肝斑の治療において世界中で幅広く使用されて

いる。TAによる肝斑の治療には、内服治療以外にも外用治療、microinjectionを中心とする局所注射、イオン導入などによる方法がある。

## 作用機序

肝斑では、プラスミンが活性化した結果としてメラニン産生が亢進し、かつ真皮に炎症反応が生じている。TAが肝斑の治療に有効な理由として、①抗プラスミン作用を介してメラニン産生を抑制する、②メラノサイトに直接働きメラニン合成を抑制する、③プロスタグランジン産生を阻害することによって抗炎症作用を持つなどの作用によって改善すると考えられている<sup>2)</sup>。また、肝斑病変ではvascular endothelial growth factor (VEGF) 発現の有意な増加を示し、肝斑での血管新生の重要性が報告されている<sup>3)</sup>。TAは、細胞外基質に結合したVEGFを遊離型へ変換する作用、血管新生由来のbasic fibroblast growth factor (bFGF)を抑制する作用なども報告されている<sup>4)</sup>。

組織学的に検討した報告では、TA内服後に表皮の色素沈着の減少、真皮の毛細血管・肥満細胞の減少がみられていた<sup>5)</sup>。

## 臨床効果

1979年に二条<sup>6)</sup>が慢性蕁麻疹の治療にTA(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た。つまり、TAが偶然にも肝斑に奏功したことがきっかけであった。それ以来、TA内服治療は肝斑治療の第一選択とされてきた。日本の報告ではTA 1000mg/日とビタミンC 1000mg/日の併用療法において8週間の投与にて124例の肝斑で軽度改善以上が84.7%であり、投与4週間で効果の発現がみられたという。副作用も2例で軽

度なものであり、安全で有用な薬剤であると報告された<sup>7)</sup>。また、川島ら<sup>8)</sup>による多施設無作為化比較試験では、TA含有剤が有意に肝斑を改善させたことを報告している。この試験は、ビタミンCとL-システインの合剤と、これにTA(750mg/日)を加えた内服薬とによる比較試験である。スキントーン・カラスケール評価での肝斑改善率は、TA含有剤が60.3%であるのに対し、非含有剤が26.5%と有意に高かった。自覚症状、写真判定、画像診断においてもTA含有剤のほうが非含有剤に比べ有意に改善率が高いことが示された。副作用についても、いずれも軽度であり、重篤なものは認められなかった。

海外でのTA内服治療の有効性を示した主な論文は、少なくともシステマティックレビューだけでも7件、ランダム化比較試験(randomized controlled trial; RCT) 7件、コホート研究1件、ケースコントロールスタディーが2件あり、有効性を示すには十分な論文数が検索された。アジアを中心に報告が多く、いずれも1日量が500mg/日か750mg/日で有効性を示していた。副作用で目立ったものとして消化器症状や頭痛の他、比較的多く月経異常関連報告がみられていた<sup>9)</sup>。Sarma<sup>10)</sup>は、TA内服治療の有効性を示した10件のstudy(RCT3件含む)、計1050人のアジア人を解析したところ、投与量は500～750mg/日、分割投与であり、多くは4週間で効果発現したと報告している。重大な副作用はプロテインS欠乏症の患者で深部静脈血栓症1例であり、他は軽度な胃腸障害などであった。結論としてグレードAの推奨としている。Balaら<sup>11)</sup>によると、経口TAは低用量(500mg/日)で、短期間(8～12週間)でさえ、肝斑に対して有効性と安全性が示されている。また、肝

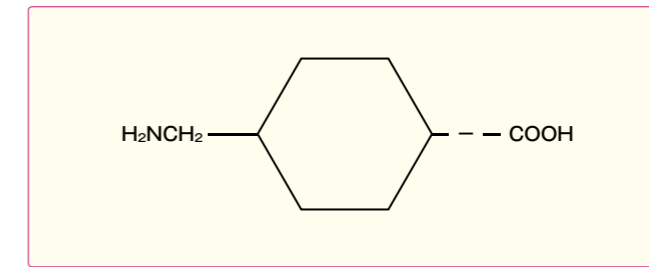


図1 トラネキサム酸の構造式