

# 特別寄稿

## しみの治療と美白化粧品

神戸大学医学部皮膚科講師 船坂陽子

### 1. はじめに

顔面の色素斑を気にして、その改善を求める女性が増加している。いわゆるしみの主な内分けとしては、日光性黒子、肝斑、雀卵斑などがあげられる。その積極的な治療としてはケミカルピーリングが比較的簡便で速効性の効果を示すことより、近年本邦でも盛んに行われる様になっている。さらに美白剤と併用すると、より効果的であることも明らかにされている。本稿では、しみ治療を対象としたケミカルピーリングについて紹介すると共に、既知の各種美白剤の作用機序について概説する。

### 2. しみの治療 (表1)

顔面の色素斑は紫外線暴露により増悪するため、サンスクリーン剤外用等による遮光がその増悪を予防するのに必要である。従来、遮光による予防に加え、美白剤の内服、外用による治療が一般に行われてきた。ドライアイスを用いた凍結療法も用いられてきたが、ドライアイス単独では炎症後色素沈着や癬痕形成などをおこす可能性があった。近年、比較的簡便で副作用少なくなかつ治療効果が高いものとして、ケミカルピーリングが本邦においても注目を集めるようになった。使用する薬剤によっては、レーザーと同程度の速効性の効果が得られる。加えて、皮膚のきめや小じわなどの改善も図ることができるため、皮膚の若返り術 (skin rejuvenation) とも呼称されている。

表1 しみの治療

内服療法
外用療法
凍結療法
ケミカルピーリング
レーザー

### 3. ケミカルピーリング

ケミカルピーリングは、一ないし数種類の化学物質を皮膚に塗布することにより、一定の深さで皮膚を剥脱すると共に、皮膚の新生をはかる治療法で、メスを用いない化学的手術療法ともいえる。用いる薬剤の種類や濃度等により、皮膚への反応、すなわち剥脱される皮膚の深さがコントロールされる (表2<sup>1)</sup>)。頻用されているグリコール酸は、アルファヒドロキシ酸の一つであり (図1)、アルファヒドロキシ酸は種々のフルーツに含まれているため、別名フルーツ酸とも呼称されている<sup>2)</sup>。アルファヒドロキシ酸は角質層の結合力を弱め、その結果、角質を薄くする作用と線維芽細胞の代謝を活発にする作用、およびメラニン生成における酪氨酸チロシナーゼ活性を抑制する作用がある。この作用を利用して肝斑を初めとする各種色素沈着症 (角層を剥がすことによる古いメラニンを除去およびメラニン生成の抑制)、にきび、脂漏性皮膚炎 (毛孔を開大し、皮脂の分泌を促す)、皺、たるみ (線維芽細胞の代謝を活発にする) が治療される。

図2にその方法を簡単に示した。洗顔後、水溶性のグリコール酸を皮膚へ十分に透過させる目的で顔面の皮脂を除去する。20~70%のグリコール酸を皮膚状態、年齢に応じて塗布し、3・5分間放置する。重炭酸水素ナトリウム含有液にて中和、洗顔後、氷ガーゼにて約10分冷

表2 ケミカルピーリングの深さによる分類と用いる薬剤 (Brody HJ, 1999<sup>1)</sup> より改変して引用)

Superficial (表皮基底層、一部真皮 乳頭層まで)	<p>・ヒドロキシ酸 (グリコール酸、乳酸)</p> <p>TCA (10-35%)</p> <p>ジェシナー氏液 (レゾルシノール + サリチル酸 + 乳酸)</p> <p>レゾルシノール</p> <p>サリチル酸</p> <p>ドライアイス</p> <p>トレチノイン</p>
Medium-depth (真皮乳頭層もしくは 真皮網状層上部まで)	<p>ドライアイス + TCA (35%)</p> <p>ジェシナー氏液 + TCA (35%)</p> <p>グリコール酸 + TCA (35%)</p> <p>TCA (50%)</p>
Deep-depth (真皮網状層中部まで)	<p>TCA (50-70%)</p> <p>フェノール (88%)</p> <p>ベーカーゴードン液 (48%フェノール)</p>

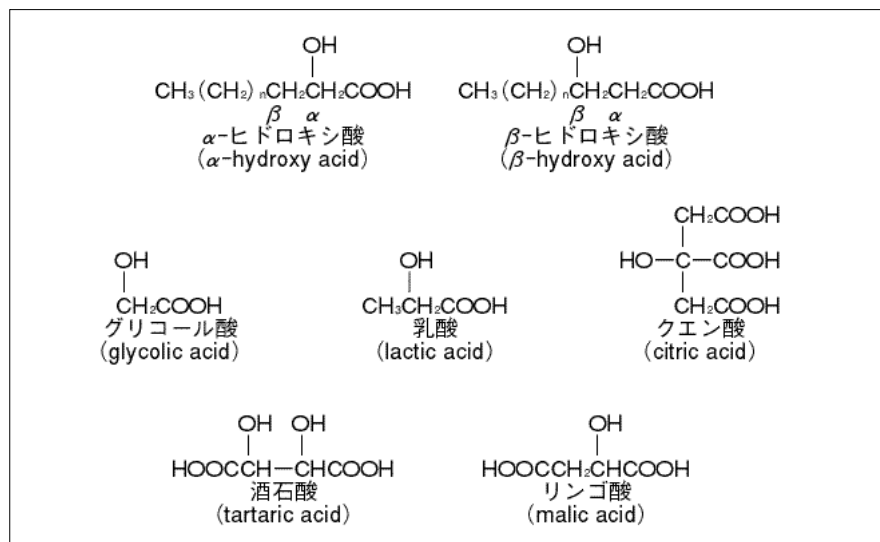


図1 アルファヒドロキシ酸の化学構造 (正木、1999<sup>2)</sup> より引用)

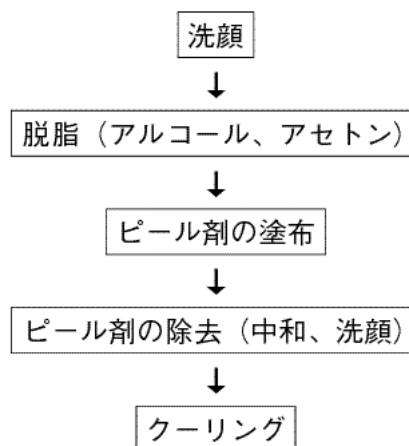


図2 グリコール酸ピールの基本手技

却する。この後、概ね通常に化粧ができるのが利点である。皮膚の角層が薄くなるため、紫外線に対して過敏となるので、日常の遮光（SPF 20以上のサンスクリーン剤の外用）と保湿に留意する。角層のターンオーバー亢進に伴い、古いメラニンが除去されて、早い場合、約2週後には色素斑の消失がみられる。本療法は、美白剤を併用するとより効果的である。表3に美白剤とピーリングの併用療法の有効性の報告例をまとめた<sup>3)5)</sup>。

#### 4. 美白剤の作用機序・効果

現在、用いられている主な美白剤を表4に示す。欧米では他に、アゼライン酸がハイドロキノンと同程度の作用を示すものとして用いられている（総説は文献6を参照）。メラニン生成に関わる酵素は、図3<sup>7)</sup>に示すようにチロシナーゼ、TRP2（ドーパクロムトートメラゼ）、TRP1（DHICAオキシダーゼ）、pMel17（DHICAポリメラーゼ）の4種が現在までに明らかにされている。黒いメラニンであるユー

表3 しみに対するケミカルピーリングの効果

1. 各種ピーリング剤（α-ヒドロキシ酸、サリチル酸、ジェシナー氏液、TCA）は白人のみならず、東洋人においても色素沈着症の治療に有効である。
2. 美白剤単独よりピーリング併用の方がその効果が早く出現し、かつより大きな効果を示す  
2%ハイドロキノン10%グリコール酸含有ゲル外用に加え、グリコール酸ピーリングを併用すると炎症後色素沈着が速やかに軽快した
3. 美白剤含有ゲルの方がピーリング剤単独ゲルより有効である  
10%グリコール酸2%ハイドロキノン2%コージ酸含有ゲルの方がコージ酸不含ゲルより肝斑の治療により有効  
1%ビタミンC含有8.8%乳酸ゲルの方がビタミンC不含ゲルより日光性黒子の治療により有効

表4 美白剤の種類

外用	内服
アルブチン	ビタミンC
コウジ酸	ビタミンE
ビタミンC誘導体	トラネキサム酸
油溶性甘草エキス	システイン
レチノイド	グルタチオン
カミツレエキス	
リノール酸	
エラグ酸	
ルシノール	
α-ヒドロキシ酸	
ハイドロキノン	

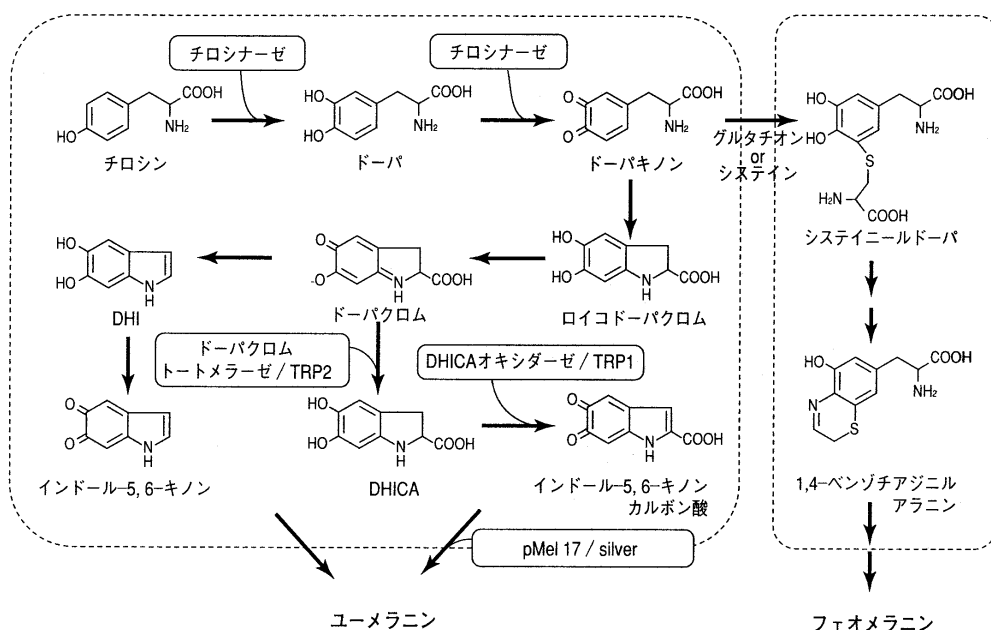


図3 メラニン生合成経路 (Furumura M et al, 1996<sup>7)</sup> より引用)

メラニン生成に最も相関する（必ずしも相関するわけではないとの報告もあるが）パラメータとして、律速酵素チロシナーゼの活性抑制度が、主としてその評価項目として検討に用いられてきた。ハイドロキノンのような副作用をもたないフェノール化合物として、本邦で開発されたアルブチンについては、最も早期から精力的に、その美白機序についての研究が進められてきた。その後開発され、あるいは検討されて

きた、各美白剤の作用機序については表5にまとめた。メラノサイトに働いて、そのメラニン生成を抑制する直接作用に加え、システインのように、ケラチノサイトから産生、分泌（放出）されてメラノサイトのメラニン生成を刺激するPOMC（MSHの遺伝子）の発現を抑制することにより、UVBによるメラニン産生亢進を抑制する、間接的なパラクリン機序に関する検討も進められている。

表5 美白剤の作用機序

1. アルブチン チロシナーゼの活性抑制（拮抗阻害） 紫外線によるメラノサイトの樹状突起の形成や伸長の抑制 スーパーオキシドアニオンおよびヒドロキシラジカル産生抑制	8. エラグ酸 チロシナーゼの活性抑制（銅との結合を阻害）
2. コウジ酸 チロシナーゼの活性抑制（銅イオンキレート作用による） DHIと中間代謝物を形成してメラニンポリマー生成を阻害	9. ルシノール チロシナーゼの活性抑制（拮抗阻害） TRP1の活性抑制
3. ビタミンC誘導体 チロシナーゼの活性抑制 ドーパキノンをもドーパに還元 黒色の酸化型メラニンを還元	10. ヒドロキシ酸 チロシナーゼのmRNA発現抑制 色素顆粒の拡散亢進（ケラチノサイトのturn over亢進）
4. 油溶性甘草エキス チロシナーゼの活性抑制	11. ハイドロキノン チロシナーゼの活性抑制（拮抗阻害） メラノサイトの破壊（DNA、RNA合成抑制） メラノソームの分解
5. レチノイド チロシナーゼの活性抑制 色素顆粒の拡散亢進（ケラチノサイトのturn over亢進）	12. ビタミンE チロシナーゼの活性抑制 DHICAポリメラーゼの活性抑制
6. カミツレエキス エンドセリン1のメラノサイトに対する受容体を介した細胞内情報伝達機構を抑制	13. トラネキサム酸 メラノサイトの増殖抑制
7. リノール酸 チロシナーゼの活性抑制（チロシナーゼの分解促進） 色素顆粒の拡散亢進（ケラチノサイトのturn over亢進）	14. システイン チロシナーゼの活性抑制（mRNA発現抑制） ケラチノサイトのUVB誘導POMC mRNA発現誘導抑制
	15. グルタチオン チロシナーゼの成熟化を抑制（ERからのexitを阻害）

## 5. 美白剤の今後の展望

特に肌の色の白さを美の一つとして考える傾向にある本邦において、美白化粧品の開発が盛んに行われ、その奏功機序に関する研究も熱心に行われてきた。紫外線が直接あるいは間接的に遺伝子に傷をつける機序、またその結果として促進される光老化の分子生物学的および生化学的な手法を用いた解析が進むにつれ、このような方面からのアプローチによる美白剤の開発も必要と思われる。光老化の各種症状の内、最も危険な紫外線発癌が、特に欧米の赤毛のヒトに多いことから、かの地ではサンスクリーン剤使用推奨キャンペーンが活発に行われている。赤毛のヒトの毛髪および皮膚では前述した黒いユーメラニンに対し、赤黄色いメラニンであるフェオメラニンの相対的含有率が高いことが明

らかにされている（総説は文献8を参照）。従って美白化粧品を評価するにあたり、紫外線発癌（特にメラノーマ発生）に關与するフェオメラニンの形成過多に注意を払い、紫外線による遺伝子損傷への影響をも検討する必要があると思われる（表6）。

## 6. おわりに

近年、ケミカルピーリングおよびレーザー治療が普及するにつれ、いわゆるしみに対する治療が、簡便かつ即効性を示すものとなってきている。しかしながら、一旦消えたしみも、また年令を重ねるにつれ新生してくるものであり、サンスクリーンや美白剤の併用は依然として必要なものである。

表6 美白剤の評価項目

1. メラノサイトのメラニン生成の抑制
2. ケラチノサイトのパラクリン因子生成、分泌（放出）の抑制
3. 紫外線による遺伝子損傷への影響

### <文献>

- 1) Brody HJ : Skin resurfacing:chemical peels, in Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB(eds): Dermatology in General Medicine, McGraw-Hill, New York 1999, pp. 2937-2947
- 2) 正木 仁 : 5. スキンケアの実際, ヒドロキシ酸の作用, 皮膚科診療プラクティス, 田上八朗, 宮地良樹, 滝川雅浩 編, 文光堂, 東京 1999, pp. 121-123
- 3) Burns RL, Prevost-Blank PL, Lawry MA, Lawry TB, Faria DT, Fivenson DP : Glycolic acid peels for postinflammatory hyperpigmentation in black patients, Dermatol Surg, 23, 171-175, 1997
- 4) Lim JTE: Treatment of melasma using kojic acid in a gel containing hydroquinone and glycolic acid, Dermatol Surg, 25, 282-284, 1999
- 5) Smith WP : The effects of topical L(+)actic acid and ascorbic acid on skin whitening, Int J Cosmet Sci, 21, 33-40, 1999
- 6) 船坂陽子, 市橋正光 : 色素沈着の外用療法, 臨皮, 51, 144-147, 1997
- 7) Fukumura M, Sakai C, Abdel-Malek Z, Barsh GS, Hearing VJ : The interaction of agouti signal protein and melanocyte stimulating hormone to regulate melanin formation in mammals. Pigment Cell Res., 9, 191-203, 1996
- 8) 船坂陽子 : フェオメラニン, KEY WORD 1999-2000 皮膚疾患, 竹原和彦, 島田眞路, 相馬良直 編, 先端医学社, 東京 1999, pp. 122-123