

乳頭乳輪の色調改善治療

東京大学形成外科
飯塚文子、吉村浩太郎

はじめに

バストの大きさや形だけでなく、乳頭乳輪の大きさや色調も、バストの美しさを決定付ける要因となる。いまや豊胸術はよく認知されているが、乳頭乳輪を外用剤でピンク色にすることができるとはまだまだほとんど知られていない。じつは乳頭乳輪の濃い色調を気にしている女性は非常に多いが、治療法があることを知らないために、また非常に微妙な部位だけに相談できずにいる場合が多い。

乳頭乳輪は幼少のころから色調が濃い場合もあるが、思春期やそれ以降に色が濃くなる場合が多い。乳頭乳輪の色調は思春期以降の女性ホルモンの上昇により影響を受けやすく、さらに下着でこすれて繰り返し機械的摩擦を受けたりと、炎症後色素沈着を起こしやすい大変デリケートな部位である。有色人種の女性は乳頭乳輪も濃い色調である傾向がある。

乳頭乳輪の色調改善には、ケミカルピーリングやタトゥー、レーザー照射などの治療が試みられたが、一般的に難しいとされこれまでに有効な治療として報告されたことがなかった。ハイドロキノンなどの漂白剤を併用したAHAやTCAによるケミカルピーリングは、色調が改善するには至らず、白やピンクのタトゥーを入れると、見た目は不自然になり元に戻すことは不可能に近かった。レーザー照射、たとえばQスイッチルビーレーザーやQスイッチNd:YAGレーザー、ダイレーザーは、たしかに色調を変えることはできるが、図1に示すようにしばしば脱色素や瘢痕をきたし、悲惨な後遺症を残すこともある。

われわれはこれまでに、さまざまな色素沈着に対しハイドロキノンと併用したアグレッシブで漂白効果の高いトレチノイン療法を報告してきたが^{1,2}、このノウハウを乳頭乳輪の色調改善に応用し、独自のプロトコルを確立している³。乳頭乳輪の色調改善に関して瘢痕形成や脱色素を生じることなく有効性を示した報告は我々の報告³が初めてであり、今回はその具体的な方法と特殊性を中心に述べる。

作用原理

本治療におけるこのトレチノインとハイドロキノンの作用機序は十分に理解される必要がある。

トレチノインは表皮角化細胞を増殖させ、表皮ターンオーバーを早めることにより表皮内のメラニン顆粒の排出を促す作用がある⁴。トレチノイドによりsuprabasal keratinocytesからHB-EGF (heparin-binding EGF-like growth factor) が分泌されparacrineにより表皮角化細胞の増殖が促進される^{5,6,7}。またこれに伴い表皮のターンオーバーが早まる。ターンオーバーが早まると角質の剥離(落屑)が絶えず見られる。さらに表皮角化細胞間や角質にヒアルロン酸などのムコ多糖類の沈着を促し、表皮は厚みを増してくる。事実、トレチノインの外用により組織学的には2週間程度の短期間で、表皮の肥厚、劇的な表皮メラニンの減少が認められた(図2)。この表皮内メラニン排出効果は、トレチノイドに特異的で、AHAやTCAなどのケミカルピーリング剤では得られないものである。

一方、ハイドロキノンにはメラニンの排出効果は持たないが、メラノサイトに対してチロジナーゼ活性の抑制、細胞毒性など、新しいメラニン産生を強力に抑えることでありこれは本治療においては非常に重要な作用である。トレチノインは、メラノサイトに対してのチロジナーゼ活性抑制、細胞毒性、メラニン産生抑制などの直接的効果はわれわれの研究でも実験的には認められない⁸。またわれわれの経験からすると、ハイドロキノンの効果はコウジ酸よりはるかに強力であり、コウジ酸ではbleaching phaseで引き起こされる炎症後色素沈着を必ずしも防ぐことができない。現在ではわれわれはもはやコウジ酸は使っていない。

このようにトレチノインとハイドロキノンとは両者が互いにうまく補い合ってメラニンの少ない表皮角化細胞に置き換えていることから、これらまったく作用の異なる2つの薬剤は別々に準備することが重要で、別々だからこそ外用範囲と時期をずらして使うことができ、これにより本プロトコルでは各薬剤の威力が最大限に引き出され、アグレッシブな治療につながる。

外用剤の調合

認可されていないトレチノイン酸やハイドロキノンなどを患者に処方するためには、海外より製品を個人輸入するか、院内調合をすることになる。われわれの施設では0.1%、0.2%、0.4%のトレチノイン水性ゲル(以下トレチノイン)と5%ハイドロキノン7%乳酸プラスチックベース(以下ハイドロキノン乳酸プラスチックベース)、5%ハイドロキノン7%アスコルビン酸(以下ハイドロキノンアスコルビン酸)を月に1度院内調合している²。

トレチノイドは脂溶性であり、オイル、ワセリンなどの基剤のままでは皮膚への浸透が極めて悪い特徴がある。また、トレチノインやオールトランスレチノールなどは光、熱により分解され安定性が悪い。そのため薬剤の粒子自

体か、基剤などに工夫し毎月 1 回調合する必要がある。さらに厳重な冷暗所保存(4℃)を行うが、それでも 1 ヶ月間で約 1 割分解していく。院内調合は手間がかかるが、自由に濃度や基剤を変えられ、またある程度以上の消費量があればコスト面でも非常に有利である。われわれの施設では、製剤を 10g 単位の遮光効果に大変優れたステンレスチューブに密封し処方している。通常のプラスチック軟膏壺の場合は劣化が非常に早いので注意を要する。

水性ゲル製剤は水分が 95%以上を占め、皮膚浸透性が極めて高く、原末のコストパフォーマンスという面からは非常に経済的である。親水軟膏やクリーム基剤などを使うことも可能であるが、皮膚浸透性は数倍、ワセリンだと 10 倍以上落ちるため、濃度をそれなりに上げる必要が生じる。

トレチノイン酸の治療では投与量が非常に重要な要素となり、院内調合の製剤方法が異なれば反応も変わってくる。よってある程度の数の患者の反応を見て、自分が処方している製剤がどの程度のかかを十分理解して使用方法を適宜変更、調整する必要がある。本治療には 0.2%、0.4%のトレチノイン水性ゲルと、ハイドロキノン乳酸プラスチベースもしくはハイドロキノンアスコルビン酸を用いる。

治療方法

このプロトコールは 4~8 週間の bleaching phase (積極的に漂白を行う期間)と 4~6 週間の healing phase (漂白後に残る皮膚炎を大事に冷ましていく期間)の 2 段階よりなる。bleaching phase には紅斑や落屑といった一過性の刺激性皮膚炎が見られる。十分な反応が生じたら、新たな炎症後色素沈着を生じさせないように注意しながら、紅斑と落屑を冷ましていく healing phase に移行する。

一般的にトレチノイン外用開始後数日のうちに紅斑と落屑が認められるようになる。紅斑と落屑は bleaching phase の段階では常に認められる。落屑が繰り返し生じることによって乳頭乳輪の色調の変化が認められてくる。たいてい bleaching phase では 4~8 週ほどで十分な色調改善が得られるようになる。Healing phase にはいると紅斑は徐々におさまってきて、くすみの取れた状態が維持されるようになる。

Bleaching phase

はじめの bleaching phase では、患者自身にトレチノイン水性ゲルおよびハイドロキノン乳酸プラスチベースを 1 日 2 回患部に外用させる。まず清潔にした乳房全体に 10%高濃度ビタミン C(アスコルビン酸リン酸ナトリウム)ローションをなじませる(図 3)。次にワセリンもしくはゲンタシン軟膏を、乳頭乳輪を避けるようにしてその外側に広めにうすく塗布する(図 4)。つづいてトレチノイン水性ゲルをベビー綿棒を用いて乳頭乳輪にそこからはみ出さないように 2~3mm 内側を塗布する(図 5)。この際ははじめからトレチノインゲルは 0.2%を用いる。適量であればすぐに乾く。ここですぐに乾かないほど大量塗布するのは十分避けるよう指導する。その上からさらに、ハイドロキノン乳酸プラスチベースを乳頭乳輪からはみださないように外用する(図 6)。この点は顔面の治療と異なる大事な点である。ハイドロキノン乳酸プラスチベースで irritation が強すぎる場合は、ハイドロキノンアスコルビン酸に変更する。

通常、トレチノイン外用開始後数日で紅斑や落屑や刺激感などの反応性の皮膚炎症状が現れる。このため、患者は治療開始後 1or2、4、6、8週目の頻繁な通院が求められる。2 度目の診察日は必ず 2 週間以内に設定し、それまでは朝晩 1 日 2 回の塗布を続けてもらう。2 週目に診察した際、皮膚炎症状が十分に現れない場合にはより強力な 0.4%トレチノイン水性ゲルに変更し、さらに 2 週間塗布を続けてもらう。

乳頭乳輪は irritation がやすく、その痛みには耐えられない状況に陥りやすい。その場合は、あらかじめ患者に、一時的にワセリン、トレチノインのみ塗布を中止してもいいこと、ただしその際にも高濃度ビタミンCローションとハイドロキノンの外用はかならず続けることが重要であることを説明しておく。

トレチノイン塗布を開始して 4~8 週間経過し、乳頭乳輪の反応性の皮膚炎が十分見られたところで、ワセリン、トレチノインゲルの使用を中止し、高濃度ビタミン C ローションとハイドロキノンのみに切り替える。この段階から healing phase に移行する。その際に患者がさらに色調改善を望んだ場合には、いったんトレチノイン外用を中止して healing phase に入り、4~6 週間の休薬期間をはさんだ後にまた同様の bleaching phase を繰り返す。

トレチノインは耐性を生じやすく 8 週間以上連続使用しても効果が上がりにくいいため、1 クールの治療にて十分な効果が得られなくても、トレチノイン使用期間は 8 週間を限度とする。その耐性は休薬により速やかに解消されるため、複数回治療を繰り返す場合、1ヶ月以上、できれば 2~3ヶ月の間隔をおいて次クールを行うのが望ましい。治療初期の連続使用が困難となり十分な効果が得られない場合はできるだけ早期にトレチノインをいったん中止し、十分な間隔をおくことが最終的に良い結果を得るためには近道となる。

代表的症例を図 7~9 に供覧する。

Healing phase

Healing phase に移行したら、紅斑が消えるまで最低 4 週間以上は高濃度ビタミンCローションとハイドロキノン

乳酸プラスチベース塗布を続ける。2～3 週間ハイドロキノン乳酸プラスチベースを外用し続けて、いっこうに紅斑が改善しないようであれば、ハイドロキノンアスコルビン酸に切り替える。ただし紅斑が改善しない原因の大半は、大量塗布が好ましいと勘違いしている患者によるところが大きい。ハイドロキノンアレルギー性皮膚炎を起こすことは実際非常にまれであるが(われわれの調べでは 0.3%以下、事前のパッチテスト施行はより望ましい)、大量塗布により容易に刺激性皮膚炎を引き起こすため、ごく適量にとどめておく必要性を説明しておく。紅斑がすっかり消失するまでに通常 4～6 週間はかかる。

こうしてbleaching phase とhealing phaseをあわせた 1 クールの治療は 8～12 週間ほどで終了する^{1, 2, 3}。どちらの段階においても、irritation に対して局所的なステロイド外用は避ける必要がある。

乳輪乳頭の漂白治療の特殊性

乳頭乳輪のトレチノイン・ハイドロキノン療法は、われわれがこれまで多く報告してきた顔面色素沈着の治療と異なりきわめて特徴的である。体幹部は、下肢ほどではないにしても特に顔面と比較して非常に表皮のターンオーバーが遅く反応が鈍い。そのため 0.1%トレチノインより開始しても反応が見られないことが多いうえに、中間濃度の 0.2%から開始して順調に 0.4%に濃度をあげていったとしても、十分な反応がみられないうちに耐性を獲得してしまうことがある。

乳頭乳輪は、思春期以降の内因性の女性ホルモンの影響を受ける部位であるだけでなく、アポクリン腺の開口部であり腋窩や外陰部など同様に皮膚の色素沈着をもともと生じやすい部位とも考えられる。また非常に重要な問題として、常にブラジャーという患部にフィットする布地と接触しているため、こすれて慢性的な機械的摩擦による刺激を受け、さらにムレやすくなる。この状況の蓄積こそがそもそも乳頭乳輪の色素沈着の重大な要因とも考えられるが、とくにこの避けがたい摩擦により治療中製剤が望まないところにまでまわりやすく、トレチノインの副作用である紅斑と落屑を生じた後の炎症後色素沈着を招きやすい。また、その形状が特徴的なため、製剤が乳頭基部に不用意にたまりやすく、摩擦やムレの影響で基部が裂傷を起こして疼痛を生じることもある。

本治療は、粘膜様部位に刺激性のトレチノイン製剤を使用する、非常にアグレッシブでデリケートな治療である。これら特殊な条件のそろった乳頭乳輪の色調改善の治療は、明らかに露出した顔面色素沈着の治療とは違った難しい側面を持つ。この点を解決する方法として、トレチノイン塗布前のワセリンによる周囲の皮膚の保護と、トレチノインとハイドロキノンの塗布範囲の工夫が挙げられる。

不用意に乳輪の周囲にトレチノインがひろがり、その副作用である紅斑、落屑を招くと、本末転倒の新たな炎症後色素沈着を生じてしまう。よってトレチノインが乳頭乳輪を超えてひろがるのをできるだけ防ぐため、大量塗布は避け、さらにあらかじめワセリンで油性の膜を張っておく(図 4)。この油の膜が水性ゲルのトレチノインの浸透をブロックする。

さらにトレチノイン水性ゲルは乳頭乳輪の数 mm 内側にとどめて塗布し(図 5)、ハイドロキノン乳輪からはみ出さないように外用する(図 6)。ハイドロキノン外用は、露出部である顔面にはトレチノイン塗布部位を越えて広めに指導するが、乳頭乳輪の場合は問題の機械的摩擦やムレを考慮して乳頭乳輪に一致した範囲にとどめ、広く外用してはならない。トレチノインがもたらす紅斑と落屑は、製剤を厳密に色素斑からはみ出さないように塗布したとしてもその強力な作用により数 mm 外周に生じてくる。顔面の場合、ハイドロキノンを広めに塗布することにより、生じる全体の紅斑をしっかりカバーしてこれによる炎症後色素沈着を予防するが、乳頭乳輪に限っては摩擦による影響のほうが問題である。

一方で機械的摩擦を考慮しても、治療中患部をコットンであてがうのは必要以上に薬剤を浸透させ好ましくない。さらにはラップで ODT のように密閉してしまうのは薬剤の異常な反応を引き起こしやすく、効きすぎてしまうことになりかねないためなおさら控えるべきである。

さらに本治療は無事治療を終えたあとも重大な問題を抱えている。生理的かつ日常の避けがたい要因から色素沈着が再発するおそれがあることは残念ながら否定できない。いったん色調が改善してもどういふわけか経過とともに再びくすんでくるものがある。一連の厳しい条件が重なり合って引き起こされると考えられるが、再発は本治療のさらに悩ましいところである。

特に北欧人と比較してみても全世界同じように女性はブラジャーを身につけて生活しているのに、もっと言えば、たとえ何人の出産授乳を経験していても、白人は一生乳輪がピンク色なのに日本人は治療後にやはり元に戻ってしまう。この点では有色人種ということ自体が究極の handicap と言わざるを得ない。そのうえで機械的摩擦や内因性のホルモンの影響等がさらに拍車をかけていると考えられる。このため、healing phase において、ハイドロキノン単独療法を最低でも 4 週間以上続けることは再発防止には必須であり、さらには症状に応じて本治療を繰り返すことも必要である。

本治療に伴う副作用について

本プロトコルでは、最初の 2～4 週間のうちは患者は不快な刺激性の皮膚炎に悩まされるが、その分非常に

効率よくメラニン排泄が引き起こされる。この刺激性皮膚炎はトレチノイン療法の唯一にして最大の副作用といえる。顔面であれば患部は赤ら顔のようになり、まるでなんの手入れもしていないような無頓着な肌荒れ状態になる。幸いにも乳頭乳輪は見えない部位だけに紅斑・落屑で人目を気にすることはないが、非露出部だからこそやっかいな問題点を抱えているとも言える。患者が混乱しないように開始前の説明が重要になる。治療中の症例写真を提示しておくことで正確に伝わりやすい。われわれは診察室でインターネットのホームページを見せて視覚的に説明している。

Bleaching phase の時期に生じるこれらの副作用は、紅斑に対しては顔面では紫外線カットの意味もかねてむしろファンデーションの使用を許可しており、積極的にコンシーラーやカバーリングファンデーションを用いてもかまわないとしている。落屑はもともと悩ましいが、抗酸化剤(高濃度ビタミン C ローション)やワセリン、オイル等で保湿、被覆して対応する。ビタミン C は抗酸化作用を持ち、紫外線による皮脂の酸化防止やメラニン生成抑制作用、抗シワ効果、抗炎症効果などがある。ただし安定性が悪いため、その安定化を目的として水酸基をリン酸エステルに置き換えた製剤(アスコルビン酸リン酸ナトリウムもしくはカリウム)が用いられる。われわれはアスコルビン酸リン酸ナトリウムの 10%高濃度ローションを使用している。安定性が悪いため、調整後はトレチノイン水性ゲル、ハイドロキノン軟膏とともに冷暗所での保存が望ましい。

最近ではこのようなトレチノインの欠点をカバーする徐放性のナノ製剤の研究も行われている⁹。徐放されるために副作用である皮膚炎、特に紅斑がかなり軽減される傾向がある。またこの新製剤は不安定なトレチノインの劣化をゆるやかにし、これまでのような月一の頻繁な買い替えを必ずしも強いることがなくなるため患者にとっては朗報である。

刺激性皮膚炎に悩まされる間の局所的なステロイド外用がしばしば問題となるが、ステロイド外用は残念ながら皮膚炎を抑えるのみならずケラチノサイトの増殖や表皮のターンオーバーを抑え、トレチノインのメラニン排出作用を損なわせることになる。よってどちらの **phase** においても避けるべきである。実際われわれはこの治療を始めた当初、トレチノインとあわせてステロイド外用も行っていたが、あきらかにメラニン排出作用が劣る結果となった。この *in vivo* でみられるステロイドによるトレチノインの作用の阻害は、トレチノインが線維芽細胞に働きかけて放出させるサイトカイン(パラクラインで表皮に作用する)がステロイドにより抑制されること¹⁰も原因の一つと思われる。

また一部神経質な反応をよぶ催奇形性に関してであるが、米国ではトレチノイン酸“外用”ではありえないと結論付けられており、仮に注意するとしても“妊娠している女性”のみで十分であるとする意見が多い。われわれは使用中および使用後 1 ヶ月程度は避妊を励行するように指導している。

まとめ

トレチノイン、ハイドロキノンを用いた乳頭乳輪の色調改善は、以上のように大変特殊な治療であり工夫が必要である。同じ量のこれら外用剤を塗布しても、炎症や落屑などの皮膚の状態、獲得した耐性の程度など個人差も生じやすく、また一様に難しいのも事実である。

このような特殊な要因を考慮しつつ、個々の患者においてトレチノイン、ハイドロキノンの能力を最大限に引き出すことが重要で、そのためにはできるだけ患者を頻繁に診て、濃度や塗布量、外用回数の変更、保護剤、保湿剤など他の外用剤との併用や変更を臨機応変に行い、患者に適切なスキンケアの指導を行うことが大切である。さらには治療経過を良く説明して患者との信頼関係を保つことも、デリケートな患部を対象とし紅斑と落屑を伴う本治療では重要な点である。

厳しい条件が重なり合う治療ではあるが、本治療は図 7 のように periareola 切開術後の炎症後色素沈着にも威力を発揮する。豊胸術後にくすんだ乳輪もピンク色にできたらより完璧である。美容外科医にとっては大きな *advantage* になる。術後の観点からも本治療の意義は大きく、われわれ有色人種にはその潜在的需要は果てしなくそして今後ますます多い。

Figure Legends



図 1
色調改善目的に他院でレーザー照射した症例。レーザーの種類は不明。ときに脱色素や瘢痕を引き起こし、こうなると改善は厳しい。

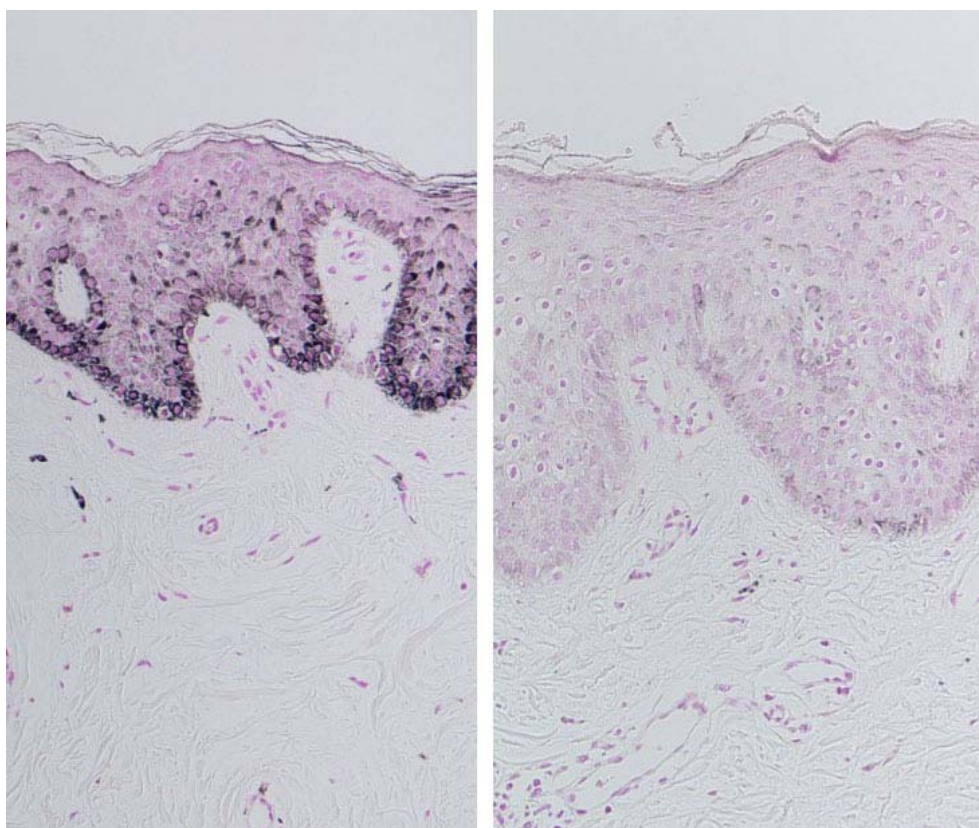


図 2
トレチノイン治療前と治療開始 2 週間後。
組織学的にも短期間で、表皮の肥厚、劇的な表皮メラニンの減少が認められる。

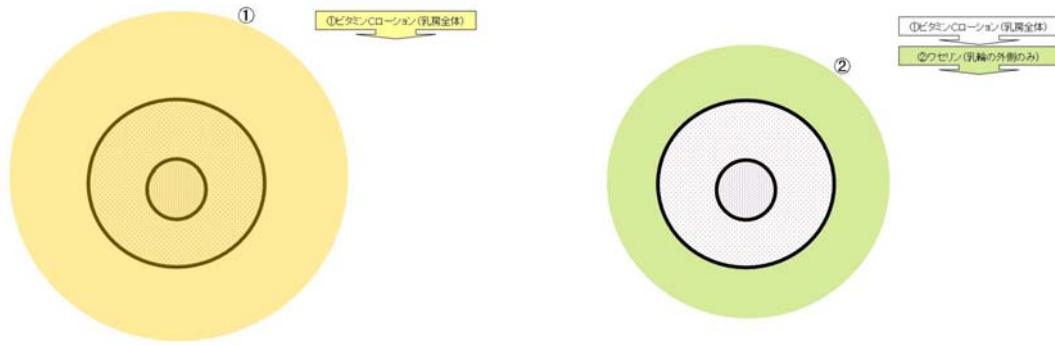


図 3
高濃度ビタミン C ローションの外用部位
乳頭乳輪を含め乳房全体によくなじませる。

図 4
ワセリン外用部位
乳頭乳輪以外に保護を目的として油性の膜を張る。

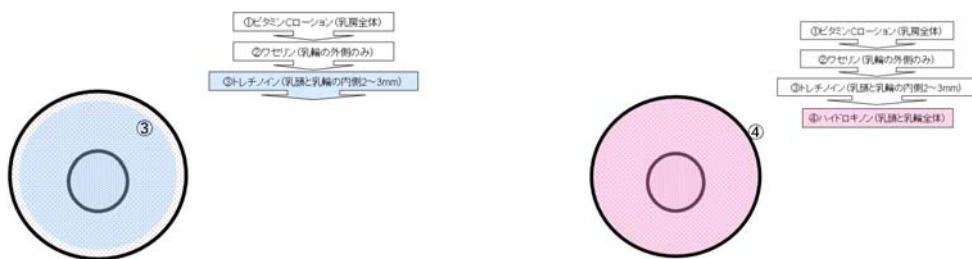


図 5
トレチノイン水性ゲルの外用部位
乳頭全体と乳輪の 2, 3mm 内側にベビー綿棒で控えめに塗る。それでも十分乳輪全体にも作用する。
基部にたまらないように決して大量塗布しないよう注意する。

図 6
ハイドロキノン軟膏外用部位
乳頭乳輪全体に、特に乳輪からはみださないように患部にのみ塗る。



図 7

症例 1: 22 歳女性。本治療前にマストペクシーを行っており乳輪境界部に線状の皮切痕を認める(上:治療前)。0.2%トレチノインゲルを 1 週間外用後 0.4%トレチノインに切り替えてさらに 3 週間外用し、その後ハイドロキノン乳酸プラスチックベースを 6 週間続けた(下:治療開始後 10 週目)。炎症後色素沈着を起こすことなく乳頭乳輪は淡いピンク色に改善された。



図 8

症例 2: 25 歳女性。乳頭乳輪の黒ずみと乳房の色素沈着(上:治療前)に対し、まず 0.2%トレチノインゲルとハイドロキノン乳酸プラスチベースを 4 週間外用し、その後ハイドロキノン乳酸プラスチベースのみを 4 週間続けた(下:治療開始後 8 週目)。乳房の色素沈着はわずかに残るが、乳頭乳輪は淡いピンク色に改善された。

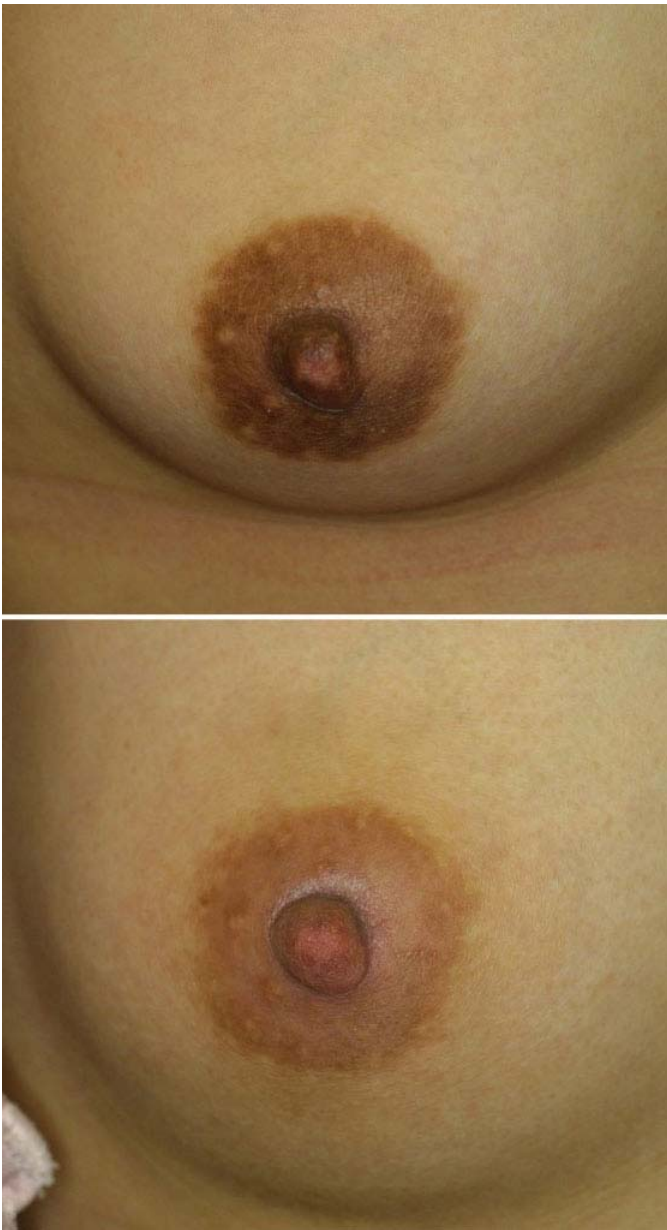


図 9

症例 3: 34 歳女性。0.2%トレチノインゲルとハイドロキノン乳酸プラスチックベースを 6 週間外用した後、ハイドロキノン乳酸プラスチックベースのみをさらに 6 週間継続し皮膚炎症状をゆっくり冷まして淡い色調を保っている。(上:治療前、下:治療開始後 12 週目)。

REFERENCES

- 1) Yoshimura K, Harii K, Shibuya F, et al: A new bleaching protocol for hyperpigmented skin lesions with a high concentration of all-trans retinoic acid aqueous gel. *Aesthetic Plast Surg* 23: 285-291, 1999.
- 2) Yoshimura K, Harii K, Aoyama T, et al: Experience of a Strong Bleaching Treatment for Skin Hyperpigmentation in Orientals. *Plast Reconstr Surg* 105: 1097-1110, 2000.
- 3) Yoshimura K, Momosawa A, Watanabe A, et al: Cosmetic color improvement of the nipple-areola complex by optimal use of tretinoin and hydroquinone. *Dermatol Surg* 28: 1153-1157, 2002.
- 4) Fisher GJ, Voorhees JJ: Molecular mechanism of retinoid actions in skin. *FASEB J* 10: 1002-1013, 1996.
- 5) Xiao JH, Feng X, Di W, et al: Identification of heparin-binding EGF-like growth factor as a target in intercellular regulation of epidermal basal cell growth by suprabasal retinoic acid receptors. *EMBO J* 18: 1539-1548, 1999.
- 6) Yoshimura K, Uchida G, Okazaki M, et al: Differential expression of heparin-binding EGF-like growth factor (HBEGF) mRNA in normal human keratinocytes induced by a variety of natural and synthetic retinoids. *Exp Dermatol* 12(S2): 28-34, 2003.
- 7) Stoll SW, Elder JT: Retinoid regulation of heparin-binding EGF-like growth factor gene expression in human keratinocytes and skin. *Exp Dermatol* 7: 391-397, 1998.
- 8) Yoshimura K, Tsukamoto K, Okazaki M, et al: Effects of all-trans retinoic acid on melanogenesis in pigmented skin equivalents and monolayer culture of melanocytes. *J Dermatol Sci* 27(S1): 68-75, 2001.
- 9) Yamaguchi Y, Nagasawa T, Nakamura N, et al: Successful treatment of photo-damaged skin of nano-scale atRA particles using a novel transdermal delivery. *J Control Release* 104: 29-40, 2005.
- 10) Chedid M, Hoyle JR, Csaky KG, et al: Glucocorticoids inhibit keratinocyte growth factor production in primary dermal fibroblasts. *Endocrinology* 137: 2232-2237, 1996.