AMCoR
Asahikawa Medical College Repository http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/

皮膚病診療 (1982.08) 4巻8号:763～766.

photoleukomelanoderma

飯塚一、三浦祐晶

皮膚病診療：4(8)；763～766，1982

境界領域から

photoleukomelanoderma

飯塚　一*　三浦　祐晶**

photoleukomelanoderma は，顔面，手背，前腕など日光照射部位に一致して，比較的大きな色素斑および色素脱失斑が混在する光線過敏症の特異な臨床型であり，特徴的な臨床像を呈するため診断は一般に容易である．小堀ら[1]の報告以来，この疾患が benzothiadiazine 系降圧剤によって高頻度におこることがよく知られてきたが，そのほか tetracycline 系薬剤でも同様な発疹がおこりうるとされている[2]．これに相当する病名は，後述するごとく欧米の成書にはほとんど記載がないため，本疾患の概念については最初の報告者である小堀ら[1]の記載に負うところが大きいわけであるが，現時点では一般的に photoleukomelanoderma は薬剤，とくに thiazide 系薬剤により誘発された光線過敏性皮膚炎の特異な1型と考えられる．この疾患は1964年より1970年にかけて多数報告されたが，最近は新患の発生がほとんどみられていない．北大皮膚科においても少なくとも過去3年間で新患の発生はない．これはおそらく thiazide 系薬剤の中でも本疾患を惹起する可能性の高い薬剤，とくに chlorobenzene-2, 4-disulfonamide の使用頻度が一般に減ってきたためと推定される．ちなみに当科における過去3年間の光線過敏性皮膚疾患の発生頻度は，光線過敏性接触皮膚炎，慢性多型日光疹などを含めておおむね0.7%前後であった．したがってかなり古い症例になるが，本症の典型例2例を報告し，あわせて考察を加えたい．

* Iizuka, Hajime
旭川医科大学皮膚科学教室（〒078-11 旭川市西神楽四線五号 3—11）
** Miura, Yusho（教授）
北海道大学医学部皮膚科学教室（〒060 札幌市北区北14条西5丁目）

症例1　72歳，女性．

初診　昭和41年6月1日．

主訴　顔，前腕および手背の色素脱失および色素沈着．

家族歴　特記することはない．

既往歴　4年前より高血圧のため近医で降圧剤投与を受けていた．

現病歴　昭和40年4月にかかりつけの医院を変更し，脳出血後遺症兼高血圧の診断の下に新しい降圧剤 (chlorobenzene-2, 4-disulfonamide) を使用するようになった．内服を開始して数ヵ月頃から鼻翼外側部に始まる色素沈着および色素脱失を認めるようになり，皮疹は徐々に拡大して前額部，口囲，前腕，手背にも生じてきた．その間降圧剤の内服は続けていた．白斑黒皮症の発現前に鼻翼外側部に痒みを一時的に覚えることはあったというが，現在発疹部位に自覚症状はない．

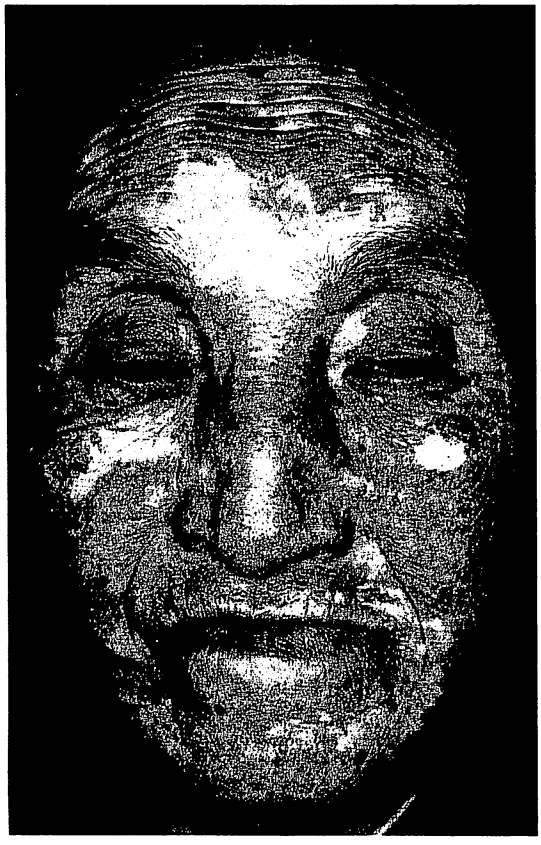
現症　顔面，とくに前額部，頬骨部，口囲（第1図），および両手背から手首，両前腕にかけて，日光照射部位に一致して，ほぼ対称性に境界鮮明な不規則地図状の褐色色素斑と白斑が入りくんで島嶼状を呈している．一部白斑部に一致してわずかに紅潮を呈する部もあるが，丘疹，浸潤，落屑などは認められない．手の爪の変形はない．

経過　chlorobenzene-2, 4-disulfonamide による photoleukomelanoderma の診断の下に降圧剤内服を中止させて経過を観察したが，1年後まで皮疹の改善は認められなかった．

症例2　68歳，男性．

初診　昭和42年2月27日．

主訴　顔，前腕および手背の色素脱失および色



第1図　症例1．72歳，女性．顔面の色素沈着と白斑

第2図　症例2．68歳，男性．両前腕および手背の色素沈着と白斑

素沈着．

家族歴，既往歴　特記すべきことはない．

現病歴　昭和41年1月から高血圧のため降圧利尿剤 (chlorobenzene-2, 4-disulfonamide) を内服していたが，10月頃から顔面に熱感を覚えるようになり，次いで色素斑および白斑が出現してきた．現在皮疹部に自覚症状はない．

現症　顔面および両前腕から手背にかけて症例1と同様な白斑および色素斑を認める（**第2図**）．本症例にも爪の変形は認められない．

経過　降圧剤をホリゾンに変更し，約1年間経過観察を行なったが，皮疹の改善は認められなかった．

考　按

chlorothiazide および hydrochlorothiazide は以前から photoallergic dermatitis をおこすことがよく知られていたが，1966年小堀ら[1]はそれ以外の benzothiadiazine 系降圧利尿剤により日光皮膚炎をきたし，炎症消退後特異な白斑黒皮症に移行した8症例を報告し，photoleukomelanodermatitis (Kobori) と命名した．benzothiadiazine による同様な症例は，その後 hydrochlorothiazide によるものを含めて相次いで報告されるようになり[3~6]，また必ずしも先行する日光皮膚炎症状が明らかでない場合もあることから，現在本疾患は一般には photoleukomelanoderma と呼ばれている．しかしながら浜田によると[5]，先行する日光皮膚炎が認められず自覚症状をまったく伴わなかった症例でも，色素沈着や白斑が発症する初期には組織学的に炎症所見を認めるとしており，病名についてどちらがよいかは微妙である．

原因となる薬剤として現在までに報告されたものは**表1**のごとくであり，benzothiadiazine 系降圧利尿剤のうち多数が含まれるが，ベンゼン核に

スルフォナミド基を2つ結合する構造をもつchlorobenzene-2, 4-disulfonamide (一般名 chlorphenamide) (**第3図**) が報告例40例中21例ともっとも多い. われわれの症例も2例とも chlorobenzene-2, 4-disulfonamide によるものであった. また tetracycline hydrochloride による報告もみられる. なお現在もっとも頻用されている benzothiadiazine である trichlormethiazide (Fluitran) にはこの型の副作用は少ないようであり, 報告例2例ともいずれも他の benzothiadiazine の併用例で, それぞれ chlorobenzene-2, 4-disulfonamide および benzylhydrochlorothiazide による可能性が大きいものであった.

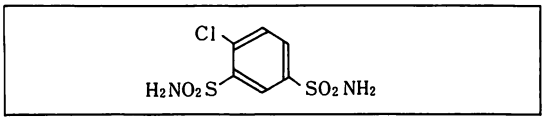
皮疹の発現はきわめて特徴的で, 原因薬剤内服後裸露部に一致して紅斑, 丘疹を主とする湿疹様変化をきたし, 次いで色素斑, さらに白斑が混在し, 定型的なまだら模様を呈する. 年齢は降圧剤を使用するところから比較的高齢者に多く, 性別では男性に多いとされている.

原因薬剤の内服期間と発症までの時期は, 小堀らによると2週間から数年にわたり, かなりばらつきがある. 薬剤量と皮疹の発現にも相関はあまりみられず, また中には内服中止後しばらくしてから発症することもある. 注目すべきことは, 降圧剤により日光皮膚炎が発症しても必ずしも photoleukomelanoderma を続発するわけではないことで, 江原ら[6]によると, たとえば hydrochlorothiazide による日光皮膚炎はそれほどまれではないが, photoleukomelanoderma になるのはそのうちでもごく少数のみであり, 本症の発症には個体側の因子が関与するものと推定している.

病理組織学的には, 小堀ら[1]によると色素沈着部では表皮マルピギー細胞にメラニン顆粒の増加があり, 基底細胞層の DOPA 反応陽性メラノサイトの数が増加し, 真皮上層にメラノファージ, 色素失調を認める. 一方, 白斑部に移行するに従い基底細胞の配列の乱れ, 液状変性が著明となり, 表皮の メラニン顆粒はほぼ消失するが, DOPA 反応陽性のメラノサイトはなお残存し, したがって組織学的に炎症後色素沈着および炎症後白斑の所見に一致するとした. 同様な所見は浜田[5], 江原ら[6]により認められているが, 白斑部の DOPA 陽性メラノサイトはむしろみられないことが多いとしている. この場合尋常性白斑との鑑別が問題となるが, 尋常性白斑においては移行部においても液状変性や色素失調が普通認められないことから区別される. 浜田[5]は前述のごとく白斑部でも初期には基底層の液状変性やメラノファージ, 炎症性細胞浸潤など炎症所見を呈するが, 白斑, 色素斑が発症後かなり経過した場合は炎症所見は組織学的にもほとんど認められなくなるとしており, この場合組織学的な鑑別は困難となる可能性もある.

表1 photoleukomelanoderma をきたす薬剤[1~6]

	症例数
I. benzothiadiazine	
1. chlorobenzene-2, 4-disulphonamide	21
2. hydrochlorothiazide	5
3. benzylhydrochlorothiazide	5
4. hydroflumethiazide	3
5. benzylhydroflumethiazide	2
6. polythiazide	2
7. bendroflumethiazide	1
8. trichlormethiazide (併用例)	(2)
II. tetracycline	
9. tetracycline hydrochloride	1



第3図 chlorobenzene-2, 4-disulfonamide

このように photoleukomelanoderma はきわめて特徴的な疾患であるが, 欧米の成書をみるとこの疾患に該当する病名の記載がほとんどないことに気づく. 欧米において leukomelanoderma として存在するのは Miescher の老人性色素斑の1型があるのみである. 1936年 Miescher[7]は老人性色素斑を分類し, 雀卵斑に似た臨床像を呈する小斑型, 指頭大以上の色素斑を主体とする大斑型, さらにびまん性の色素沈着および小斑型ないし大斑型の色素斑に混じって大小の色素脱失斑がみられる白斑黒皮型の3型としたが, この第3型にあたる. これは白人にみられ, 日光曝露と強い相関をもち, 臨床像も本疾患と似ているが, actinic keratosis の合併が多いこと, 薬剤との関連がな

いことなどから photoleukomelanoderma とは異なるものと思われる．

benzothiadiazine 系降圧利尿剤は世界中で使用されていることから，可能性として photoleukomelanoderma は日本人に特有な反応とも考えられるが，浜田[5]のいうように，欧米においては薬剤の使用条件が厳しく，副作用についても周知徹底しているために，日光皮膚炎や白斑黒皮症の発生が未然に防がれているという意見も否定できない．わが国でもとくに benzothiadiazine によるこの型の副作用がかなり知られるようになってから photoleukomelanoderma の発生が減少したことは，浜田の意見を支持するものであろう．

本症の発症様式が phototoxic か photoallergic かに関しては現在定説がない[1]．**表2** に両者の鑑別をあげたが，本疾患は1)benzothiadiazine 系降圧利尿剤の頻用にもかかわらず特定少数の人のみに発現すること，2)内服開始から本症発症までに少なくとも2週間以上の潜伏期があること，3)薬剤の内服量，光線照射量と皮疹の発現の程度が必ずしも相関せず，少量でも発症している症例があること，4)人工的にこのような皮疹をつくることが困難であること，さらに5)最初にみられる反応が日光湿疹型の病像であることなどからphotoallergic reaction であることが考えられるが，一方，白斑黒皮症自体は反応としては sun burn 型であり，瘙痒がないこと，色素沈着を認めることから phototoxic reaction も十分考えられる．さらにわれわれの症例では認められなかったが，小堀ら[1]は爪にしばしば photoonycholysis 変化を合併することから，この変化を demethylchlortetracycline による光毒性 photoonycholysis と関連づけて考え，phototoxic reaction を疑わせる1つの根拠とした．いずれにしても phototoxic か photoallergic かに関しては現時点では不明といわざるをえない．

治療は使用薬剤を止め，日光皮膚炎に対して副腎皮質ホルモン外用あるいは ODT を行なうことにより正常な色素沈着が認められてくることもあるが，とくに発症後時間のたった症例では比較的

表2 phototoxic と photoallergic reaction[8]

	phototoxic reaction	photoallergic reaction
1. 頻度	大多数	特定の少数
2. 免疫		
感作	不要	必要
感作期間	−	+
3. chromophore と光の量	かなりの量が必要	少量でよい
4. AbSp と AcSp	両者が接近し短波長が多い	AbSp より長波長のUVから可視部にわたる範囲
5. 皮膚変化（組織像も含めて）	sun burn 型	湿疹，蕁麻疹，扁平苔癬型などの allergy 性皮膚病の像
色素沈着	+	−
痒み	−	+
6. flare-up	−	− or +
7. photopatch test でのくり返しの効果	−	+
8. photocross-sensitization	−	− or +
9. 自己抗体反応 (persistent reactor)	−	− or +

難治のまま白斑黒皮症状態が続くことも多い．斉藤，浜田[4,5]はこのような症例に対し 8-MOP および紫外線照射により治療を行ない有効であったと報告しているが，一方このような光線過敏性皮膚疾患に対して光線療法を行なうことには反対意見もある[6]．われわれの症例は薬剤中止のみで経過を観察したが，皮疹の改善は認められなかった．

以上，photoleukomelanoderma について自験例を含めて考察を加えた．本疾患は発生頻度が少なくなってきているとはいえ，特徴的な臨床像を呈するわりには発症病理，日光との関係など未解決の問題も多く，今後の研究が待たれる．

<文 献>

1) 小堀辰治：日皮会誌，**74**：582，1964；**76**：665，1966
2) 小野公義：皮膚臨床，**13**：741，1971
3) 古谷達孝ほか：皮膚臨床，**7**：589，1965
4) 斉藤忠夫ほか：皮紀要，**61**：207，1966
5) 浜田稔夫：皮膚，**9**：534，1967
6) 江原昌春ほか：皮膚，**9**：540，1967
7) Miescher, G. et al.: Arch. Derm. Syph. (Berl.), **174**：105，1936
8) 水野信行：皮膚臨床，**10**：497，1968