原著

ORIGINAL ARTICLE

異所性蒙古斑のレーザー治療後色素脱失に関する統計学的検討

永田 育子¹, 杉本 庸¹, 橋川 和信¹, 寺師 浩人¹,
杉山 大典², 熊谷 俊一², 田原 真也¹

¹神戸大学大学院医学系研究科形成外科学

²神戸大学大学院医学系研究科立証検査医学講座

(平成19年9月18日受理, 平成20年1月28日掲載決定)

A Retrospective Statistical Analysis of Hypopigmentation after Q-Switched Ruby / Alexandrite Laser Irradiation for Aberrant Mongolian Spot.

Ikuko Nagata¹, Isao Sugimoto¹, Kazunobu Hashikawa¹, Hiroto Terashi¹,
Daisuke Sugiyama², Syunichi Kumagai² and Shinya Tahara¹

¹Department of Plastic Surgery, Kobe University Graduate School of Medicine

²Department of Evidence-based Laboratory Medicine, Kobe University Graduate School of Medicine

(Received September 18, 2007, Accepted January 28, 2008)

要 旨

真皮メラノサイトーシスに対しては, selective photothermolysisの理論に基づき開発されたQスイッチレーザー照射が有効な治療法である。しかし, いったん合併症を起こしてしまうと対処に苦慮することが少なくない。

今回, 平成12年7月より平成18年6月までに神戸大学医学部附属病院形成外科にて, レーザーを照射した異所性蒙古斑42例53部位を対象に, どのような因子が影響して色素脱失を生じているのかについて調べ統計学的な解析を加えた。年齢・性別・部位・レーザーの種類・最大照射エネルギー・照射回数と色素脱失との関連について, ロジスティック回帰による多変量解析を行った。色素脱失は24部位(45.3%)に認められた。体幹は四肢と比べて色素脱失を起こしやすい(オッズ比16.257[95%信頼区間2.367-111.660], $P=0.005$)という結果が得られた。年齢・性別・レーザーの種類・照射エネルギー・照射回数は有意な因子とならなかった。今回の検討で得られた結果は極めて興味深いものであり, 多方面から検証していく必要がある。

キーワード: 異所性蒙古斑, Qスイッチ・レーザー, 色素脱失, 合併症, 統計

Abstract

Q-switched lasers, developed on the theory of selective photothermolysis, are effective in the treatment of dermal melanocytosis; however, any incidental complications can cause considerable anxiety.

A retrospective study on hypopigmentation was carried out on 53 regions of 42 patients undergoing treatment for aberrant mongolian spots after Q-switched laser irradiation, between July 2000 and June 2006 at the Department of Plastic Surgery, Kobe University Graduate School of Medicine. The association between patient factors (age, gender; region of irradiation - trunk, extremity - type of laser, fluence of energy, and frequency of laser irradiation) and hypopigmentation after laser irradiation was examined by multiple logistic regression analysis. Twenty-four cases (45.3%) exhibited hypopigmentation. Treatment on the trunk

was associated with a greater incidence of hypopigmentation than treatment at extremities (odds ratio: 16.257, [95%CI, 2.367–111.660], $P=0.005$). Patient factors of age, gender, type of laser, fluence of energy, and frequency of laser irradiation were not statistically significant. These results are worthy of discussion and need to be verified from multiple aspects.

Key words: aberrant mongolian spots, Q-switched laser, hypopigmentation, complication, statistics

1. 目的

色素異常症に対するレーザーの有用性は既に確立されているが^{1,2)}、合併症に対する報告は少ない³⁻⁷⁾。真皮メラノサイトーシスに対しては、selective photothermolysisの理論⁸⁾に基づき開発されたQスイッチレーザーが有効な治療法である。しかし、いったん合併症を起こしてしまうと対処に苦慮することが少なくない。今後さらに洗練された治療法として発展するためには、合併症をいかにして減らすかが課題であるといえる。

今回、レーザー照射に伴う合併症の一つである色素脱失に着目し、どのような因子が影響して色素脱失を生じているのかについて異所性蒙古斑を対象にretrospectiveに調べ、検討を加えた。その結果得られた知見と現在の我々の治療における考え方について報告する。

2. 対象と方法

2.1 対象

対象は、平成12年7月より平成18年6月までの6年間に、神戸大学医学部附属病院形成外科を受診し、レーザー治療を施行した異所性蒙古斑42例53部位である。

2.2 治療法

治療機器 Qスイッチルビーレーザー装置 (Spectrum社製, USA, RD1200[®]) および、Qスイッチアレキサンドライトレーザー装置 (Candela社製, 米国, ALEXLAZR[®]) を用いた。照射方法 ペンレス[®] (リドカイン含有テープ剤) を貼付後、または全身麻酔下でレーザー治療を施行した。Qスイッチルビーレーザー (QSRL) を使用する場合は、照射スポット6.5mm、照射エネルギー4.0～6.5J/cm²、Qスイッチアレキサンドライトレーザー (QSAL) を使用する場合は、照射スポット3.0～4.0mm、照射エネルギー3.5～8.0J/cm²の間で照射した。照射は未照射部位ができないように照射辺縁が少しずつ重なるように行った。照射後、抗生剤含有ステロイド軟膏を塗布し、照射部位が上皮化した後は、遮光を励行した。照射間隔は少なくとも3ヶ月間隔をあけた。

2.3 色素脱失の判定

最終照射後、6ヶ月以上経過した時点 (平均15.0ヶ月) で色素脱失の有無を確認した。一部でも肉眼的にみて明らかに脱色素が起こっている場合も色素脱失と判定した。

2.4 統計方法

年齢・性別・部位・レーザーの種類・照射エネルギー・照射回数と色素脱失との関連について、多変量ロジスティック回帰 (有意水準5%) を行った。

尚、年齢及び照射回数分布に対する偏りを考慮し、年齢については1歳未満、1歳以上10歳未満、10歳以上の3群に分けた。照射回数 (中央値: 2回) については2回以下および3回以上の2群にわけた。部位については四肢と体幹にわけた。なお顔面については症例が少ないこと、及び顔面の異所性蒙古斑は珍しいことから、今回は対象から除外した。

3. 結果 (Table1.2)

色素脱失は53部位中24部位 (45.3%) に認められた。

年齢について、色素脱失を認めたのは、1歳未満は17部位中6部位 (35.3%)、1歳以上10歳未満は30部位中15部位 (50.0%)、10歳以上6部位中3部位 (50.0%) で有意な因子とはならなかった。

性別について、色素脱失を認めたのは男性15部位中5部位 (33.3%)、女性38部位中19部位 (50.0%) で有意な因子とはならなかった。

部位別では、四肢で29部位中9部位 (31.0%)、体幹では24部位中15部位 (62.5%) で色素脱失を認めた。体幹は四肢と比べて色素脱失を起こしやすい (オッズ比16.257 [95%信頼区間2.367–111.660], $P=0.005$) という結果が得られた。

レーザーの種類について、QSRLでは25部位中11部位 (44.0%)、QSALでは10部位中3部位 (30.0%)、QSRLおよびQSALどちらも使用したものでは、18部位中10部位 (55.6%) で色素脱失が認められた。レーザーの種類は有意な因子

Table1 Demographics Data (n=53)

age range	1month~30yr (average3.31yr)
gender	male 15 female 38
region	extremity 29 trunk 24
type of laser	QS ruby only 25 QS alexandrite only 10 QS ruby + QS alexandrite 18
fluence of energy	3.5~8.0J / cm ² (average 5.22J / cm ²)
frequency of laser irradiation	1time~7times (average 2.35times)

Table2 Hypopigmentation (n=53)

By multiple logistic, the risk of hypopigmentation was higher at the trunk than at extremities; the region is statistically significant *¹

hypopigmentation		(-)	(+)
age	< 1 yr	11	6
	< 10yr, 1 yr ≤	15	15
	≥ 10 yr	3	3
gender	male	10	5
	female	19	19
region * ¹	extremity	20	9
	trunk	9	15
type of laser	Q-Ruby only	14	11
	Q-Alex only	7	3
	Q-Ruby + Q-Alex	8	10
fluence of energy	average J/cm ²	5.17	5.30
	Min J/cm ²	3.5	4.0
	Max J/cm ²	8.0	6.5
frequency of laser irradiation	≤ 2times	23	14
	≥ 3times	6	10

*¹; the region is statistically significant

とはならなかった。

照射エネルギーについて、色素脱失を認めたのは4.0～6.5J/cm² (平均5.30J/cm²) で有意な因子とはならなかった。照射回数について、色素脱失を認めたのは2回以下の照射群では37部位中14部位(37.8%)、3回以上の照射群では16部位中10部位(62.5%)で、有意な因子とはならなかった。

4. 考察

1983年にAndersonらによりselective photothermolysisの概念⁸⁾が提唱されたことにより、発振パルス幅がナノ秒であるQスイッチレーザーが導入され、太田母斑・異所性蒙古斑などの真皮メラノサイトーシスに対して良好な成果が得られるようになってきた。しかし、色素沈着・色素脱失・瘢痕形成などの合併症を経験することも少なくない。今回の異所性蒙古斑を対象とした検討では、一部でも肉眼的に白色に抜けている場合も含めると、高率に色素脱失を認めたことになる。

今回、異所性蒙古斑のレーザー治療後色素脱失に関連する因子についてしらべたが、部位別による有意差のみみられ、年齢・性別・レーザーの種類・照射エネルギー・照射回数と色素脱失との関連はみられなかった。すなわち部位別で体幹は四肢と比べて色素脱失を起こしやすいという結果が得られた。これは、露出部では非露出部に比して表皮メラノサイトの数が多いことや^{9,10)}、体幹は四肢に比して皮膚の厚さが厚く^{11,12)}、体幹でより深いメラノサイトをターゲットとしてエネルギーをあげることで表皮メラノサイトが反応したことなどが理由とし

て考えられる。

年齢と色素脱失との関連について論じた報告は我々の渉猟しえた限りではみられなかった。一般的に年齢が低いほど皮膚が薄く、メラニン深度も浅いと言われているが、色素脱失との関連については不明である。異所性蒙古斑に対するレーザー治療は、治療開始年齢が早いほど良好な結果が得られ¹³⁾、皮膚が薄く、体表面積の少ない幼少期の方が治療回数も少なく治療効率がよいであろうと言われている^{13,14)}。これらの報告で、組織学的な検討がなされているわけではないが、今回の結果から年齢と色素脱失の発生とは有意な相関がみられず、色素脱失の観点からは早期からレーザー照射をおこなってもよいことが推測された。

照射エネルギーについて、一般的には、エネルギーが高すぎると色素脱失を含めた合併症の出現率は高くなると言われているが¹⁵⁾、今回の検討では相関がみられなかった。しかし、照射エネルギーをむやみに上げると、他の合併症である瘢痕を起こす可能性も高くなり、今回検討できていないが、メラニンの存在する深度やスキントップなどの個体差も影響している可能性がある。

照射回数について、太田母斑に対する検討では、‘レーザー治療後色素脱失は照射間隔と照射エネルギーには相関せず、照射回数のみ有意差のある相関がみられた’、という報告がある^{3,4,6)}。しかし、今回の検討では照射回数と色素脱失との間に有意な相関はみられなかった。太田母斑は色調の違いで色調改善までに要する照射回数には差があるとされており¹⁶⁾、照射回数が多いものは反応しにくいタイプであった可能性もある。照射回数を重ねるごとに、それ以上のレーザー照射を追加するかの適応も含めて、より慎重になるべきだと思われる。一方、1回のみの照射でも色素脱失は出現しており、初回より適切な照射設定が重要である(Table2)。

異所性蒙古斑では太田母斑に比して、真皮メラノサイトが真皮下層や皮下脂肪組織に存在し、レーザー光が到達しにくいこともある。必ずしも完全な色調の消退が望めない上、色素脱失も起こしやすいといわれている¹⁷⁾。従って、効果が乏しい場合は合併症を起こす可能性を念頭におき、適応をより慎重に考慮したレーザー照射が必要であろう。レーザー治療後色素脱失の起こる機序について、メラノサイトからケラチノサイトへメラニン色素が移動する過程での変性といわれているが、すべてが分かっているわけではない¹⁸⁾。組織学的に炎症後色素脱失でのメラノサイトの数は正常範囲内で残存しており、表皮基底層の色素沈着は病巣のみで減少している¹⁹⁾。メラノサイトが生まれつき脆弱な場合、色素脱失を起こしやすいのではないかとという仮説もあり²⁰⁾興味深い。

今回は平均15ヶ月の短期経過での検討を行ったが、今後の課題として、長期経過での検討、レーザー照射前後・色素脱失部位および部位ごとの、組織学的な検討、スキントップによる検討、どのような皮膚反応を起こすときに至適反応であるかについてなどを検討していく必要があると思われる。

5. 結論

異所性蒙古斑に対しレーザー照射を行い、どのような因子が影響して色素脱失を生じているのかについて retrospective に調べた。照射部位では、体幹は四肢と比べて色素脱失を起こしやすいという結果が得られた。体幹部への照射は慎重に行う必要がある。年齢・性別・レーザーの種類・照射エネルギー・照射回数は有意な因子とらなかった。

参考文献

- 1) Geronemus RG: Q-switched ruby laser therapy of nevus of Ota. *Arch Dermatol*, 128: 1618-22, 1992.
- 2) Watanabe S, Takahashi H: Treatment of nevus of Ota with the Q-switched ruby laser. *N Engl J Med*, 331: 1745-50, 1994.
- 3) Chan HH, et al.: A retrospective analysis of complications in the treatment of nevus of Ota with the Q-switched alexandrite and Q-switched Nd:YAG lasers. *Dermatol Surg*, 26: 1000-6, 2000.
- 4) Kono T, et al.: A retrospective study looking at the long-term complications of Q-switched ruby laser in the treatment of nevus of Ota. *Lasers Surg*, 29: 156-9, 2001.
- 5) Toriyama K, et al.: Accentuated varicella eruption: A complication of Q-switched alexandrite laser treatment. *Plast Reconstr Surg*, 117: 2108-9, 2006.
- 6) 手塚正ほか: Qスイッチルビーレーザーによる太田母斑の10年間の治療成績(第3報)特に副作用としての脱色素斑の発生し易い条件の検討. *皮膚の科学*, 2: 350-5, 2003.
- 7) 沼尻敏明ほか: 形成外科レーザー外来開設3年間の治療経験. *皮膚の科学*, 3: 411-7, 2004.
- 8) Anderson, RR, Parrish, JA: Selective photothermolysis; precisemicrosurgery by selective absorption of pulsed radiation. *Science*, 200: 524-7, 1983.
- 9) Susan Standring et al.: Skin and its appendages. Susan Standring, eds.: *Gray's anatomy*, 39th edition, 161-2, 2005, Elsevier Churchill Livingstone.
- 10) Amos Gilhar et al.: Melanocytes and Langerhans Cells in Aged Versus Young Skin Before and After Transplantation onto Nude Mice. *J Invest Dermatol*, 96: 210-4, 1991.
- 11) 高梨真教: Qスイッチルビーレーザー ー臨床を中心にー. 平山峻, 手塚正, 大原国章編, あざのレーザー治療, 38-58, 1997, 克誠堂出版.
- 12) 鬼塚卓弥: 皮膚の解剖. 鬼塚卓弥編, 形成外科手術書ー基礎編ー改訂第3版, 67-8, 1996, 南江堂.
- 13) 森島容子, 青山久: 最近のレーザー治療; 乳児の早期医療, *現代医学*, 47: 353-8, 1999.
- 14) 小林美貴子, 久保田潤一郎, 尾郷賢: 異所性蒙古斑, *形成外科*, 44: 1193-6, 2001.
- 15) Hruza GJ, Dover JS, Flotte TJ: Q-switched ruby laser irradiation of normal human skin.; Histologic and ultrastructural findings. *Arch Dermatol*, 127: 1799-805, 1991.
- 16) Ueda S., Isoda M., Imayama S.: Response of naevus of Ota to Q-switched ruby laser treatment according to lesion color. *Br J Dermatol*. 142: 77-83, 2000.
- 17) 渡辺晋一: あざの治療(1)メラニン沈着症皮膚病変(太田母斑, 扁平母斑, 異所性蒙古斑, 色素性母斑, 老人性色素斑, 雀卵斑など), 刺青のレーザー治療, *MB Derma*, 67: 83-96, 2002.
- 18) Bologna, J.L., Pawelek, J.M.: Biology of hypopigmentation. *J Am acad Dermatol*, 19: 217-255, 1988.
- 19) Phillip H.McKee., Eduardo Calonje., Scott R.Granter.: postinflammatory hypopigmentation, Michael Houston, eds. *Pathology of The Skin*. 3rd edition vol.2, 1007, 2005, Elsevier

- 20) Ramon Ruiz-Maldonad., Maria de la Luz Orozco-Covarrubias.: Postinflammatory hypopigmentation and hyperpigmentation. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*, 16: 36-43, 1997.

著者紹介

永田 育子(Ikuko Nagata)

平成14年 徳島大学医学部医学科卒業。
同年, 神戸大学医学部形成外科学教室
入局。兵庫県立成人病センター, 新日
鐵広畑病院などを経て, 平成17年 神戸大
学大学院医学系研究科形成外科学に所属,
現在に至る。