総説**REVIEW ARTICLE****肝斑に対するトーニング治療：1,064 nm ナノ秒レーザー**黄 聖琥¹, 菅原 順², 佐武 利彦³¹KO CLINIC for Antiaging²JUN CLINIC³横浜市立大学 附属市民総合医療センター形成外科

(平成 30 年 5 月 22 日受理, 平成 30 年 9 月 5 日掲載決定, 平成 30 年 9 月 26 日 J-STAGE 早期公開)

Toning Treatment of Melasma: 1,064 nm—Nano Second Laser Seiko Kou¹, Jun Sugawara², Toshihiko Satake³¹KO CLINIC for Antiaging²JUN CLINIC³Yokohama city Univercity Medical Center Plastic & Reconstructive Surgery

(Received May 22, 2018, Accepted September 5, 2018, Advance Publication released online September 26, 2018)

要 旨

肝斑に対する Q スイッチ Nd:YAG レーザーによるトーニング治療 (以下 QYT) の効果は, ケラチノサイト内のメラニン顆粒を除去していく作用とメラノサイトを刺激するサイトカインを一部抑制する作用もあるが, メラノサイトの沈静についてはトラネキサム酸内服を主体にしたスキンケアや遮光などの保存療法が効果的であり, 優先される. 保存療法下での QYT は照射頻度など注意すべき点はあるものの, 肝斑治療に効果的に働くことが多い. 一部 QYT に抵抗性の肝斑もあり, 対策が必要となる. Low reactive Level Laser Therapy (LLLL) などの Skin Rejuvenation 治療が長期的な肝斑のコントロールに有益に働くこともある. 画像診断をもとに QYT やその他治療の適応を見極め治療計画をたてることが, Skin Rejuvenation と肝斑治療を両立させるのに重要である.

キーワード: Q スイッチ Nd:YAG レーザー, トーニング, 肝斑, メラノサイト, トラネキサム酸, skin rejuvenation

Abstract

Toning treatment by Q Switch Nd:YAG Laser ("QYT") on melasma is effective in removing the melanin granule in the keratinocyte and in partially suppressing cytokine which stimulates the melanocyte. However, conservative therapy such as, skin care with tranexamic acid and light shielding, should be the priority method effective in yielding a sedative effect upon the melanocyte. While QYT requires care in the frequency of radiation under the conservative therapy, it has often proven to be effective in the treatment of melasma. Other treatment methods are necessary for some melasma with resistivity to QYT. Skin Rejuvenation therapy such as, Low reactive Level Laser Therapy, are sometimes effective in controlling melasma. It is therefore important to determine the applicability of QYT and other treatment methods based on the image diagnosis, and to develop a treatment plan that accommodates both Skin Rejuvenation and melasma treatments.

Key words: Q Switch Nd:YAG Laser, Toning, melasma, melanocyte, tranexamic acid, skin rejuvenation

1. はじめに

2008 年頃よりアジアを中心に肝斑に対して Q スイッチ Nd:YAG レーザーの低出力照射治療（以下 QYT）が行われ始めた。この治療法は“レーザートニング”（以下 トニング治療）と呼称されることが多い¹⁾。近年本邦でもかなり多くの施設で肝斑や炎症後色素沈着に対しての治療、Skin Rejuvenation 治療に好んで使われるようになってきている¹⁻⁴⁾。その作用機序については、従来の選択的光熱融解理論とは異なった理論が提唱されている⁵⁻⁷⁾。肝斑に対する QYT について、以下の臨床的な検討事項が重要と考えており、当科での検証や報告例を踏まえ総括していく。①トラネキサム酸内服の併用がなく、QYT 単独での効果 ②トラネキサム酸内服を含む保存療法下での QYT による肝斑治療の短期成績について ③Skin Rejuvenation 治療における QYT の位置づけと QYT 抵抗症例の対策 ④白斑などの合併症とその対策について。

2. 使用機器の特性

キュテラ社製の MyQ:dualTM、波長は 532 nm と 1,064 nm の切り替え式、パルス幅は 6 ns の Q スイッチ Nd:YAG レーザー、スポットサイズは 2, 3, 4, 5 mm, 100 V 電源で、本体のサイズは 260 mm (W)×840 mm (D)×920 mm (H)、重量は 60 kg。

3. 臨床的な検討事項

①QYT 単独使用での効果

国内外において QYT 単独治療での有効例の報告が散見される⁸⁻¹⁰⁾。QYT の作用として、ケラチノサイト内のメラニン顆粒を排泄促進させる直接的な作用⁵⁾がある。またメラノサイトへの直接的な作用としてメラノサイトの樹状突起の短縮⁶⁾やメラノサイトの変形¹¹⁾が報告されており、さらにメラノサイト機能への間接的な作用として、 α -MSH、チロシナーゼ、チロシナーゼ関連蛋白、NGF などのメラノサイトの再生、メラニン新生に影響するサイトカインの低下が証明されている⁷⁾。以上のように、QYT の作用機序についてはケラチノサイトへの直接的な作用として即時的な色素沈着改善効果があり、その後の維持に関してはメラノサイトへは直接的な機能抑制効果と間接的な機能抑制効果が関与していると予想される。トラネキサム酸の作用機序に関しては多数報告があるが、メラノサイトでのメラニン合成を促進させる関連因子を複数ブロックするとされ¹²⁻¹⁷⁾、メラノサイトを直接障害せず、間接的な作用によって、臨床的に高い改善と維持効果を発揮している。筆者の施設においても、トラネキサム酸の内服ができない症例で QYT 単独で肝斑が改善している症例もあるが、トラネキサム酸内服治療を行っている症例群の方が、改善率と維持率共に圧倒的に高い。改善状態を維持するために QYT の頻回照射を長期持続すると、メラノサイトへの過剰な直接障害による色素脱失などのリスクが懸念される¹⁸⁾。まずは内服が可能であれば、トラネキサム酸で間接的にメラノサイトへの過剰な刺激状態を沈静化し、その後必要に応じ、照射頻度や回数を考慮しながら QYT の追加治療でさらなる改善を図る¹⁸⁾。当施設での長期保存療法後の QYT 追加治療症例を提示する (Fig.1)。その後の維持について

はトラネキサム酸を主体とした保存療法で維持し、QYT の継続に関しては 1~2 か月以上の間隔をあけての照射が望ましいと考えている。

②QYT 治療に保存療法を併用した場合の肝斑症例の短期成績について

対象は 2011 年 9 月~2012 年 12 月までに当施設を受診した肝斑を有する被検者 51 例で、retrospective に検証を行った¹⁹⁾。

方法と結果

1,064 nm でスポットサイズは 5 mm で全顔 2 パスに肝斑部のみ合計 4 パス照射としている。肝斑部がほんのり発赤した場合はエンドポイントとした。おおよその平均合計照射数が 2,000 ショットであった。出力は 1.6~1.8 J/cm²。治療間隔は 1~2 週毎で、治療期間は 2 か月~4 か月で、評価時点は治療期間の 2 か月か 4 か月目の最終時点とした。保存療法は、トラネキサム酸 500 mg/日

Fig.1 Comparison of skin care by oral and external medication under preservative treatment alone versus combination with QYT in the preservative therapy.

a)→b) Preservative Treatment Only.

Initial diagnosis (May), starting with UV care, skin care guidance (prevention of physical stimulation), oral intake of tranexamic acid (500 mg–1,000 mg per day), and application of 4% hydroquinone every night. There is a mild improvement in melasma after 11 months (April).

c)→d) QYT bi-weekly for 12 times in addition to the preservative treatment.

Began radiation of approximately 2,000 shots of QYT (1.6–1.8 J) centered on melasma areas in the entire face bi-weekly over a period of 6 months for total 12 times. After one month post-treatment, melasma became lighter after the 12 × QYT therapy than the progress observed in the preservative therapy alone.

内服に、4%ハイドロキノンを両頬に夜1回塗布、洗顔法など優しいスキンケア指導を全例に推奨したが、内服をしなかった症例が3例あった。評価法は画像診断機 VISIA-EVOLUTION®を用いた。肝斑の色素沈着の程度を肉眼的評価で『重症肝斑』と『軽症肝斑』に分類し、『改善、軽度改善～不変、悪化』の3段階で評価した (Fig.2)。

結果は明らかな肝斑 36 例に対して 27 例 (75%) が改善例であるのに対し、軽症肝斑はすでに色素沈着はある程度落ち着いている状態であり、大きく改善する余地は小さく、全ての症例が軽度改善から不変例であった。重症例の悪化例 2 例の要因としては、紫外線の暴露時間が長かったのと、トランネキサム酸の内服がなかったことが可能性として考えられた (Table 1)。重症肝斑は軽症肝斑化として改善しやすく、軽症肝斑のさらなる改善は短期的には難しいが、悪化させないことが初期の段階のひとまずゴールになるといえる。

Fig.2 Separated melasma into “severe melasma” and “mild melasma” and evaluated for 3 levels of improvement: improvement, mild improvement~no change, worsened.
a) Severe melasma→b) severe melasma improved to mild melasma.
c) Mild melasma→d) slight improvement of mild melasma.

③Skin Rejuvenation 治療における QYT の位置づけと QYT 抵抗症例の対策

i) 治療選択の基準として、メラノサイトの機能を整える治療とメラニン顆粒を除去していく治療のバランスを考慮する

肝斑治療を希望する患者さんは概ね、皮膚全体の若返り治療 (Skin Rejuvenation) 治療を希望される方が多い。当院では肝斑もコントロールしながら、皮膚全層治療をすすめていく症例が多い。基本的な治療概要を Fig.3 に示す。重症肝斑症例は 1~2 か月の保存療法後、色素沈着が少し軽快した症例に、QYT のショートインターバル治療から開始する。軽症肝斑症例はまず診断的に IPL から開始し、1 か月後肝斑の悪化がなければ IPL 継続、悪化があれば QYT のショートインターバルに切り替える。また老人性色素斑などに対し IPL や Q スイッチレーザー治療後に PIH があれば、同様に QYT のショートインターバルに切り替えて、PIH の早期回復を図る (Fig.4)。基本的には画像診断に基づき、治療方針を決めている。その際各治療法を、メラノサイトの機能を沈静化或いは整えていく軸、セラチノサイト内のメラニン顆粒を除去していく軸の 2 軸で評価し、各治療間で相対的な位置づけがどうかを、あくまで筆者自身の臨床経験に基づいてだが、Fig.5 のように設定している。毎回画像診断の評価をもとに、Fig.5 の基準に基づいて治療法を選択している。例えば前回よりも肝斑部の色素沈着が悪化していたら、メラノサイトを沈静化させる治療法にシフトする。

ii) メラノサイトの機能を整える要素を担う Low reactive Level Laser Therapy (LLLT) 主体の治療とは？

2011 年 9 月より 2018 年の 4 月現在まで、上記の方針で肝斑患者の治療をすすめて、フォローしているが、約 8 割の重症肝斑患者は半年以内に軽症化する。軽症化後は、肝斑部は 1~2 か月毎の QYT は継続しながら、真皮ターゲットの Low reactive Level Laser Therapy (LLLT) 主体の治療を併用し、メラノサイトの沈静化による肝斑の安定を図っている (Fig.6)。当院での LLLT 主体のロングパルス Nd:YAG レーザーを用いた低フルエンス中空照射 (Genesis™, 以下 GS) 主体であり、真皮のコラーゲン増生による Rejuvenation 治療を行いながら、皮膚温を 42~3°C に保つことで、HSP70 等の作用もあり表皮メラノサイトの機能を正常化することを目指している治療である²²⁾。軽症化しない 2 割のうち、約半数以上はトランネキサム酸の内服ができない方、紫外線に暴露される時間が長い、毛細血管拡張や強い炎症が合併していたなどが理由として考えられた。残りの一部の症例に QYT に抵抗性があり重症肝斑が軽快しないケースがあった。対策としては QYT は中止し、保存療法を重点的にを行い、適切なタイミングで、LLLT 主体の治療を開始し改善を図る。

Table 1 Short-term results of 2~4 months of melasma cases using QYT therapy in combination with the preservative treatment

Total 51 case	Period of follow up	Evaluation ○…improvement △…slight improvement~no change ×…worsened
Severe melisma 36 case	2~4 months	○27 case (75%) △7 case (19%) ×2 case (6%)
Mild melisma 15 case	2~4 months	○0 case △15 case (100%) ×0 case

Fig.3 Overview of the Skin Rejuvenation Treatment at our facilities by means of controlling melasma.

Fig.4 Efficacy of QYT on PIH.

- The light solar lentigo treated by high fluence radiation of Q switch laser.
- PIH was observed in both cases after 1 month; QYT on the PIH began biweekly over the entire face, with an oral intake of primarily tranexamic acid under preservative treatment.
- PIH has almost disappeared and the rejuvenation effect is good after two weeks of bi-weekly QYT radiation for a total 4 times.

Fig.5 Different treatment methods plotted against the vertical axis of stimulus sedation of melanocyte and the horizontal axis of removal efficacy of melanin granule within the keratinocyte

Fig.6 Long term case of melasma control while applying Skin Rejuvenation treatment

GS 以外にも、プラズマを用いた治療を適応させることもある。プラズマ治療（エネルギー社製の NeoGen Spa™, 以下 NG）の機序としては、熱影響による表皮ターンオーバーによりメラノソームへの直接的な効果だけでなく、抗炎症、抗酸化作用などの生理活性作用も報告されており^{23,24)}、臨床的に肝斑に QYT で抵抗する症例に用いて改善しているケースもある。またさらにメラノサイトへの刺激を沈静化させる治療法として、高濃度ビタミン C 点滴²⁵⁾やビタミン C とトラネキサム酸の電気導入^{26,27)}を行うことがある。

iii) QYT 抵抗性の難治性肝斑に対する治療

Fig.7 の症例は他院で QYT で悪化した重症肝斑症例で、当院でまずは保存療法に高濃度ビタミン C の点滴とビタミン C とトラネキサム酸の電気導入のみで治療を開始した。1 か月で改善がみられたので、LLLT 主体のプラズマ、GS 治療を追加した。3 か月後に軽症化した。軽症化したまま安定し経過していたので、さらに半年後（初診より 10 か月後）より QYT を再開し、順調に肝斑がさらに軽快していった。QYT に抵抗性であっても、メラノサイトの沈静を図ることで、軽快後に QYT が治療効果を示すようになる場合もある。QYT

抵抗性の症例の中には GS や NG でも治療抵抗性の肝斑症例もあり (Fig.8), その場合は既存の保存療法に、月 2 回ペースで高濃度 VC 点滴と電気導入のみでメラノサイトの沈静化を図る。多少改善傾向がみえてきたところで、GS や NG の再開としている。最近ではハイドロキノン入りのコンシーラー（常盤薬品のコンシーラー TM）で遮光を徹底し、さらに紫外線からの刺激を避け、メラノサイト沈静化に一定の効果を得ている。

④ 白斑などの合併症とその対策について

治療頻度による白斑発生率の違いを調査するために、当施設で 2011 年 9 月～2013 年 12 月に肝斑を有し、トニング治療を計 5 回以上行っていた 147 症例を対象に検証した¹⁸⁾。結果としては、short interval での照射が 10 回を超えてくると、白斑の発生するリスクが高くなること、紫外線暴露による皮膚バリア機能の低下、光老化の進んでいる皮膚では少ない回数でも白斑の発生の可能性が示唆された。予防対策としては画像診断器の紫外線像で白斑発生前に予兆をとらえることが可能である。患者の希望が Skin Rejuvenation であれば、肝斑が軽症化したら、QYT の頻度は減らしていき、④で述べたように真皮中心の LLLT 主体の治療とする。GS の LLLT の効果として白

Fig.7 Case of refractory melasma with resistivity to QYT.

Melasma was getting worse because of QYT at first visit, but it getting better under the treatment of QYT once the sedation of melanocytes have been successful.

Fig.8 Refractory melasma for which only the preservative treatment was effective at the early stage.

斑が回復した症例もあり、緩徐ではあるが色素沈着だけでなく、色素脱失にも回復効果が期待できる。ビタミンCやEの内服も同様に色素沈着だけでなく、抗酸化剤の効果として白斑に有効という報告もあり、当施設でも積極的にすすめている²²⁾。

4. 考察・まとめ

肝斑の病態は未だはっきりしない部分もあり、諸家らの報告も様々であり、共通していえることは、メラノサイトへの慢性的な過刺激が起こっているということである。慢性刺激の原因としては、紫外線や物理的な刺激、ホルモンバランスなどが主に上げられ、それが顕著な色素沈着として反映されるかどうかは、遺伝子背景の個体差^{28,29)}などが考えられる。当施設においては、肝斑は様々なメラノサイトへの悪化因子をふまえた症候群と広義に捉えて、複数の刺激因子を念頭に多角的な治療アプローチが必須と考えており¹⁹⁾どの治療法を優先させていくかが、肝斑の治療戦略の決め手となる。

Fig.2のような定義で、重症肝斑の約8割は半年以内に

保存療法とQYTにより軽症化する。①で述べたように、肝斑治療において、ケラチノサイトのメラニン顆粒を直接的に排除していく作用はQYTが優位であるが、メラノサイトへの刺激を減弱し沈静させる作用としては、トラネキサム酸を主体とした保存療法の方がより優位といえる。従って肝斑治療の優先度としては、まずは後者でメラノサイトへの刺激が沈静化された前提で、色素沈着の改善効果を早めるため、或いはさらに改善させるための一手段としてQYTを検討するのが妥当であろう²²⁾。肝斑治療希望の患者さんはSkin Rejuvenation治療希望の方も多いが、このことは肝斑を長期的にコントロールするのに、結果的に好都合に働いている。肝斑部は光老化を伴っていることが多く、正常部と比較し、光線性弾性繊維症が顕著に生じており³⁰⁾、肝斑患者のメラノサイトは真皮からのサイトカインの影響を受けやすい遺伝子背景を持っていること²⁹⁾や、真皮の線維芽細胞由来のstem cell factorの影響を受けていること³¹⁾が報告されている。③におけるFig.6のような長期的なSkin Rejuvenation治療が肝斑の安定にも繋がっている。Skin Rejuvenation治

療でもあり, LLLT 効果主体の GS などの治療が適しており, メラノサイトの沈静化に役立っている. QYT と同様, 真皮の再構築によって, 真皮からのメラノサイトへの刺激を促すサイトカインの抑制に働いている^{7,9,32)}可能性が高いといえる. Fig.7 の症例のように, 複数の QYT 抵抗性の肝斑において, GS や NG で肝斑に改善を認める症例をいくつか経験しており, QYT と GS, NG の相対関係は Fig.5 のように考えている. 重症肝斑の軽症化にしても, 軽症化のあとの肝斑のコントロールにしても, トラネキサム酸の内服を主体とした保存療法でメラノサイトの沈静を図ることが基本となる. その上で Skin Rejuvenation をすすめながら肝斑をコントロールしていく場合は, 画像診断を基準に, メラノサイトの刺激状態を判定しながら, IPL, QYT, GS, NG など, どの治療を選択するかを毎回見極めていくことが, 長期成績を安定させる上で重要と考えている.

利益相反の開示

開示すべき利益相反なし.

参考文献

- 山下 理絵. 肝斑の治療方法 私はこうしている. *Aeth Derma*. 2010; 20: 357-367.
- Berlin AL, Dudelzak J, Hussain M, Phelps R, Goldberg DJ. Evaluation of clinical, microscopic, and ultrastructural changes after treatment with a novel Q-switched Nd:YAG laser. *J Cosmet Laser Ther*. 2008; 10: 76-79.
- Polnikorn N. Treatment of refractory dermal melasma with the MedLite C6 Q-switched Nd:YAG laser: two case reports. *J Cosmet Laser Ther*. 2008; 10: 167-173.
- Lee MC, Hu S, Chen MC, Shih YC, Huang YL, Lee SH. Skin rejuvenation with 1,064nm Q-switched Nd:YAG laser in Asian patients. *Dermatol Surg*. 2009; 35: 929-932.
- Zhou X, Gold MH, Lu Z, Li Y. Efficacy and safety of Q-switched 1,064-nm neodymium-doped yttrium aluminum garnet laser treatment of melasma. *Dermatol Surg*. 2011; 37: 962-970.
- Mum JY, Jeong SY, Kim JH, Han SS, Kim IH. A low fluence Q-switched Nd:YAG laser modifies the 3D structure of melanocyte and ultrastructure of melanosome by subcellular-selective photothermolysis. *J Electron Microsc*. 2010; 60: 11-18.
- Kim JE, Chang SE, Yeo UC, Haw S, Kim IH. Histopathological study of the treatment of melasma lesions using a low-fluence Q-switched 1064-nm neodymium: yttrium-aluminum-garnet laser. *Clin Exp Dermatol*. 2013; 38: 167-171.
- Wattanakrai P, Mornchan R, Elmpunth S. Low-fluence Q-switched neodymium-doped yttrium aluminum garnet (1,064 nm) laser for the treatment of facial melasma in Asians. *Dermatol Surg*. 2011; 36: 76-78.
- Liu H, Dang Y, Wang Z, Chai X, Ren Q. Laser induced collagen remodeling: a comparative study in vivo on mouse model. *Lasers Surg Med*. 2006; 40: 13-19.
- 近藤 謙司. レーザー トーニングによる合併症の経験と対策 PEPARS. 全日本出版; 2016. p. 27-39.
- Omi T, Yamashita R, Kawana S, Sato S, Naito Z. Low fluence Q-switched Nd:YAG laser toning and Q-switched ruby laser in the treatment of melasma: A comparative split-face ultrastructural study. *Laser Ther*. 2012; 21: 15-21.
- Wang N, Zhang L, Miles L, Hoover-Plow J. Plasminogen regulates pro-opiomelanocortin processing. *J Thromb Haemost*. 2004; 2: 785-796.
- Falcone DJ, McCaffrey TA, Haimovitz-Friedman A, Vergilio JA, Nicholson AC. Macrophage and foam cell release of matrix-bound growth factors. Role of plasminogen activation. *J Biol Chem*. 1993; 268: 11951-11958.
- Chang WC, Shi GY, Chow YH, Chang LC, Hau JS, Lin MT, Jen CJ, Wing LY, Wu HL. Human plasmin induces a receptor-mediated arachidonate release coupled with G proteins in endothelial cells. *Am J Physiol*. 1993; 264: 271-281.
- 石原 陽子, 北村 諭, 小坂 樹徳, 原沢 道美. Tranexamic acid のプロスタグランディン合成阻害作用に関する研究. 薬理と治療. 1978; 6: 398-402.
- Weide I, Tippler B, Syrovets T, Simmet T. Plasmin is a specific stimulus of the 5-lipoxygenase pathway of human peripheral monocytes. *Tromb Haemost*. 1996; 76: 561-568.
- 川田 暁. 肝斑治療におけるトラネキサム酸の有用性. 日本医事新報. 2012; 4625: 60-61.
- Sugawara J, Kou S, Satake T, Maegawa J. Influence of the Frequency of Laser Toning for Melasma on Occurrence of Leukoderma and its Early Detection by Ultraviolet Imaging. *Lasers Surg Med*. 2015; 47: 161-167.
- 黄 聖琥. 肝斑の治療戦略とレーザー トーニングの位置づけ 雑誌形成外科. 克誠堂出版. 2014; 57: 1099-1108.
- 大城 俊夫. 痛みに対する低反応レベルレーザー療法と応用に関する再考. 日レ医誌. 1988; 9: 33.
- Tanaka Y, Matsuo K, Yuzuriha S. Objective assessment of skin rejuvenation using near-infrared 1064-nm neodymium: YAG laser in Asians. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2011; 4: 123-130.
- 黄 聖琥. ロングパルス Nd:YAG レーザー, Non-Surgical 美容医療超実践講座 編著: 宮田 成章 東京: 全日本出版; 2017. p. 104-113.
- Daeschlein G, Scholz S, Ahmed R, von Woedeke T, Haase H, Niggemeier M, Kindel E, Brandenburg R, Weltmann KD, Juenger M. Skin decontamination by low-temperature atmospheric pressure plasma jet and dielectric barrier discharge plasma. *J Hosp Infect*. 2012; 81: 177-183.
- Schmidt A, Dietrich S, Steuer A, Weltmann KD, von Woedtke T, Masur K, Wende K. Non-thermal plasma activates human keratinocytes by stimulation of antioxidant and phase II pathways. *J Biol Chem*. 2015; 290: 6731-6750.
- Lee GS. Intravenous vitamin C in the treatment of post-laser hyperpigmentation for melasma: A short report. *J Cosmet Laser Ther*. 2008; 10: 234-236.
- 宮田 成章. エレクトロポレーションによる経皮導入治療. 日本美容外科学会会報. 2011; 33: 112-118.
- 土井 秀明. 日本で行われている肝斑治療について 雑誌形成外科. 克誠堂出版. 2014; 57: 1093-1098.
- Jang Y, Lee J, Kang H, Lee E, Kim Y. Oestrogen and progesterone receptor expression in melasma: an immunohistochemical analysis. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2010; 24: 1312-1316.
- Kim EH, Kim YC, Lee ES, Kang HY. The vascular characteristics of melasma. *J Dermatol Sci*. 2007; 46: 111-116.
- Kang WH, Yoon KH, Lee ES, Kim J, Lee KB, Yim H, Sohn

S, Im S. Melasma: histopathological characteristics in 56 Korean patients. Br J Dermatol. 2002; 146: 228-237.

31) Kang HY, Hwang JS, Lee JY, Ahn JH, Kim JY, Lee ES, Kang WH. The dermal stem cell factor and c-kit are overexpressed in melasma. Br J Dermatol. 2006; 154: 1094-1099.

32) 中野 俊二. レーザートーニングはなぜ効くか, 私はこう考える (1) PEPARS. 全日本出版. 2016: 110: 53-58.

著者紹介

黄 聖琥 (Seiko Kou)

2002 年 横浜市立大学医学部卒業 横浜市立大学医学部附属病院 初期臨床研修, 2004 年 横浜市立大学形成外科入局, 2013 年 横浜市立大学附属市民総合医療センター形成外科 助教, 2014 年 KO CLINIC for Antiaging 開設, 現在に至る.

専門 皮膚レーザー治療 アンチエイジング医療 形成外科, 資格 形成外科専門医, 所属学会 日本形成外科学会, 日本レーザー医学会 (評議員), 日本美容外科学会, 日本美容皮膚科学会, 日本抗加齢医学会

菅原 順 (Jun Sugawara)

所属 JUN CLINIC

佐武 利彦 (Toshihiko Satake)

所属 横浜市立大学附属市民総合医療センター形成外科 (Yokohama city University Medicalcenter Plastic & reconstructive surgery)