

マルホ皮膚科セミナー

2022年12月19日放送

「第121回日本皮膚科学会総会 ⑩ 教育講演15-1

真皮メラノサイトーシスの病態とレーザー治療のエビデンス」

日本医科大学 皮膚科
教授 船坂 陽子

後天性真皮メラノサイトーシス (acquired dermal melanocytosis, ADM) とは (図1)

真皮メラノサイトーシスは真皮にメラニン顆粒を持つメラノサイトが存在する色素異常症です。このうち特に後天性真皮メラノサイトーシス (acquired dermal melanocytosis, ADM) と言われている疾患に対してのレーザー治療については、色々と注意が必要です。

ADM はアジア人に多く20歳代の女性に好発します。元来両側性太

田母斑の特殊型とみなされていた疾患です¹⁾。1984年 Hori らにより太田母斑とは独立した疾患として英語で最初に報告されました²⁾。その際の疾患名としては acquired bilateral

後天性真皮メラノサイトーシス (acquired dermal melanocytosis, ADM)とは

図1

- 真皮にメラニン顆粒をもつメラノサイトが存在する後天性の色素異常症
- アジア人に多く20歳代の女性に好発
- **両側性太田母斑の特殊型**とみなされていた (肥田野ら1965)
- 1984年Horiらにより太田母斑とは独立した疾患として英語で最初に報告された。Acquired bilateral nevus of Ota-like macules (ABNOM)として報告されたために、英語論文ではABNOMあるいはHori's nevusとして報告されている論文が多い
- 台湾からはSunらにより中国人110例の集積にて頬骨部に好発することからnevus fuscoaeeruleus zygomaticusと命名(1987)
- 金子は臨床的、組織学的に太田母斑とは異なる性質がいくつかあることを踏まえ、**顔面对称性後天性真皮メラノサイトーシス (acquired symmetrical dermal melanocytosis of the face)**との名称を提唱(1988)
- Mizoguchiらは病態について検討を進め、仮称として**acquired dermal melanocytosis (ADM)**が用いられ、本邦ではADMと呼称されている(1997)
- 溝口らによる病態解析の過程で、ADMは**胎生期に遊走する未分化メラノサイトが真皮に残存することから始まり、顕症化は出生後であっても、遺伝的素因も関連することから**後天性を削除し、**対称性真皮メラノサイトーシス (symmetrical dermal melanocytosis, SDM)**と命名することが2006年に提唱されたが、現状本邦ではADMの名称が使われることが多い。
- **真皮の未分化メラノサイトの活性化には紫外線曝露、外傷、皮膚の炎症、妊娠などが挙げられるが、誘発因子が不明な症例も多く見られる**
- 四肢、躯幹の病変も散見されるが顔面の発症例が多い

nevus of Ota-like macules 略して ABNOM として報告されたために、英語論文としては ABNOM あるいは Hori's nevus として報告されている論文が多いです。台湾からは Sun らにより中国人 110 例の集積にて、頬骨部に好発することから nevus fuscocaeruleus zygomaticus と命名されて報告されました³⁾。本邦では金子が臨床的、組織学的に太田母斑とは異なる性質がいくつかあることを踏まえ、顔面对称性後天性真皮メラノサイトーシス (acquired symmetrical dermal melanocytosis of the face) との名称を提唱しました⁴⁾。その後、Mizoguchi らにより病態についての検討が精力的になされ、仮称として acquired dermal melanocytosis (ADM) が用いられたために⁵⁾、本邦では ADM と呼称されています。なお、溝口らによるその病態解析の過程で、ADM は胎生期に遊走する未分化メラノサイトが真皮に残存することから始まり、顕症化は出生後であっても、遺伝的素因も関連することから後天性を削除し、対称性真皮メラノサイトーシス (symmetrical dermal melanocytosis, SDM) と命名することが 2006 年に提唱されました⁶⁾。しかしながらこの呼称は浸透せず、現状本邦では ADM の名称が使われることが多い状況です。

ADM と太田母斑の相違点 (表 1)

同じく真皮のメラノサイトーシスである太田母斑とは次の点で異なります。

1) 太田母斑では出生時～1 歳頃または思春期に発症しますが、ADM では 20 歳台に発症のピークがみられます。

2) ADM では家族内発症は見られることがありますが、太田母斑ではまれです。

3) 太田母斑では口蓋や眼球のメラノサイトーシスがしばしばみられますが、ADM ではまれです。

4) 太田母斑では皮疹の形態は大きな斑状ですが、ADM では多発した小斑が主体となります。

5) 太田母斑では色調が青黒い褐色を示しますが、ADM では灰色を帯びた褐色～褐色を呈します。

表 1 ADM と太田母斑の鑑別

	ADM	太田母斑
発症年齢	平均28歳, 中年以後もあり	1歳くらいまで, 思春期
性差(男性:女性)	1:9~13	1:4
家族内発症	あり	まれ
口蓋メラノサイトーシス	まれ	時々
眼球メラノサイトーシス	まれ	高率
他の母斑との合併	まれ	しばしば
皮疹の形態	多発した小斑が主体	大きな斑状
色調	紫褐色～灰紫褐色	淡青色～青紫褐色
分布	男: 額両端に好発 女: 頬骨部に好発	三叉神経1・2枝領域
真皮メラノサイトの分布	真皮上層	真皮上層～下層

金子佳代子: 皮膚臨床 30: 1649, 1988より一部改変

6) 皮疹の分布が太田母斑では三叉神経第 1、2 枝領域ですが、ADM では男性では額側、女性では頬骨部に好発します。

7) 真皮メラノサイトの分布が太田母斑では深いのですが、ADM では浅いです。

以上が太田母斑と ADM との相違点となります。

ADM に対するレーザー治療のエビデンス

色素沈着症に対するレーザー治療についての専門家の意見表明報告書が欧州皮膚レーザー学会から出されています⁷⁾。PubMed で 1983 年から 2018 年 4 月までのメラニン蓄積に基づく色素異常症のレーザーおよび光治療の論文について抽出し、981 の論文を吟味し、このうち ADM についての治療指針については、臨床的に肝斑と鑑別して正しく診断することが最も重要であること、ADM の場合肝斑と異なり美白剤やケミカルピーリングが無効で、短パルスである Q スイッチレーザーによる治療が必須であるとしています。Q スイッチアレキサンドライトレーザー (QSAL) と Q スイッチ 1064 nm Nd:YAG レーザー (QSNYL) を、特に著者らの経験から後者が最も副作用少なく効果が高いとしています。

2020 年に Kaur らより報告された review 論文⁸⁾ では 2019 年 8 月 31 日までの文献を検索し、臨床的あるいは病理組織学的に診断が確定され、1 つ以上の介入があり結論が導かれた 19 論文を採用して検討しています。ADM の治療はレーザー療法が強く推奨され、皮膚剥削術の報告はあるもののあまり施行されてはいないとしています。選択的光熱融解に基づいた QSAL、QSNYL、Q スイッチルビーレーザー (QSRL) が最も広く使われ有効であるとしています。QSAL では 7 回以上の治療で、完全治癒が 34.4%、別の報告では 75 から 100% の治癒が 37% であるとしています。治療後に脱色素斑がみられたのは 50%、色素沈着がみられたのは 12.5% です。3mm スポット高フルエンス (6-8 J/cm²) と 4mm スポット低フルエンス (4-5 J/cm²) の比較では、有効性と安全性に差はないとしています。ピコ秒 (PSAL) とナノ秒 (QSAL) のアレキサンドライトレーザーの比較では、30 人の半顔に 750 ps、2-2.5mm、4.07-6.37 J/cm² を、反対側に 70ns、3mm、6-8 J/cm² を 6 カ月毎に 3 回照射したところ、ピコ秒レーザーの方が色素斑の改善に優れ、かつ痛みや色素沈着も少なかったとしています。

QSNYL の高フルエンス照射 (8-10 J/cm²) では、平均 5.3-6.5 回の治療で優れた効果が 28-40% にみられています。低フルエンス照射 (6mm スポットで 2.2-2.6 J/cm²、次いで 4 mm スポットで 4-6 J/cm² を 1-2 週毎に照射) では 45% に優れた効果がみられましたが、治療回数が 10-15 回必要であったとしています。1064 nm と 532 nm の複合照射では 3 回以上の照射で色素斑の改善がみられていますが、一過性の色素沈着が 30% で生じています。

同様の効果は Er:YAG レーザーと QSNYL の複合治療でも得られています。治療期間については QSNYL が 4-12 回、QSAL が 4-6 回に比べて QSRL が 1-6 回と最も早いですが、色素異常の副作用が多く、これは QSRL が最もメラニンに吸収されやすいためであると考えられています。

以上より、美容医療診療指針（令和 3 年度改訂版）におきまして ADM に対してレーザー治療は有効であり、治療を希望する患者には強く推奨する、となっています（図 2）⁹⁾。

CQ 後天性真皮メラノサイトーシス(acquired dermal melanocytosis, ADM)にレーザー治療は有効か？

推奨度1 治療を希望する患者には、強く推奨する

推奨度文 後天性真皮メラノサイトーシス(acquired dermal melanocytosis, ADM)にレーザー治療は有効である

有効性・安全性・承認状況

有効性: あり

安全性: 比較的安全である

承認状況: 一部承認済み

エビデンス: A,3, B,8, C,7

A: 臨床的エンドポイントおよび・または妥当性確認済の検査評価項目を設定した無作為化臨床試験

B: 臨床的エンドポイントを設定した適切にデザインされた非無作為化臨床試験または観察コホート研究

C: 専門家の意見

・エビデンスレベルの文献数の中に非臨床試験を加えない

日本美容外科学会会報44(特別号)27-29,2022
美容医療診療指針(令和3年度改訂版)より引用

ADM に対するレーザー治療時の注意点 (図 3)

ADM のレーザー治療ではレーザー後の色素沈着および色素脱失が問題点としてあげられます。

Momosawa らによりますと、6 例の ADM 患者の生検にて真皮にメラノサイトを確認するとともに、全例肝斑類似の表皮基底層の色素沈着と表皮突起の消失を認め、このため表皮のターンオーバーとメラニン排出が遅延し、レーザー後に色素沈着が生じるのではないかと推察しています⁹⁾。トレチノインと 5%ハイドロキノ

ンの外用を行って表皮のメラニン沈着や表皮突起の消失の回復を促進した上で、QSRL を行うことによりレーザー後の色素沈着が 10.6%にまで有意に低下したと報告しています。

Wang らは QSNYL 治療を行った 1,268 人の中国人の ADM 患者を検討したところ、24%の患者で肝斑の合併がみられ、QSNYL 治療にて悪化したと報告しています¹⁰⁾。当初

図3 ADMに対するレーザー治療時の注意点

- ADMに対して短パルスレーザー治療は有効であり、治療を希望する患者には強く推奨することができる
- PIHの頻度が高いため、あらかじめ十分に説明したうえで、対処できることが求められる
- 肝斑を合併していることがある
- 老人性色素斑や肝斑、雀卵斑などの合併や鑑別が難しい場合は、生検も一つの選択肢とし、治療に対する反応を注意深く見る必要がある

ADM 単独で肝斑がみられなかった患者で QSNYL 後に肝斑が発症した患者が、35 歳以上で ADM の面積が 10 cm² 未満の者に有意に多く、頬骨部に現れたとしています。

Lee らは QSAL 治療をした 47 例の ADM と 35 例の太田母斑患者の病理組織像とレーザー後の紅斑および色素沈着の相関関係について検討したところ、ADM では血管周囲にメラノサイトがみられることが多く、そのような症例ではレーザー後の紅斑反応や色素沈着が強くみられる傾向にあり、血管への障害が紅斑や色素沈着に関与している可能性について報告しています¹¹⁾。

以上より、色素斑の原因となる真皮に存在するメラノサイトを破壊するには Q スイッチレーザーやピコ秒レーザーによる治療が有効であり、治療を希望する患者には強く推奨することができます。しかしながら太田母斑と異なり、色素沈着の副作用が高頻度でみられることに対し、あらかじめ十分に説明したうえで、対処できることが求められます。

また、老人性色素斑や肝斑、雀卵斑などの合併や鑑別が難しい場合は、生検も一つの選択肢とし、治療に対する反応を注意深くみる必要があります。

文献

- 1) 肥田野信, 加藤英雄. 両側性太田母斑. 皮膚臨床, 7: 72-81, 1965.
- 2) Hori Y, Kawashima M, Oohara K, et al. Acquired, bilateral nevus of Ota-like macules. J Am Acad Dermatol, 10: 961-964, 1984.
- 3) Sun CC, Lu YC, Lee EF, et al. Naevus fusco-caeruleus zygomaticus. Br J Dermatol 117: 545-553, 1987.
- 4) 金子佳世子. 顔面对称性後天性真皮メラノサイトーシス (仮称) —いわゆる対称性太田母斑の臨床的研究—. 皮膚臨床 30: 1649-1659, 1988.
- 5) Mizoguchi M, Murakami F, Ito M, et al. Clinical, pathological, and etiologic aspects of acquired dermal melanocytosis. Pigment Cell Res 10: 176-188, 1997.
- 6) 溝口昌子. 対称性真皮メラノサイトーシス. 日皮会誌 116: 1993-1997, 2006.
- 7) Passeron T, Genedy R, Salah, et al. Laser treatment of hyperpigmented lesions: position statement of the European Society of Laser in Dermatology. J Eur Acad Dermatol Venereol, 33: 987-1005, 2019
- 8) Kaur H, Sarma P, Kaur S, et al. Therapeutic options for management of Hori's nevus: a systematic review. Dermatol Ther, 33: e13167, 2020.
- 9) 船坂陽子ほか. 後天性新ピメラノサイトーシス (acquired dermal melanocytosis:ADM) にレーザー治療は有効か? 日本美容外科学会会報 44 (特別号) 27-29, 2022
- 10) Momosawa A, Yoshimura K, Uchida G, et al. Combined therapy using Q-switched ruby laser and bleaching treatment with tretinoin and hydroquinone for acquired dermal melanocytosis. Dermatol Surg, 29: 1001-1007, 2003.

- 11) Wang B, Xie HF, Tan J, et al. Induction of melasma by 1064-nm Q-switched neodymium: yttrium-aluminum-garnet laser therapy for acquired bilateral nevus of Ota-like macules (Hori nevus): A study on related factors in the Chinese population. *J Dermatol*, 43: 655-661, 2016.
- 12) Lee B, Kim YC, Kang WH, et al. Comparison of characteristics of acquired bilateral nevus of Ota-like macules and nevus of Ota according to therapeutic outcome. *J Korean Med Sci*, 19: 554-559, 2004.

「マルホ皮膚科セミナー」

https://www.radionikkei.jp/maruho_hifuka/