

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患政策研究事業））
分担研究報告書

カフェオレ斑の Q スイッチレーザー治療

研究分担者 古村 南夫 福岡歯科大学総合医学講座皮膚科学分野 教授

研究要旨

NF1 のカフェオレ斑には様々な機器によるレーザー治療が試みられることが多いが、治療機器や技術の進歩にもかかわらず、その改善効果は不定で再発も多いことが知られている。本年度は、NF1 のカフェオレ斑に対する Q スイッチレーザー治療の有用性に関する国内の専門家の意見（エキスパートオピニオン）を収集し、根拠となる治療前後の臨床写真なども確認し有用性について評価した。NF1 の精査と確定診断が可能な基幹病院の皮膚科で、過去数年間にカフェオレ斑を含む扁平母斑の治療効果についての研究発表を行った複数施設の指導医レベルの皮膚科専門医から意見を収集した。NF1 に合併するカフェオレ斑に対する治療効果に関する意見としては、色素斑が多発する全身型に加え、分節型でも Q スイッチレーザー治療の有効例はほとんど認められなかった。個々の色素斑に対する効果は不定で、多発するカフェオレ斑の各々に対してほぼ同様の一定の効果が得られた症例はなかった。大型の色素斑は一時的な効果もほとんどなく、複数回の照射でもわずかに一部が淡色化するのみで、かえって濃くなる部分が現れるなど色調が不整となる整容的な問題が生じていた。一方、不整形地図状のものに対する Q スイッチレーザー治療のある程度の効果は、いずれの施設でも確認できた。しかしながら、年齢、性別、部位、皮疹の色調や形態などがほぼ同様の複数の症例に対する Q スイッチレーザーの効果と比較検討した結果では、有効例と無効例に分かれ、その要因は不明であるため、効果が期待できる症例や特定の CALM に対してのみ、選択的にレーザー治療の効果をえられるような具体的方策やその実現性については確認できなかった。

A. 研究目的

カフェオレ斑 (café-au-lait macule, CALM) は神経線維腫症 1 型 (neurofibromatosis type1, NF1) の主症候の 1 つであるが、皮膚科専門医が診る NF1 患者の多くは出生時に CALM が確認された新生児や乳幼児であり、合併頻度は 95% と高く、診断根拠の一つとなる最早期皮膚症状である。

東洋人では、新生児期に褐色で一様な色調の色素斑が 1～数个時にみられることがある。これは、早発型の扁平母斑 (nevus spilus) と診断されるが、この様な扁平母斑では遺伝

子変異が認められないため NF1 の CALM とは発症機序が異なるとされる。

東洋人では CALM は褐色調の濃い色素斑で、見た目の問題から数の多寡にかかわらず、また NF1 の CALM、扁平母斑のいずれの診断であっても、子供のレーザー治療を希望する保護者が多い。

扁平母斑に保険適応がある一般的なレーザーは、Q スイッチレーザー (Q Switched Ruby Laser [694 nm], Q Switched Alexandrite Laser [755 nm]) で、Q Switched Nd: YAG Laser [1064 nm, KTP 532 nm]) は保険適応がない。

Q スイッチレーザーの色素斑除去作用は、メラニンへの吸光度の高い波長の選択と、メラニン顆粒のみを特異的に破壊できるナノ秒単位のパルス幅による高いピークパワーのレーザーによるもので、光熱融解理論に基づいた、安全で有用性の高い治療が種々の色素性病変に対して実現されたが、CALM 治療では問題点も多い。

まず、類似した褐色斑の老人性色素斑、特に顔面の色素斑では90%以上の有効率であるが、NF1のCALMを含む扁平母斑全体では、著効率は10~20%と低いことが知られている。

再発例、不十分な淡色化例を含めても、国内での有効率は50%前後にとどまる。諸外国ではさらに高い有用性が報告されているが、人種によるスキントーンの違いにより、治療後の色調不整や脱色素斑を生じることが問題とならないためと考えられる。

このような照射後の問題に加えて、患者個人や皮膚の部位、あるいは年齢によって、治療効果が不定で予測できないことが大きな問題となる。

さらに、治療後の脱色素斑、色調不整の残存などはレーザーのテスト照射時でも起こり得るため、幼小児へのレーザー治療ではしばしば予期せぬトラブルとなる。このような経験から、患者背景や部位に加えて、皮膚のタイプによる治療効果予測が可能かどうかについてのエキスパートオピニオンも求められている。

確かに、地図状不整形の扁平母斑に対するQ スイッチレーザーの有用性が高い傾向や、幼小児期の扁平母斑は早期治療した方が有用性は高い傾向があるなどエキスパートオピニオンがこれまでに複数の総説で述べられている。また、久留米大学のレーザー診療班の検討報告では、躯幹より四肢末梢の扁平母斑のほうがレーザー治療に対する反応性が高いなどの報告を行っている。

逆にNF1にみられる、びまん性の色素増強や巨大なCALM、雀卵斑様色素斑上のCALMに対するQ スイッチレーザーの有用性の報告はなく、効きにくい傾向が経験的にも知られている。

無効による治療脱落例も多いCALMのレーザー治療では、患者の視点に立ったインフォームドコンセントや、皮膚科でレーザー治療を希望されて来院される小児患者では、家族側の疾患や治療に対する理解度を高める必要性もある。

信頼関係に基づく治療法確立には、NF1のCALMや色素斑に対するQ スイッチレーザーの治療効果とその有用性について、実地臨床のレーザー治療で役立つ知見を渉猟し整理する必要があると考えられる。

B. 研究方法

Q スイッチレーザーによる治療のCALMに対する有用性と問題点について、国内の専門家から意見（エキスパートオピニオン）を渉猟した。

過去数年間にCALMを含む扁平母斑の治療効果についての研究発表を行った複数施設あるいは、レーザー治療ユニットの指導医レベルの皮膚科専門医から意見を聴取した。

国内3グループの関連施設に調査協力を依頼した。①虎の門病院皮膚科、岩手医科大学皮膚科、筑波総合クリニック皮膚科、赤坂皮膚科（盛岡市）（担当医師：吉田亜希、石井亜希子、赤坂季代美、赤坂俊秀、林伸和先生）②神戸百年記念病院皮膚科・美容皮膚科（担当医師：長濱通子先生と施設でのレーザー担当医の先生方）、および③久留米大学病院形成外科・皮膚科のレーザー診療班（担当医師：形成外科、王丸陽光、清川兼輔先生、皮膚科：古村南夫）と、連携施設の王丸レーザークリニック（福岡市、王丸光一先生）の症例写真およびコメントを収集した。

NF1のCALMについて、Q スイッチレーザーの有効性と有効例の臨床的特徴の検討を行った。有効率に治療年齢、皮膚の臨床的形態、大きさや発症部位により差がみられるか、および毛孔性の再発に関する症例データとフリーコメントを頂き結果についてまとめた。

C. 研究結果

1) 扁平母斑全体の治療効果について(表1)

扁平母斑(CALMを含む)のQSルビーレーザー治療の結果を、今回エキスパートオピニ

オンを提供いただいた2グループと、大城らが論文報告している^{1) - 3)}。

結果は報告間で比較したところ、概ね一致しており、形状は辺縁が不整なものほど治療効果があり、部位は顔面・頸部のものに対して、より有効であることが、いずれの報告においても示されている。

性別と年齢別（乳児期、幼少期、思春期、成人）では治療効果との間に相関を認めなかった。大きさに関しては小型の皮疹で有効性の高い傾向がみられている。

部位別でみた場合の特徴として、年齢と関連して、顔面や頸部の乳幼児症例で高い治療効果が得られるものが一部にみられた。

治療後の再発は体幹・四肢に多く、特に毛孔一致性に点状再発する症例は、再度のレーザー治療にも抵抗性であった。体幹、四肢では毛孔性再発の割合が高いことから、顔面や頸部の治療効果の高さに影響する可能性も考えられる。

2) NF1のCALMに対するQスイッチレーザー治療のエキスパートオピニオンのまとめ

NF1に合併するCALMに対する治療効果に関する意見として、まず病型別では、色素斑が多発する全身型に加えて、分節型でもQスイッチレーザー治療の有効例はほとんど認められなかった。

多発全身型では、複数のCALMを治療しても、個々の色素斑に対する効果は不定で、多発性の各々のCALMに一定の効果が得られた症例はなかった。

躯幹や四肢の広範囲にわたる大型の色素斑に関しては、Qスイッチレーザー治療による一時的な淡色化効果はほとんどなく、複数回の照射でもわずかに一部が淡色化するのみで、照射後にかえって濃くなる部分が現れるなど色調が不整となる整容的な問題が生じた。

また、幼小児には保護者が大型の色素斑のレーザー治療を希望することが多いが、広範囲に繰り返しても効果は得られず、かえって反復するレーザー治療による患児の負担（全身麻酔や術後の疼痛）が増すばかりでなく色調の濃淡が加わって見た目も改善されずメリットはなかった。

一方、比較的小型の不整形地図状、色調の

比較的濃いCALMにはQスイッチレーザー治療のある程度の効果が確認できた。しかしながら、年齢、性別、部位、皮疹の色調や形態などがほぼ同様の複数の症例に対するQスイッチレーザーの効果を比較検討した結果では、有効と無効の群に分かれて、その原因は不明であるため、効果が期待できる症例に選択的にレーザー治療を行う実現できる可能性やアジュバンド効果を確認できる照射条件については確認できなかった。

以上より、NF1のCALMに対するQスイッチレーザー治療は、比較的小型の不整形地図状、色調の比較的濃いCALMには一部淡色化効果を認めることもあるが、多発性全身型のCALMには効果が不定で変化のないものも多く、ほとんどの症例で有用性は認められない。

D. 考察

エキスパートオピニオンの参考症例を確認したが、NF1のCALM治療の症例数は少なかった。照射開始年齢はQスイッチレーザー治療の有効性に影響せず、幼小児期の早期の治療が有用であることは確認できなかった。

病型別でみると、CALMの多発性、分節型にかかわらず効果は不定で、扁平母斑に比べて全般的に有用性は低いことが示唆された。

扁平母斑患者に対するQスイッチレーザー治療で近年、治療前に効果を予測する因子の検討がすすめられているが、頭頸部発症例のものや、地図状（辺縁不整）の症例で比較的有效性が高いことが知られている。CALMでも地図状（辺縁不整）の数例で淡色化傾向が確認できたが、著効例はなかった。

CALMの発症機序については、胎生期のNF1遺伝子に起こったNF1+/-のヘテロ欠損（germline mutation）により神経堤から皮膚へのメラノブラストの移動が障害され、局所的に表皮メラノサイトの密度の高い部位が形成され、そのメラノサイトがメラニン色素を過剰に産生し、それが長く維持されているのがCALMとされている。

CALMにおけるメラノサイトの増殖亢進の詳しい機序は未だ明確には説明できない状況であるが、神経線維腫のシュワン細胞で見られるヘテロ接合性の消失（loss of

heterozygosity, LOH) による NF1-/- のホモ欠損はメラノサイトにはみられない。

しかし、CALM のメラノサイトのみに NF1 の両アレルに変異がみられ、これが細胞増殖亢進の一つの原因ではないかと考えられており、扁平母斑よりも Q スイッチレーザー治療の有用性が低い原因の一つと考えられる。

現在、CALM に対して国内で試みられている新しいレーザー治療法として、低出力 Q スイッチ Nd:YAG レーザーの頻回照射(レーザートーンニング) やピコ秒レーザー治療がある。

前者は、昨年報告したように、韓国から CALM に対する有用性を認めたとする臨床研究の論文報告がある。色素性病変に対する治療方法は標準化されており、日本国内で近年設置台数が増加している機器を使用するため、国内のエキスパートオピニオンを収集することも可能になっていくと考えられる。ピコ秒レーザーは至適設定領域が狭いため治療の標準化は難しい状況であるが、国内の数施設で治療症例が蓄積していくものと予想される。

E. 結論

Q スイッチレーザーによる CALM の治療の有用性に関するエキスパートオピニオンの確認、および新しい治療法について文献や専門家からの情報をもとに検討し考察した。

今後の治療アルゴリズム策定では、レーザートーンニングやピコ秒レーザーなどの新しいレーザー治療と、レーザーにアジュバント効果のある外用薬などを組み合わせた治療についても検討する必要があると考えられた。

(参考文献)

- 1) 石井 亜希子、吉田 亜希、岸 晶子、林 伸和：扁平母斑の治療効果に影響する臨床的特徴の検討. *Aesthetic Dermatol*, 2017, in press.
- 2) 王丸陽光, 王丸光一, 清川兼輔：扁平母斑のレーザー治療 *PEPARS*, 111:41-48, 2016.
- 3) 大城貴史, 大城俊夫, 佐々木克己, 他：皮膚のレーザー治療のコツ扁平母斑, *PEPARS*, 7:23-28, 2006.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表 (平成 28 年度)

1. 論文発表

- 1) 古村南夫 ざ瘡にレーザー・光治療は有用か? *WHAT's NEW in 皮膚科学* 2016-2017 (宮地良樹, 鶴田大輔編), メディカルレビュー社, 東京, pp92-93, 2016.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし