

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

神経線維腫症 1 型におけるカフェオレ斑の治療法の検討

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 のカフェオレ斑に対するレーザー治療効果はレーザーの特性、機器のスペックおよび照射パラメーターに左右され、施設間の比較検討を含めた大規模評価は難しい。患者ごとに治療反応性が大きく異なり、同じ治療でも機器や施術者、施設によって全く違う結果となる点も問題となる。本研究では、神経線維腫症 1 型のカフェオレ斑に対するより有用性の高い治療アルゴリズム確立のためにレーザー治療の臨床的知見や新しい治療法の情報を収集・分析した。まず、Q スイッチレーザーによる扁平母斑（カフェオレ斑）治療の有用性のエビデンスを文献検索（英語論文、過去 30 年間）した。ランダム化比較試験（RCT）は 2 件で、前後比較試験で 10 例以上のものが 4 件あった。しかし、海外では扁平母斑と NF1 のカフェオレ斑の区別がなく NF1 の患者に対する効果は不明であった。国内ではカフェオレ斑のレーザー治療の詳細な文献報告は無かった。そこで、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ついて国内のエキスパートオピニオンを収集した。多発全身型/分節型のいずれも有効例はほとんどなかった。また、効果は不定で、多発する色素斑に一定の効果は得られなかった。大型の色素斑は一時的な淡色化傾向もなく、色調が不整となるなど治療後に整容的な問題が生じていた。扁平母斑で比較的效果のある不整形地図状の皮疹の淡色化は一部のカフェオレ斑で確認できたが、部分的で有用性は低かった。一方で最近、従来よりも高い有用性が確認された方法に低出力 Q スイッチ Nd:YAG レーザー治療がある。Q スイッチ Nd:YAG レーザーは保険適応外であるが、ルビーレーザーの 2 倍以上の年間販売台数があり、治療実数は最も多いため国内での治療効果や長期経過観察時の有用性を今後検証する予定である。さらに、レーザー技術の進歩により、「ピコ秒レーザー」による治療が始まったが、その NF1 のカフェオレ斑に対する有用性を今後検討していくことも必要であろう。

われる。

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）の主症候である。NF1 の診断基準では、思春期以前に直径 5 mm 以上あるいは、思春期以降に 15mm 以上の CALM が 6 個以上認められれば NF1 が疑

CALM は NF1 の患者だけでなく正常人の 10 - 20% に認められ、悪性化しないことから、整容目的以外には CALM の治療による除去の必要は通常ない。しかも、現時点ではレーザー治療は有用性に限界があり、最適な治療選択としてレーザーを選んでも患者アウトカム

への改善には直接つながらないことが多い。

しかし今後の技術進歩によりアウトカムの大きな改善が見込まれる可能性もあり、現時点でのエビデンス収集を行った。

また、国内における治療用レーザー機器の使用状況を調査し、どのようなレーザーが CALM 治療や国内の実地診療現場で多く用いられているかを明らかにし、さらに海外との違いやその理由、現在の問題点、今後の展開について考察した。

ガイドライン改訂やレーザー治療アルゴリズムのために、実地臨床のレーザー治療で得られた知見も重要な参考所見となる。複数のレーザー治療グループの協力により、国内で NF1 の CALM のレーザー治療に携わってきた皮膚科専門医によるエキスパートオピニオンを収集した。

今後、NF1 の CALM に対するレーザー治療アルゴリズムの策定に当たり、CALM 重症例で患者 QOL の向上に最適な治療プロトコルを検討し、年齢者に応じた最適な治療の導入時期を検討することを目的とする。

B. 研究方法

文献レビューやエキスパートオピニオン、これまでのアンケート調査、治療効果の得られなかった症例の確認など、上記目的に沿った情報収集、文献検索を行った。

得られた情報について、NF1 の CALM 治療の患者アウトカムに影響する因子が明らかにされているかを検討した。また、NF1 診療の流れに与える影響や意義について考察した。

系統的レビュー (CALM の治療に用いられるレーザーの有用性について) は、平成 27 年 11 月 20 日の時点で、動物を除外し English、human に関連した論文で制限をかけて、randomized controlled trial (RCT) と CALM の両者を含むものを検索した。抽出された論文の内容を読み合わせて、エビデンスレベルなどについて検討した。

国内での色素病変治療用の高出力レーザー機器の販売及び設置台数の推移の検討を国内で入手可能な年次推移統計をもとにした販売台数の資料について検討した Q スイッチレーザー治療の 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 を含めた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。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抽出を行った。

有効率について、治療年齢、皮疹の臨床的形態、大きさや発症部位により差がみられるか、および毛孔性再発した症例のフリーコメントをまとめた。

C. 研究結果

時間的 (年齢)、空間的 (部位) あるいは形態的 (色素斑の辺縁不整の程度) な背景により扁平母斑 (CALM 含む) 患者を分類し、久留米大学病院 (久留米大学形成外科および関連施設) にて、Q スイッチルビーレーザーの有用性、再発の頻度と患者背景の関連を調べた。

新生児期から存在する扁平母斑 (CALM 含む) 200 例について検討した。3 ヶ月に 1 回照射を行い、治療終了後 6 ヶ月以上経過した時点で効果判定した。

有効性は、皮疹の消失 17.5%、改善 18.5%、無効 64.0% であった。統計学的検討では、部位と形状が治療効果と関連し、部位では四肢 (80.0%)、色素斑の形状では円形 (76.5%) で無効症例の比率が高かった¹⁾。

久留米大学病院のレーザー患者アンケートにて、初診前の情報源や、患者家族の不安内容、相談相手、冊子の内容や量、治療に対する理解度や意欲の向上について調査した。

インターネット情報の事前収集が 78.3% と多数で、誤情報により初診時に医師とギャップが存在している可能性がある。患者家族は疾患より治療や将来の不安を抱えている事が多く、家族への正しい情報提供により理解度を高め、将来不安の払しょくが必要と考えられた。相談相手は家族同士が多く、家族同席のインフォームドコンセントや家族で読む小冊子は不安解消と治療の動機づけに有効であった²⁾。

ランダム化比較試験 (RCT) による CALM レ

レーザー治療の治験論文を Pubmed 上で検索した。過去 30 年間で 2 件が検出された。その他に治療効果のエビデンスの参考論文として 8 件の論文が選択された。前後比較試験で 10 例以上のものが 4 件あった。使用機器は、Q スイッチ Nd:YAG レーザーが 5 件、Q スイッチルビーレーザーが 3 件、Q スイッチアレックスが 1 件、パルスダイレーザーが 1 件であった。報告数と症例数では Nd:YAG レーザーが最も多かった。

最近 5 年間で唯一の RCT は、2015 年に、低出力 Q スイッチ Nd:YAG レーザー治療（本邦における肝斑のレーザートニング治療に相当）の報告で、顔面や頸部の比較的小型の CALM に対する 2 週間間隔の 6 回治療は有効率が比較的高く 32 名の患者の、39 個の CALM のうち、74.4%（29 個）で 50% 以上の臨床的改善効果がみられた。6 カ月間の経過観察ではあるものの、繰り返し治療で再発率も低く抑えられ、Q スイッチ KTP レーザーによる従来の治療よりも高い有用性が示された。

国内では Q スイッチルビーレーザーのみが扁平母斑に保険適用となっており、CALM は、Q スイッチルビーレーザーを用いることが多かった。しかし、治療回数の上限が 2 回に制限され、海外ではルビーレーザーは最近 10 年間新しい機種が販売されていないこと。国内では基幹病院に設置されていることが多く、それ以外の皮膚科や形成外科クリニックの設置台数は近年アレックスや Nd:YAG レーザーが上回っていることなどが知られている。この実態の確認のため、国内の色素斑治療用の高出力レーザー出荷販売台数（機種別）を調査した。

矢野経済「機能別 ME 機器市場の中期予想とメーカーシェア（治療機器編）」を基に各社への聞き取り調査にて調べた結果、Q スイッチルビーに続いて Q アレックスレーザーが皮膚科のレーザー治療に保険適用されたことに伴い、1990 年代後半から始まった第一世代の設置機器が、2000 年代前半から漸次更新時期を迎えたため、大学病院や基幹病院に設置された保険診療用レーザー機器はほぼ飽和状態で、過去 7-8 年間の Q スイッチルビー販売台数はほとんど変化が無く買い替え需要と考え

られた。

対照的に、Q スイッチ Nd:YAG レーザーは 10 年前の年間販売数が 100 台前後であったが、徐々に増加し 2015 年には年間約 250 台と約 2.5 倍に増加しており、全てが保険適用外の治療目的で、近年の美容皮膚科などでの自由診療開始に伴って導入された新規設置が大多数を占めると考えられた。

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を収集しまとめた。

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。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かった。

D. 考察

CALM に対するレーザー治療について、患者背景やインフォームドコンセント、臨床研究による治療の有用性、国内のレーザー機器の現状、エキスパートオピニオンなど様々な側面から調査、検討した。

全般的な検討・考察からは、レーザー治療の実状を踏まえた調査とエビデンス蓄積の必要性に加えて、小児患者では家族の疾患や治療に対する理解度を高めることの重要性、信頼関係に基づく治療法の変更や併用治療、長期経過観察についてもガイドラインで配慮する必要が考えられる。

レーザー治療のエビデンスについては、一般的にその背景にある構成要素の複雑度の高さが客観的な有用性の評価を困難にしている。複雑度が高くなる要因には、機種毎に異なる照射スペック（ビームプロファイル、ピークパワー）、施術者により異なる照射設定（パルス幅、フルエンス）、術者による施術方法の違い（オーバーラップ、施術前後の併用療法、スキンケア）、患者の反応性の大きな差と、部位や皮疹によっても効果が変わり予測困難であること等が挙げられる。

国内の CALM のレーザー治療の有用性は、海

外報告例よりおしなべて低い、その原因として上記のような複雑度に加えて、人種差による肌の色の違いや、CALM 自体の色調の相違による影響がある。

さらに、海外では色素斑の褐色の色調が一定割合の面積以上で除去できれば、多少の脱色素斑の残存や、色調の不整などの施術後の整容的問題が生じても有効とみなされるが、国内におけるレーザー治療では、単に除去できれば有用とする判断は受け入れられない。

現状では、国内では NF1 の CALM 治療の報告がほとんどないため、今回はエキスパートオピニオンを収集しその参考症例について検討した。

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。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。

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細な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³⁾、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、低フルエンス Q スイッチ Nd:YAG レーザーの頻回照射（レーザートーンング）やピコ秒レーザー治療がある。

前者は、韓国で 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⁴⁾。色素性病変に対するこのような治療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今後可能になると考えられる。

有用性の高いレーザー治療機器として近年期待されているパルス幅を非常に短くしたピコ秒レーザーの治療機器が上市され、光熱作用よりも光物理作用を生かしたレーザー治療への移行を目指した技術革新が進んでいる⁵⁾。

レーザーで生じる衝撃波による破壊でメラニン色素粒子は熱破壊に比べてさらに細かく破碎され、熱変性もないため、少ない治療回数で、治療後比較的短期間に効率よく貪食除去される。

刺青など皮膚の色素斑除去効果ではピコ秒レーザーのほうが高いことが既に確認され、CALM に対する治療効果の研究も始まっている。

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思われる。

E. 結論

CALM に対するレーザー治療について、患者背景やインフォームドコンセント、臨床研究による治療の有用性、国内のレーザー機器の現状、エキスパートオピニオンなど様々な側面から検討した。現状としては、扁平母斑よりも CALM に対する Q スイッチレーザー治療の有用性が低いことがエキスパートオピニオンで示された。その原因の解明や新たなレーザー治療の開発が期待される。

(参考文献)

1) 王丸陽光, 王丸光一, 古賀憲幸ほか: 扁平母斑 200 例に対する Q スイッチルビーレーザー単独治療後の無効症例の検討. 日形会誌, 33 : 875-880, 2013.

なし

2) 王丸陽光, 王丸光一, 古賀憲幸ほか: 小児レーザー治療における保護者の意識調査と患者用説明冊子の有用性の検討. 形成外科 56 : 743-749, 2013.

3) De Schepper S, Maertens O, Callens T, et al., Somatic mutation analysis in NF1 café-au-lait spots reveals two NF1 hits in the melanocytes. J Invest Dermatol 128:1050-3, 2008.

4) Kim HR, Ha JM, Park MS, et al. A low-fluence 1064-nm Q-switched neodymium-doped yttrium aluminium garnet laser for the treatment of café-au-lait macules. J Am Acad Dermatol 73:477-83, 2015.

5) Fabi SG, Metelitsa, AI : Future directions in cutaneous laser surgery. Dermatologic clinics 32:61-69, 2014

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表 (平成 26-28 年度)

1. 論文発表

1) Yan Y, Furumura M, Gouya T, Iwanaga A, Teye K, Numata S, Karashima T, Li XG, Hashimoto T. Shikonin Promotes Skin Cell Proliferation and Inhibits Nuclear Factor- κ B Translocation via Proteasome Inhibition In Vitro. Chin Med J (Engl). 128(16):2228-33, 2015.

2) 古村南夫. 皮膚科領域における見た目のアンチエイジング - レーザー・光治療機器による最新の治療, 久留米医学会雑誌 78:59-65, 2015

3) 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