

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：
ピコ秒レーザー治療

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

様々なレーザー機器が神経線維腫症 1 型 (NF1) のカフェオレ斑治療に用いられるが、これは、技術進歩にもかかわらず効果不定で再発しやすいカフェオレ斑のレーザー治療で有用性が乏しい現状の反映でもある。これまでに、治療アルゴリズムのための臨床的知見として、ナノ秒 Q スイッチレーザーによるカフェオレ斑（扁平母斑含む）への治療のエビデンスや国内のエキスパートオピニオンを集めた。しかし効果は部分的であり、有用性も低かった。今回検討したのは、照射時間幅が 1 ナノ秒未満に短縮されたピコ秒レーザーである。主な適応である刺青除去ではナノ秒 Q スイッチレーザーを上回る有用性が認められている。カフェオレ斑に対する効果を確認するために、対象患者・治療部位の選択や、治療満足度にかかわる面について調べた。その結果、ピコ秒レーザーのカフェオレ斑治療効果はナノ秒 Q スイッチレーザーに劣らず、施術後の色素沈着、永続的色素増強等の副作用が少ない可能性があり、小斑型多発例、顔面のカフェオレ斑などへの適用が考えられた。また、治療後は色素斑の辺縁がナノ秒レーザー治療後に比べて不明瞭になり、目立たなくなる傾向があり、見た目の改善効果によって患者満足度が高くなる傾向がみられた。しかし、ピコ秒レーザーの現行機器は設定範囲が狭く、皮膚の弱い幼児への適用はまだ検討を要する段階であること。設定によっては治療後一過性の浮腫性紅斑が生じるなど、標準化されたプロトコールがない点が問題と考えられた。皮膚科でレーザー治療を希望するカフェオレ斑患者の多くが、新生児や乳幼児であるため、ピコ秒レーザー治療には改善すべき点もあり、照射後の再発の確認など長期の経過観察を含めた今後の検討が必要である。

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 typel, NF1) の主症候で合併頻度は 95% と高く、最早期から診断根拠となる。そのため、皮疹を主訴に皮膚科を受診し、出生時から CALM が疑われた新生児や乳幼児がその多くを占める。

CALM が褐色調の濃い色素斑となる東洋人は、数の多寡にかかわらず治療を希望する傾向がある。そのため NF1 の CALM あるいは、扁平母斑のいずれも、子供のレーザー治療を強く希望する保護者が多い。

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、選択的光熱融解理論(後述)に基づいており、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では問題点も多い。

90%以上の有効率である老人性色素斑と比べ、NF1のCALMを含む扁平母斑全体では、著効率は10~20%で、再発例、不十分な淡色化例を含めても、有効率は50%前後にとどまる^{1) - 3)}。

治療後の色調不整や脱色素斑が問題となりにくい皮膚色の人種では有用性も高いと評価される⁴⁾が、日本人では色素増強、辺縁増強、治療後の脱色素、色調不整などが目立ち、しかもレーザーのテスト照射でもしばしば誘発されるので、幼小児のレーザー治療でトラブルの原因となることも少なくない。

ガイドラインの治療アルゴリズムとして、NF1のCALMや色素斑に対するQスイッチレーザーの有用性を探ってきたが、効果は部分的であり推奨できるあるいは患者満足度に有意に寄与できるプロトコルや機器はなかった。

今回は、ピコ秒レーザーに関連した情報を収集した。4-5年前から照射時間幅が1ナノ秒未満に短縮されたピコ秒レーザーが一般的な美容皮膚科などのクリニックの治療で使用されるようになり、その主な適応である刺青除去はナノ秒Qスイッチレーザーを上回る有用性が認められている。

本報告では、ピコ秒レーザーをCALM治療に応用するための、対象患者と治療部位の選択や、治療満足度の高い結果を得られる可能性の有無を検討した。

B. 研究方法

ピコ秒レーザーによる治療の有用性と現時点での問題点について、福岡県内で連携してレーザー治療を行っている医療施設の担当医師から治療に関する情報と意見を渉猟した。

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施設で、レーザー治療ユニットの指導医レベルの担当医から治療の効果や問題点についてのデータを収集した。患者の個人情報は今回収しなかった。

施設と使用機器： 医療法人境医院(福岡県うきは市、境哲平医師)、アレキサンドライトレーザーPicoSure®(Cynosure社、米国)、医療法人ひまわり会天神皮ふ科(福岡市中央区、榮仁子医師)、Nd:YAGレーザー、PicoWay®(Syneron-Candela社、イスラエル)

Tattoo治療機器として開発されたピコ秒レーザー機器の照射条件の適正化：使用した機器はいずれも、真皮内の色素沈着(刺青)の除去に有用で皮膚の色素病変治療でもFDA510(k)クリアランス承認を得ている。CALM治療では、特に表皮基底層のメラニンがターゲットとなるため、安全性を担保したフルエンスの設定と効果確認のために、担当医師の前腕部の多発性の淡い色素斑(老人性色素斑)をCALM代替の表在性色素斑として選択した。

照射後の前腕皮膚から皮膚生検後、HE染色の病理組織標本作製し、ピコ秒レーザー照射後の組織変化を確認した。その結果から、表皮のメラニン色素破壊が効率的にかつ、周囲の組織破壊は最小限に行えるように、照射径、フルエンスを最適値に設定した。

NF1のCALMについては、ピコ秒レーザーの成人治療例数例について、治療後の色素斑の経過やQスイッチレーザーとの相違について担当医師とともに臨床写真を供覧してもらい確認した。

ピコ秒レーザーについて、具体的な治療前後の経過などを詳記した成書は少ない。その治療効果の特徴が実際のNF1のCALMにとってどのように有用性の向上に寄与できるかの可能性について近刊書の記載を検討した。

また、日本形成外科学会形成外科診療ガイドライン(レーザー治療)と昨年までに報告した本研究の結果とを比較し、Qスイッチレーザーの問題点や、ピコ秒レーザーで改善が期待される点を抽出した。

C. 研究結果

1) 日本形成外科学会形成外科診療ガイドライン(レーザー治療)におけるクリニカルクエスションと本研究結果の比較検討：

本研究班でも参考にした久留米大学でのCALMを含む扁平母斑のレーザー治療研究を行った久留米大学形成外科王丸陽光講師が作

成の実務担当者として加わり、形成外科学会からレーザー治療のガイドラインが昨年度に公開された。

まず、ガイドラインのCQ8：扁平母斑にQスイッチルビーレーザー照射は有効か？（根拠および解説1）について示す。

Qスイッチルビーレーザー単独照射の有効率は10.8～54%と報告。成人で1/5以下、幼児で1/3以下（2割程度）。

再発率が高く6～12ヵ月で再発を認めるが日焼け予防ができない症例に多い。明らかな再発は42.3～50%に認められ、有効例の平均治療回数は、2.3～4.5回と報告される。有効例は、乳幼児に多く、顔面あるいは頸部、辺縁が不整な病変に多い。

これは、昨年度の本研究のエキスパートオピニオンの報告の、CALMの形状は辺縁が不整なものほどレーザー治療効果があり、部位は顔面・頸部のものに対してより有効である傾向が一部でみられるとした結果と概ね一致する。

さらに、昨年度の文献検索によるエビデンス収集では、性別と年齢別（乳児期、幼少期、思春期、成人）は治療効果との間に相関を認めなかったが、大きさに関しては小型の地図状の皮疹の一部に効果がみられるとする報告があった。皮膚科医のエキスパートオピニオンのまとめでも、部位、年齢と相関して、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、地図状のものに淡色化が認められる傾向がみられた。これは、本年発表された米国の臨床研究でも有意差をもって確認されている⁴⁾。一方、大型のCALMに対する効果は全く認められなかった。

この点についてガイドラインでは、有効例は、照射面積の小さい皮疹がみられる乳幼児に多く、顔面あるいは頸部、辺縁が不整な病変に多いと記載されており、有用性がみられる場合の特徴は概ね一致している。

2)ピコ秒レーザーで期待されるCALMに対する効果と安全性を含めた高い有用性をもたらす条件の抽出：

QスイッチレーザーによるCALM治療のガイドラインやエキスパートオピニオンから、①レーザー照射後の色素斑の再発率が低く、再

発時に照射してもさらに治療効果が得られること、②治療後の一過性の色素増強の問題。特に、顔面にある多発性雀卵斑様色素斑や大型の色素斑を治療する場合に、色調不整の誘発を含め一過性、持続性ともに色素増強作用が少ないこと、③辺縁不整なCALMに対して、Qスイッチよりも有効率の高い治療ができること、④乳幼児症例の治療の安全性が担保されていること、などが具体的な条件として考えられた。

3)ピコ秒レーザーの症例検討

ピコ秒レーザーでは一般的に照射後の色素斑の悪化・再発が少ないため、目立つ部分でも複数の色素斑に一度に照射することも可能で、条件によっては照射後の保護の必要がない治療が実現できるとされている。

NF1に合併するCALMに対してもこのような治療効果が得られるかを確認するために、当初の計画では、NF1患者で乳幼児期の多発性CALMを対象とし、辺縁不整と辺縁が平滑なCALMの比較、異なるフルエンス、治療間隔で効果比較などを行うことを計画した。まず、希望者を募るために、数例の患者の保護者に治療についての説明を行ったが、プロスペクティブな治療は開始できなかった。

そこで、レトロスペクティブな解析として、顔面の部分型NF1と思われる2例を含む3例のCALMと下腿のCALMに対してピコ秒レーザーを照射し、3～7か月間経過を観察した例の臨床記録を参照した。

顔面の色素斑のピコ秒レーザー治療では淡色化が認められ、辺縁不整なものに対する効果が認められた。しかし、照射2～3週間後の比較的早期に現れる点状再発は顔面では一般的に稀であり、面状の再発については、通常照射後1年以上が経過して出現するため、現時点では経過を判定できず、治療効果の最終判定（再発するか否か？）の為にはさらに長期の経過観察が必要と考えられた。

更に追加で再照射することで、今後徐々に淡色化できるかどうか、Qスイッチと同様の治療計画が立てられるか否かについても現時点では不明と考えられた。

一方、ピコ秒レーザーの特徴として、色素斑の辺縁を目立たなくする作用が高い可能性

(刺青治療でも類似した現象あり)が、成書で指摘されている。今回の顔面の特に地図状のCALMについては、辺縁から淡色化がすみ目立たなくなっているように見える。今後、Qスイッチレーザーとの比較も必要であると考えられた。

D. 考察

皮膚のレーザー治療では、クロモフォア(メラニンなど)の波長に対する特異的な吸収特性を利用し、照射時間(パルス幅)とエネルギーも適切に設定すれば、周囲組織の障害は最小限でクロモフォアを含む細胞や組織を直接選択的に破壊できる(選択的光熱融解理論(selective photothermolysis))。

この理論からメラノソームは50ナノ秒程度の熱緩和時間となり、これより短パルスならば熱傷害を最小限でメラニンのみ破壊できるため、ナノ秒QスイッチレーザーがCALMなどのメラニン色素除去に用いられる。

レーザーのパルス幅がQスイッチレーザーより短いピコ秒レーザー機器は4~5年前に実用化された。ピコはナノ(10億分の1)の千分の1(1兆分の1)で、実際には数百ピコ秒照射のため、サブナノ(1ナノより少し短い)秒レーザーと呼ばれることもある。

ナノ秒レーザーの光熱作用(photothermal effect; レーザー光の加熱で生じる効果)に加えて、ピコ秒レーザーでは、光音響作用(photoacoustic effect)も起こる。これは、レーザーが熱に変換されるまでの膨張による振動(波動)によるもので、ピコ秒単位で大きなエネルギーを照射すると、メラニン色素などのクロモフォア粒子内に波動が閉じ込められ(応力封じ込め)高圧となり粒子が破碎される

ピコ秒レーザーは光音響作用が加わりナノ秒レーザーより細かく破碎でき、特異的波長でなくても、低いフルエンスでも効率よく破壊できるとされる。また、ナノ秒レーザーでは組織の熱傷害やクロモフォアの熱変性が貪食の妨げとなるが、ピコ秒レーザーでは傷害や変性なく細かく破碎され、貪食処理も速いので少ない回数で短期間に色素沈着も少なく除去できるという説が主流である。

以上のような理論的背景から、結語でまとめるような臨床所見とともに、CALMに対する効果や新しい効果も期待できる。しかし、ピコ秒レーザーでは、これまでの理論で説明できない未知の現象が生じている可能性や、光音響作用による副作用にも注意すべきとされる。

構造が複雑で高価なピコ秒レーザー機器はメンテナンスやサービスにかかる費用も高いため、コスト面を含めた臨床的有用性についてはまだ検討の余地があると考えられる。

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、ピコ秒レーザー治療と低出力QスイッチNd:YAGレーザーの頻回照射(レーザートニング)がある。

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

ピコ秒レーザーによるCALMの治療の現状について、最近の文献やレーザー治療を行っている臨床現場からの意見や症例の治療経過をもとに検討し、その有用性や問題点について考察した。

従来のナノ秒Qスイッチレーザーでは満足度の高い治療効果を得られなかった症例(面状再発、境界明瞭化)に対する有用性の有無の確認は、症例を重ねて今後の検討が必要と考えられた。

顔面などの露出部に存在して目立つような多発性の点状色素斑(雀卵斑様色素斑)や、顔面にみられる地図状あるいは境界明瞭な比較的大型の色素斑に対する患者満足度向上につながる治療も期待できる。

幼少期の多発性CALMに対するQスイッチレーザーをピコ秒レーザーに代替してより良い結果を得られるか否かは、さらに現在の問題点を明らかにしてから、今後検討症例を蓄積していく必要がある。

上記のいずれの場合でも、従来Qスイッチレーザー治療では問題が生じており、ピコ秒レーザーが解決の糸口となるかもしれない。

NF1のCALMに対するピコ秒レーザー治療の

効果確認のためには、今後の症例集積と長期経過観察が必要と考えられた。

(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.
- 4) Belkin DA, Neckman JP, Jeon H, Friedman P, Geronemus RG：Response to Laser Treatment of Café au Lait Macules Based on Morphologic Features. *JAMA Dermatol*, 153(11):1158-1161, 2017.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表（平成 29 年度）

1. 論文発表

- 1) 古村南夫：しみ，それともあざ？，*日臨皮会誌* 35(1)：16-19, 2018
- 2) 神経線維腫症 1 型診療ガイドライン改定委員会 吉田雄一，倉持 朗，太田有史，古村南夫，今福信一，松尾宗明，筑田博隆，舟崎裕記，齋藤清，佐谷秀行，錦織千佳子：神経線維腫症 1 型（レックリングハウゼン病）診療ガイドライン 2018，*日皮会誌* 128(1)：17-34, 2018

2. 学会発表

- 1) 古村南夫：しみ，それともあざ？，シンポジウム 12【しみ？肝斑？あざ？それとも混在？—どう診断してどう治療しますか？—】，第 33 回日本臨床皮膚科医会総会・臨床学術大会、神戸市，2017 年 4 月 23 日

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし