

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

神経線維腫症 1 型 (NF1) のカフェオレ斑に対するピコ秒レーザーの治療効果について検討した。昨年は、ピコ秒レーザー単回照射による治療効果を確認したが、本年度は長期観察や再照射治療を続け、レーザーの波長とフルエンスの影響、治療後の再発までの経過などについて調べた。3 ヶ月以上経過観察できた NF1 の 3 例を含むカフェオレ斑（扁平母斑）の 14 例中、75% 消失が 2 例、50% が 2 例、25% が 2 例、変化なしが 4 例、経過不明が 4 例であった。レーザー照射に起因する炎症後色素沈着はほとんど認められなかった。有効例では辺縁が不明瞭となり、輪郭が全体的にぼやけてある程度目立たなくなる傾向がみられた。3 回照射後に徐々に淡色化が認められた例もあった。ナノ秒 Q スイッチレーザー照射により一過性の色素沈着を生じたのち色調が元に戻ってしまった NF1 のカフェオレ斑の無効例 1 例に対して、ピコ秒レーザー照射を行ったが無効であった。色素沈着がほとんど見られなかった点と、照射時の痛みが軽度でナノ秒 Q スイッチレーザー照射時のような強い衝撃がない点が優れていた。照射後いったん淡色化した色素斑の色が元に戻る再発現象は、通常照射後 12 ~ 18 ヶ月の経過観察が必要であり、有用と判断した症例の色素斑再発について今後も経過観察する予定である。NF1 のカフェオレ斑に対するピコ秒レーザー治療の有用性の確認には、症例集積と長期経過観察が必要と考えられた。また、ナノ秒 Q スイッチレーザーにて炎症後色素沈着の遷延化や色素脱失の残存などを生じやすい患者に対するピコ秒レーザー治療の適応についても今後検討する予定である。

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 type1, 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、CALM が疑われた多くの新生児や乳幼児が皮膚科を受診する。褐色調の比較的強い色素斑として認められる東洋人では、見た目の問題からレーザー治療を強く希望する保護者が多い。

標的となるメラノソームをレーザーで特異

的に破碎し除去する理論として、選択的光熱融解理論 (selective photothermolysis) がある。クロモフォア (メラニンなど) がレーザー波長に対し特異的吸収特性を持つことを利用し、照射時間 (パルス幅) とエネルギーを適切に設定すれば、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。周囲に熱影響を及ぼすパルス幅である熱緩和時間は、メラノソームでは 50 ナノ秒となり、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スイッチレーザーはCALMなどの治療に用いられる。安全で有用性の高い治療として種々の色素性病変に対して応用されたが、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)}。

今回は、ピコ秒レーザーのCALM治療における長期経過後の有用性を中心に確認し、さらにナノ秒Qスイッチレーザーとの治療効果との比較検討や、患者の満足度についても若干の考察を加えた。

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検討するために、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，松尾真二郎医師），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、各機器の使用ガイドラインに準じて、安全性の担保を最優先にフルエンスの設定を行った。

有効性（率）については、色素斑の淡色化率・見た目の改善（辺縁の不明瞭化）、治療回数、長期予後として再発の有無、安全性とし

て照射時の痛み、衝撃、永続的な色素脱失の発生、炎症後色素沈着の程度と期間、予測できない反応や瘢痕形成、機器・治療法の汎用性、費用等について総合的に評価した。

NF1のCALMについては、ピコ秒レーザーの治療例数例について、治療後の色素斑の経過に加え、Qスイッチレーザーの治療効果との比較のため、担当医師に臨床写真を供覧してもらい複数の医師で確認した。

C．研究結果

アレキサンドライトレーザーPicoSure®による治療例の検討：

昨年報告した症例の長期かつ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ヵ月から1年7ヵ月にわたり長期経過を観察した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、長期観察を試みた。1年7ヵ月後に確認できた症例では再発は認められなかった。

その他の症例を含む3ヶ月以上経過観察できたNF1の3例を含むカフェオレ斑（扁平母斑）の14例中、75%消失が2例、50%が2例、25%が2例、変化なしが4例、経過不明が4例であった。レーザー照射に起因する炎症後色素沈着はほとんど認められなかった。有効例では辺縁が不明瞭となり、輪郭が全体的にぼやけてある程度目立たなくなる傾向がみられた。3回照射後に徐々に淡色化が認められたものもあった。

ナノ秒Qスイッチレーザー照射により一過性の色素沈着を生じたのち色調が元に戻ってしまったNF1のカフェオレ斑の無効例1例に対して、ピコ秒レーザー照射を行ったが無効であった。

Nd:YAGレーザー、PicoWay®による治療症例の検討：

長期観察例はないが、治療後3ヵ月でやや

淡色化し、色素沈着がほとんど見られなかった例があり、照射時の痛みが軽度でナノ秒Qスイッチレーザー照射時のような強い衝撃がない点が優れていた。

照射後いったん淡色化した色素斑の色が元に戻る再発現象は、通常照射後12～18ヵ月の経過観察が必要であり、有用と判断した症例の色素斑再発について、観察期間が比較的短いものは今後も経過観察を継続する予定である。

D．考察

ピコ秒レーザーは2013年にピコ秒レベルの超短パルスレーザーとして実用化された。

超短パルスにて皮膚のクロモフォアへ非常に大きなエネルギーをごく短時間に与えるため、従来のナノ秒Qスイッチレーザーに比べて周囲組織への熱影響が少なく、メラニン色素などを高いピークパワーと超短パルスでより細かく破壊できるため、効率的に除去できるようになった。

開発時は刺青治療用レーザーであったが、その特徴から、近年色素病変治療への応用が進められている。これまでのレーザーのような光熱作用主体ではなく、光音響作用（光機械的作用）が主体と考えられており、ナノ秒Qスイッチレーザーを上回る効果や新たな作用も期待され、様々な色素斑の治療効果について活発な議論が交わされている。

2018年10月には“深在性・浅在性色素性病変の治療を目的とした装置”として国内で薬事承認を受け、基幹医療施設への導入と普及が見込まれている。

注意すべき事項として、ピコ秒レーザーの現行治療機器は、パルス幅がサブナノ秒であるため、光音響効果のみを有するものではなく、光熱作用も含まれている。したがって、副作用として従来のQスイッチレーザーと同様に照射時の痛み、照射後の紅斑や浮腫、紫斑、痂皮、水疱、瘢痕の出現や、高フルエンス照射による炎症後色素沈着や炎症後色素脱失がみられることがある。

従来のナノ秒Qスイッチレーザーでは、カフェオレ斑の反応は治療後3通りの反応にわかれる。何らかの淡色化がみられるタイプと、

残りは一過性の炎症後色素沈着を起こすが最終的に色調に変化が起こらない、あるいは毛孔一致性に比較的治りにくい炎症後色素沈着が生じるタイプである。淡色化がみられるタイプでも単回治療で効果が得られる場合は稀で、数回の繰り返し治療を必要とし、必ずしも効果が相加的に得られて、満足のいく結果となるわけではない。

今回、ピコ秒レーザー治療での単回照射後の長期経過観察も行ったが、淡色化の得られた患者や再発があまりみられない患者の割合は、ナノ秒Qスイッチレーザーを超えるような高い割合ではなく、従来のレーザー以上の有用性は見いだせなかった。

その一方、一過性の炎症後色素沈着は少なく、毛孔一致性の色素沈着を生じた症例はなかった。また照射時の痛みは比較的小さく、照射速度が速く、広範囲あるいは多発病変への繰り返し治療ができる点はメリットと考えられた。

しかし、現行機器では、その安全なフルエンス設定範囲の狭さから、ピコ秒レーザーの効果が得られる患者の条件は自ずと制約を受けていると考えられており、従来のレーザーの利用法のように、患者ごとのフルエンス設定などを個別に最適化・最大化することによって、さらに高い効果を得る方法は、現行の機器では難しいという意見が多い。

今回のように、ナノ秒Qスイッチレーザー無効例にピコ秒レーザー治療を試みても無効の場合、さらにフルエンスを高くしても効果が得られる可能性は低い。また、フルエンスが高すぎると、照射後の想定外の浮腫性紅斑の持続などの強い副作用が時に刺青治療でみられるため、カフェオレ斑治療でも注意する必要があると考えられた。

色素斑の治療に応用され、炎症後色素沈着が少なくダウンタイムのほとんどない特長をもつピコ秒レーザーであるが、カフェオレ斑の治療後の長期経過の全体像は未だ明らかではない。繰り返し治療によって徐々に色素が淡色化する症例も今後さらに見いだせると期待できるが、更に症例の集積と長期的な経過観察が必要と考えられた。

E . 結論

ピコ秒レーザーによる CALM の治療の現状について、レーザー治療の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を明らかにした。

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（再発、色調が全く変化しない等）に対する効果が期待されたが、今回の検討では残念ながら確認できなかった。

今後は、顔面などの目立つ部位にある、カフェオレ斑の症例のピコ秒レーザーによる治療効果を明らかにするために、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治療効果の情報収集を中心に試みたい。

また、海外の治療報告⁴⁾では、16 例中無効例 1 例で、淡色化が確認できたのは 15 例 .75% 以上の色素斑消失が 7 例。フォロー期間は 9 ヶ月で、部分的な再発は 15 例中 2 例で、有用性が確認できたとされるが、この臨床研究で使用された 532 nm Nd:YAG によるピコ秒レーザーについても症例情報の蓄積を進めたい。

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で代替できるかどうかは、安全性を担保した上でメリットが問題点を上回ると判断できるかどうかか鍵となる。

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、今後も様々な年齢、部位の症例集積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) Artzi O, Mehrabi JN, et al., Picosecond 532-nm neodymium-doped yttrium aluminium garnet laser-a novel and promising modality for the treatment of café-au-lait macules, *Lasers Med Sci* 33(4):693-697.

doi:10.1007/s10103-017-2373-9. Epub 2017 Nov 2. PubMed PMID: 29098459.

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 : 質疑応答 「小児のカフェオレ斑, 雀卵斑に対するレーザー治療は有用か？」
日小皮会誌 38 (1): 47, 2019

2. 学会発表

なし

H . 知的財産権の出願・登録状況

なし