

厚生労働科学研究費補助金（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：
新しいレーザー治療のエビデンスと課題

研究分担者 古村 南夫 福岡歯科大学口腔歯学部 教授

研究要旨

神経線維腫症 1 型 (NF1) のカフェオレ斑に対して、従来のナノ秒 Q スイッチレーザーに代わる新世代治療器であるピコ秒レーザー治療や、新規照射法の低フルエンス Q スイッチ Nd:YAG レーザー (1064 nm) 治療が 2015 年以降試みられている。今回はそのエビデンスを調べた。ピコ秒レーザー治療の臨床研究は、後ろ向き症例集積研究の 6 論文 (アレキサンドライトレーザーと 532 nm Nd:YAG レーザー各 3 件) があり、アレキサンドライトでは 6 例中、3 例が 50-74% の改善率、残り 3 例は 25-50% であった。Nd:YAG (532 nm) では、32 症例の改善率の平均値判定で 3.40 (50-74% に相当) であり、効果はナノ秒レーザーとほぼ同等であった。Q スイッチレーザーでみられる遷延性毛孔一致性色素増強は起こらず、再発率はナノ秒レーザーと比べて低かった。照射時の痛みは少なく治療の忍容性はナノ秒レーザーより高く、患者満足度は高かった。ピコ秒レーザーは 2014 ~15 年に 3 社から国内販売され効果検証と適応検討が進められているが、国内薬事承認は 1 機種に留まり高コストの問題もある。色素性皮膚病変に対する保険適用を学会が申請したが 2020 年度報酬改定では収載されなかった。他方、従来の 532 nm Q スイッチ Nd:YAG レーザーに代わりフルエンスが低めで 2.2~3.0 J/cm² の Q スイッチ Nd:YAG レーザー (1064 nm) を用いる新規治療法の有用性も近年 4 件の論文があいついで報告されている。安全性が高く他の Q スイッチレーザーに匹敵する効果が得られ、照射時の痛みや再発、色素増強も少ない。Q スイッチ Nd:YAG レーザーの最新機器は数年前から国内薬事承認され 2020 年度からは Nd:YAG レーザーも色素性皮膚疾患への保険適用となった。私共の施設でも日常診療での活用を目的として医事承認 Q スイッチ Nd:YAG レーザー承認器を購入し NF1 カフェオレ斑治療の準備を開始した。加えて、ピコ秒レーザーでも Q スイッチと同様の低フルエンス照射の適応疾患が模索されており、新たな治療法の展開に対して、今後の国内での検討が待たれる。

A. 研究目的

神経線維腫症 1 型 (neurofibromatosis type1, NF1) の主症候であるカフェオレ斑 (café-au-lait macule, CALM) は合併頻度が 95% と高く、最早期からの NF1 の診断根拠

となる。CALM が疑われた多くの新生児や乳幼児が皮膚科を NF1 診断希望で受診するが、黒褐色調が目立ち、整容上の改善のため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、周囲組織への熱影響は最小限でクロモフォアを含む細胞や組織を選択的に破壊できる。周囲に熱影響を及ぼす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。

例えば有効率をみると、老人性色素斑の90%以上と比べてNF1のCALMを含む扁平母斑全体では著効率が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。

ピコ秒レーザーはナノ秒レーザーと比べて、数十分の1の数百ピコ程度のパルス幅でピークパワーが極めて高く、メラニン色素をより細かく破壊できるため治療効果の向上が得られる。さらに、破壊時には光音響作用が増え光熱作用の割合が少なくなるため、色素斑の皮膚における熱損傷の軽減により照射時や照射後の痛みが少なく、炎症後色素沈着や瘢痕形成などの副作用も軽減する。

一方で、ピコ秒レーザーの問題として、高度な技術の応用で、装置とメンテナンスコストが高価である。また高い治療効果で実治療回数が減れば総治療費は低下するため医療者側の負担が増加する。

2018年10月には色素性病変の治療装置として薬事承認を受け、基幹医療施設への導入が始まった。しかし、2020年時点では承認機は1機種にとどまり治療効果や安全性について国内では未だ十分に確認されていない状況にある。

今回は、治療アルゴリズムのためのエビデンス収集を目的として、ピコ秒レーザーの治療効果のエビデンスを文献検索により収集した。

また、2015年以降新たに試みられ韓国から

複数の有用性報告がある低フルエンスQスイッチNd:YAGレーザーという新しい治療法については、使用するレーザー機器が薬事承認され、2020年度からNd:YAGレーザー治療も治療保険収載となったため基幹病院でも色素性皮膚病変の通常治療で使用可能な状況となった。

このことから、低フルエンスNd:YAG(1064nm)レーザー照射法を用いたCALM治療の最新の状況についてもエビデンスを文献検索で確認し考察を加えた。

当施設でも1064nm Nd:YAGレーザーを活用できるような機器の新規導入を進めて、CALMの治療環境を整えた。

B. 研究方法

文献検索：

1) 系統的レビュー(CALMの治療に用いられるピコ秒レーザーの有用性について)

Pubmed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>)にて、令和2年3月31日の時点で、検索式① picosecond[All Fields] AND ("lasers"[MeSH Terms] OR "lasers"[All Fields] OR "laser"[All Fields]) AND ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields]) AND cafe-au-lait[All Fields] AND ("2014/01/01"[PDat] : "2020/03/31"[PDat]) の条件で文献検索した。

抽出された6論文を文献として渉猟し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。

2) 系統的レビュー(CALMの治療に用いられるQスイッチナノ秒Nd:YAG(1064nm)レーザーの有用性について)

Pubmed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>)にて、令和2年3月31日の時点で、検索式② (Q-Switched[All Fields] AND 1064-nm[All Fields] AND ("laser therapy"[MeSH Terms] OR ("laser"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "laser therapy"[All Fields]) AND cafe-au-lait[All Fields]) AND

“2015/01/01”[PDat] :
“2020/03/31”[PDat])
の条件で文献検索した。

抽出された4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。

福岡歯科大学医科歯科総合病院皮膚科・形成外科外来に Fotona QX(Q スイッチヤグレーザーQX)(製造元:Fotona d.o.o. Ljubljana, Slovenia)を導入した。

本機の薬事承認内容は、体表面の刺青と色素性病変の治療で 1064 nm は、太田母斑、異所性又は持続性蒙古斑、外傷性色素沈着症等の深在性色素性病変及び黒青系の色の刺青の治療に使用する。532 nm は、扁平母斑、雀卵斑、老人性色素斑等の表在性色素性病変及び赤系の色の刺青の治療に使用するとされている。1064 nm の Nd:YAG の全波長では 8 ミリスポットで 10 Hz の低フルエンス照射にも対応できる設定も有する。

CALM などの斑状色素斑に対する、低出力 Nd:YAG レーザー照射方法について、様々な大きさ、形状への照射方法などについて、当院所属の形成外科専門医とともに、当科外来担当医に対するトレーニングプログラムを実行した。

C. 研究結果

検索式①を用いて、ピコ秒レーザーが販売開始された 2014 年以降、約 6 年間で発表された論文を Deepdyve などオンラインサービスを通じて入手し、複数の学内皮膚科専門医による読み合わせを行って検討した。その結果、治療効果のエビデンスの参考論文として表 1 に選択された 6 件の論文の研究結果をまとめた。

6 件はいずれも後ろ向きの症例集積試験であり、症例数 10 例以上が 2 件あった。これらの 6 件の内訳は、ピコ秒アレキサンドライト (755 nm) レーザーを用いた報告が 3 件、ピコ秒 Nd:YAG レーザー (532 nm) の報告が 3 件であった。試験に組み入れられた総症例数は、ピコ秒アレキサンドライト (755 nm) レーザーを用いた報告が 10 例、ピコ秒 Nd:YAG レーザー (532 nm) の報告が 32 例であった。効果判定可能な症例は、ピコ秒アレキサンド

ライト (755 nm) レーザーでは 6 例、ピコ秒 Nd:YAG レーザー (532 nm) では 31 例であった。

照射プロトコールは表 1 に示す通りで、有用性は、担当医の主観的判定が用いられている。いずれの報告でも 0~100% の改善率スケールで判定を行い、25% 刻みでグレード 1~4 の 4 段階 (一部は 0% の場合グレード 0, 100% もしくは完全消失の場合グレード 5 の 6 段階) で評価している。

ピコ秒アレキサンドライトレーザーでは、治療患者合計の 6 例中 3 例が 50~74% の改善率で grade 3 (good) の判定、残り 3 例が 25~49% の改善率で grade 4 (fair) の判定であった。

ピコ秒 Nd:YAG レーザー (532 nm) では、改善率スケールによると、32 例の平均値の判定で 3.40 であり、無効の患者が 1 例あった。

ピコ秒アレキサンドライトレーザーの副作用、再発を含めた有用性・安全性の評価に関して、照射術後一過性に軽度の紅斑、浮腫、痛み、痂皮形成が認められたが 1 週間でいずれも軽快した。Q スイッチナノ秒アレキサンドライトレーザー (755 nm) は、色素脱失の副作用がこれまで比較的高頻度で報告されているが、ピコ秒アレキサンドライト治療例でも 10 例中 1 例で認められたものの、6 か月間のフォローアップ中に軽快した。

一方、治療後の経過期間中の再発については、アレキサンドライトレーザーでは経過観察期間中の再発は認められなかった。

ピコ秒 Nd:YAG レーザー (532 nm) 治療の副作用、再発を含めた有用性・安全性の評価に関しては、照射時の痛みや照射後の副作用について、従来の Q スイッチ Nd:YAG レーザーに比べて痛みや副作用の客観的、主観的出現頻度と程度が相対的に低いため評価が明らかに高かった。照射時の熱感や痛みの少なさから患者の忍容性の高さと照射後の一過性の色素増強の程度が軽微であることがメリットとされた。

一方、治療後の経過期間中の再発については、部分的な再発が 9 か月間に 32 例中 2 例認められており、その結果として、CALM 治療に対する従来の Q スイッチ Nd:YAG レーザー治

療の症例報告結果と比較して、治療回数と再発率に関する明らかな優位性はみられないとされた。

続いて、検索式②を用いて系統的レビュー（CALMの治療に用いられる低フルエンスQスイッチナノ秒Nd:YAG(1064 nm)レーザーの有用性について）のために発表された論文を検索した。その結果、治療効果のエビデンスとして表2に選択された4件の論文の研究結果をまとめた。

4件のうち、1件は6名のRCT（観察者側単盲検法）と、患者32名病変39か所のCALMの前向き症例集積研究の組み合わせ。2件は後ろ向き症例集積研究でそれぞれ4名と35名を検討、1件は症例報告(1例報告)であった。

試験に組み入れられた症例総数は72で検討した症例数も同数であった。被検者はすべてアジア人（韓国人）でスキンタイプはⅢおよびⅣであった。

照射プロトコールは表2の通りで、フルエンスは2.2~3.0 J/cm²、1-2パスと美容医療で用いられる肝斑のレーザートーンングとほぼ同レベルかやや高めである。施術間隔は1-2週間で、施術回数は6~50回となっている。

有用性は、担当医の主観的判定が用いられており、いずれの報告でも0~100%の改善率スケールで判定を行い、25%刻みでグレード1~4の4段階（一部は0%の場合グレード0, 100%もしくは完全消失の場合グレード5の6段階）で評価している。

低フルエンスQスイッチNd:YAGレーザー症例集積研究の有用性をまとめたところ、50%以上の改善が得られたのは72例中40例（55.6%）で、残り32例の39か所のCALM病変の29病変（74.4%）でも50%以上の改善が得られた。

低フルエンスQスイッチNd:YAGレーザーの症例集積研究の副作用、再発を含めた有用性・安全性の評価についてまとめたところ、照射術後数時間軽度の紅斑が認められたが、論文報告の4件中3件で、炎症後色素沈着、色素脱失、再発のいずれも認められなかった。

一方、残る1報告で表2の通り、39病変のうち、虫食い状の色素脱失が15.4%に、再発が平均3.9か月経過後に29病変の改善病変

のうち24.1%の病変で認められた。

この、副作用の報告を記した論文では、低フルエンスQスイッチNd:YAGレーザー(1064 nm)を2週間間隔で繰り返し6回照射した唯一のRCT（観察者側単盲検法にて、6か所のCALMに従来のQスイッチNd:YAGレーザー(532 nm)単回照射と半分ずつ分けて照射）が行われた。

その結果、CALM除去の有効個数が低フルエンス1064 nm 6例中6例50%以上とサイドバイサイドで比較された従来のQスイッチNd:YAGレーザー(532 nm)単回照射6例中4例に比べて多かった。

加えて照射時の痛み、施術後の不快感（痲痺形成や熱感）が少なく、ダウンタイムがない（数時間の紅斑のみ）、虫食い状の色素脱失、炎症後色素沈着がこの6例では見られず、6か月の短い観察期間であるが、再発率も6例中1例と従来のQスイッチNd:YAGレーザー(532 nm)の6例中2例よりも少なかった。

以上から総合的に判断して、QスイッチNd:YAGレーザー(532 nm)に比べて優れていると判断された。

D. 考察

元々刺青除去用であったピコ秒レーザーの色素性皮膚病変への応用が近年進んでいる。2018年には“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機が発売され、基幹医療施設への導入が可能になった。

その後、皮膚色素性病変を適用疾患にして、ピコ秒レーザー治療の保険収載を日本レーザー医学会が働きかけたが、今回の2020年度報酬改定では収載されていない。

今回のエビデンスをもとにした解析では、改善率を基にした有用性ではナノ秒Qスイッチレーザーを超える効果は見いだせなかった。しかし、照射時の痛みやダウンタイムの少なさが特徴で、広範囲あるいは多発病変への治療が容易に行うことが出来るため、繰り返し治療の忍容性が高い点では有利である。その一方で、高コストである点が複数回の治療の障壁となろう

また、ナノ秒Qスイッチレーザーでは、遷

延性の毛孔一致性炎症後色素沈着が副作用として時に生じる。今回のピコ秒レーザー治療のエビデンスの結果でも私共が以前調査した国内のエキスパートオピニオンと同様にこのような報告はなかった。

ピコ秒レーザーでは、メラニン色素などを非常に細かく破壊し効率的、少ない治療回数で治療可能との仮説もあるが、CALM に関して治療後に一部残存傾向がみられることが多く、対応として治療を繰り返す必要があり、早期に治療効果が得られる傾向は明らかでない。

CALM の治療後の長期観察後の有用性のエビデンスは得られていない点から、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。

CALM に対する新規治療法として 2015 年から韓国で行われている、低フルエンス Q スイッチ Nd:YAG レーザー治療の有用性についても近年複数の報告があり、多数回の繰り返し治療が必要だが安全性が高くある程度の効果がみられ、照射時の痛みや再発も少ない点が利点とされる。治療回数が 5 回以上数十回に上る点が最大のデメリットである。

このような治療に実地診療上対応できる最新機器が近年相次いで国内で薬事承認され、2020 年度から、J054-2 皮膚レーザー照射療法への Q スイッチ付ヤグレーザーの追加も行われ、ルビー、アレキサンドライト Q スイッチレーザーと同様保険治療ができるため、施設で承認機器を購入すれば、自由診療あるいは後ろ向き症例蓄積研究や、前向き試験をはじめることが実質的に可能となった。そのため症例の蓄積と解析が国内でも進むことが期待される。

E. 結論

神経線維腫症 1 型 (NF1) の CALM に対して、従来のナノ秒 Q スイッチレーザーに代わる新世代治療器であるピコ秒レーザー治療や、新規治療法である低フルエンス Q スイッチ Nd:YAG レーザー (1064 nm) 治療が 2015 年以降試みられている。今回はそのエビデンスを検討した。

いずれの治療法も、照射時の痛みや再発が少ない点が利点として挙げられる。

従来の Q スイッチレーザーと比べて改善率がやや高く治療上の問題も少ないこれらの治療が今後普及していくためには、保険適用や機器の普及とコスト面、治療回数の問題など解決すべき問題も多いと考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表 (令和元年度)

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし