

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
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 福岡歯科大学口腔歯学部 教授

研究要旨

ピコ秒レーザーは色素性皮膚病変の治療に応用されているが、神経線維腫症 1 型 (NF1) のカフェオレ斑治療のエビデンスは未だ十分に得られていない。NF1 を除くカフェオレ斑 (扁平母斑) の分割照射比較試験では、ピコ秒レーザーの改善率はナノ秒レーザーと同等であることが最近報告された。また、ナノ秒レーザーの治療プロトコルや患者背景がアウトカムへ及ぼす影響について、アレキサンドライトレーザー治療 481 例のロジスティック回帰分析の結果も最近報告された。国内のこれまでの乳児期早期治療の推奨と異なり、早期 (乳児期) に治療しても有効率は改善しないが、治療回数が多い (4-5 回以上) 患者では有効率が高かった。国内の研究報告やエキスパートオピニオンを基にした NF1 のカフェオレ斑治療の私共の推奨内容を、これら最新のエビデンスも勘案してアップデートしていく必要があると考えられた。日本では臨床研究法や医療法等の一部改正法の広告規制を受けて、輸入機器であるピコ秒レーザーなど国内未承認機器の臨床研究が数年前から中断していたが、ピコ秒レーザー機器が昨年国内で相次いで薬事承認され、さらに令和 2 年度の診療報酬改定後の解釈変更で保険適用となり、日常診療でピコ秒レーザーの効果を検証できる状況になった。私共の協力医療施設でも最新の機器を導入し、発振時間の短縮や新規波長照射によるピコ秒レーザー治療の症例蓄積を目指していたが、今般のコロナ禍で協力医療機関での若年層のカフェオレ斑のレーザー治療数は減少し進捗していない。このような現在の状況についても原因を含めて考察した。

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) の主症候で NF1 患者の 95% にみられ、多発性 CALM は最早期からの NF1 の診断根拠となる。

多発性 CALM は NF1 の診断のために乳幼児期に皮膚科を受診時するが、治療の希望も多い。色素斑の濃さや大きさによっては、露出部で目立つ CALM に思春期以降レーザー治療を希望する場合もある。

CALM はメラニン色素の増強であるが、メラノソームとそれを含む細胞 (メラノサイト、ケラチノサイトやメラノファージ) をレーザーで特異的に破砕除去する選択的熱融解理論 (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

ラノソーム等では 50–100 ナノ秒となり、これ以下ならば熱傷害を最小限で治療可能なため、ナノ秒レーザーが CALM など色素斑の治療に応用できる。

CALM は人種（肌の色）の違いにより適用できるレーザー、皮膚の反応や治療後の経過と副作用が異なる。

白人では CALM は薄く目立たないため治療を必要とすることは少ない。レーザー治療後の色素沈着は生じにくく、色素脱失や色調不整も目立たないことが多い。

一方、肌の色の濃いインド人などは CALM が境界明瞭な濃い黒褐色斑となりレーザー治療が好まれる。治療後の色素沈着は目立たず、脱色素斑や色むらは永続性でもあまり問題にされない。また、メラニン量が多く、比較的 low フルエンス照射の繰り返し治療で、徐々に黒褐色斑自体は目立たなくなり、最終有効率は著効が半数程度と比較的高い。

日本人を含む極東のアジア人の CALM は濃く目立つことも多く、レーザー治療の適用となるが、治療後の一過性または持続性色素沈着や色調不整がかなり問題となる。そのため CALM に対するレーザーの有効率は著効が 10～20%程度で、再発例、不十分な淡色化例を含めても 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 の数百ピコ程度の短パルス幅でしかも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 CALM に対するより高い治療効果が期待できる。さらに、レーザーのパルス幅が小さいほど破壊時には光音響作用が増え光熱作用の発生割合が少なくなるため、周囲の熱損傷軽減が特徴である。

さらに照射時の痛みも少なく、照射後の副作用として日本人のレーザー治療で特に問題となる炎症後色素沈着や瘢痕形成も起こりにくいため、理論的に CALM のピコ秒レーザー治療では、一過性・永続的色素沈着なども問題となりにくいと考えられる。そのため、短いパルス幅でピークパワーの高い機器開発が現在のピコ秒レーザーの改良の目標となっている。

レーザー機器の性能の進歩とともに、ナノ秒、ピコ秒レーザー機器の効果の優劣などが

議論される一方で、NF1 のアンメットメディカルニーズとして、患者 QOL を低下させる CALM のレーザー治療の問題についても議論が必要である。

医療者は、治療のタイミングや年齢、治療回数、ピコ秒とナノ秒レーザーの使い分けなどにも配慮すべきであり、ハード面の改良による CALM 改善度の向上というこれまでのエビデンスに加えて、患者のニーズに十分に対応できていなかった部分の見直しや洗い出しと対応も含めて、レーザー治療プロトコルを適宜アップデートする必要があると思われる。

レーザー治療機器の益と有害事象のバランスに基づいた活用方法やレーザー治療での患者ケアを最適化するために、今回の新たなエビデンスをもとに、従来の国内での推奨内容と比較検証し問題点を考察した。

B. 研究方法

福岡歯科大学医科歯科総合病院の協力医療施設として、医療法人ひまわり会天神皮ふ科外来に色素性皮膚疾患治療用 Fotona 社製ピコ秒レーザー「PQX ピコレーザー」（ネオジミウムヤグ (Nd:YAG) ピコ秒レーザー) (製造元: Fotona d. o. o. Ljubljana, Slovenia) を新規購入した。薬事承認は皮膚の良性色素性病変、刺青（いれずみ）の除去である。主波長は 532 nm, 1064 nm, パルス幅 350 psec, フルエンスは 532nm : 0.05～2.8 J/cm², 1064nm : 0.05～7.6 J/cm². スポットサイズは 3×3, 4×4, 8×8mm の正方形で、ピコ秒レーザーフラクショナル設定や、Nd:YAG の全波長では 10 Hz の低フルエンス照射にも対応できる。

本機の特長として、パルス幅の中に含まれる副パルスに比べて主パルスのピークが高く特異的な破壊力が高いことが挙げられている。

一昨年前から導入しているキャンデラ社の PicoWay レーザーについては、新規波長でしかもより短いパルス幅の治療が可能になった。

その方法は、Nd:YAG レーザーの KTP 半波長 532 nm レーザーをチタニウムドープしたサファイア結晶を入れたハンドピースを通過させ波長変換して 730 nm のレーザー励起レーザ

ー (laser - pumped laser) を照射する。これは、2020 年薬事追加承認され、532 nm の 294 ps, 1064nm の 339ps に比べて、波長 730nm では 246ps の最短のパルス幅となっており、レーザーパルス幅の短縮がピコ秒レーザーの CALM に対する有効率・改善率および有用性を確認した。

NF1 の CALM や扁平母斑に対する有用性と問題点について、協力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。

NF1 の CALM については、ピコ秒レーザーの治療例について、治療後の色素斑の経過や Q スイッチナノ秒レーザーとの違いについて担当医師のコメントと臨床写真を匿名で供覧してもらい確認した。

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）と改善率については、色素斑の淡色化・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。

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 3 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] : "2021/03/31"[PDat]) の条件で文献検索した。

2) 系統的レビュー (CALM の治療に用いられる Q スイッチレーザーの有用性について)

Pubmed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) に

て、令和 3 年 3 月 31 日の時点で、検索式② (Q-Switched[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] : "2021/03/31"[PDat]) の条件で文献検索した。

抽出された文献から、昨年まで確認できなかった新たな臨床研究で比較的質の高いエビデンスとなるものを抽出し、これまでの国内でのエキスパートオピニオンとの整合性を中心に検討した。

C. 研究結果

今回は検索式①, ②で、質の高いエビデンスと考えられた最新の 2 論文を抽出し、これまでの私共のエキスパートオピニオンや推奨内容と比較した。

ピコ秒レーザーとナノ秒レーザーの改善率を比較した前向き臨床研究、すなわち CALM の同一皮疹にナノ秒とピコ秒レーザーをランダム単盲検で分割照射し改善度などを解析した臨床研究¹⁾が抽出された。

NF1 患者を除外した 41 例の単発性 CALM に、①755 nm アレキサンドライトピコ秒、②755 nm アレキサンドライトナノ秒、③532 nm Nd:YAG (KTP) レーザーをランダム割付して 3 分割照射、あるいは小さい CALM には②と③を 2 分割で照射した前向き比較試験となっている。

部位は 40 例が顔面、1 例が下肢で、いずれかのレーザーで皮疹が消失するまで繰り返し最大 3 回照射されている。照射後の改善率% は 4 段階 1~4 の VAS で評価した。3 回の最大数照射後は、最も VAS が大きく改善したレーザーを残りの皮疹の部分に照射し、辺縁が滑らかとギザギザ、年齢が 1 歳以下と 1 歳超、色調が明るいものと暗いもの、および男女の性別についても、改善効果が比較されている。①~③のレーザーで統計的に改善の有意差はなく、治療年齢の差、男女、色調でも統計学的有意差は認められなかった。有意差が認められたのは辺縁の形状で、ギザギザしたもののほうがすべてのレーザーで改善率が高かつ

た。これは私共が4年前に渉猟したエキスパートオピニオンにも含まれている。

ナノ秒レーザー治療の開始年齢について、1歳未満の乳児期の治療を推奨する形成外科診療ガイドライン(日本形成外科学会ほか編)も存在する。しかし、皮膚科専門医からは、確かに乳児期や女児では皮膚が薄く効果が得られる可能性は高いため、生後数か月で著効の経験例はあるが、早期治療の改善率が必ずしも高い傾向はないのではないかというエキスパートオピニオンが得られていた。

他方、ピコ秒レーザーとナノ秒レーザーの改善率、有用性の比較については、アレキサンドライトピコ秒レーザーPicoSure®によるCALM治療症例をもとにした私共の3年前のエキスパートオピニオンでは、ナノ秒レーザーを上回る効果確認できないとしていた。

また、ナノ秒レーザーの治療プロトコルや患者背景がアウトカムへ及ぼす影響について、ナノ秒Qスイッチアレキサンドライトレーザー治療481例のロジスティック回帰分析の結果も最近報告された²⁾。国内のこれまでの乳児期早期治療の推奨と異なり、早期(乳児期)に治療しても有効率は改善しないが、治療回数が多い(4-5回以上最大9回まで)患者では有効率が高かった。

0~7歳の471名のCALM(NF14名を含む)の小児(東洋人)にQスイッチアレキサンドライトレーザー治療を3~12か月の間隔で行い、安全性と有効性を前後臨床写真で確認した。140名(29.72%)が完全消失、124名(26.33%)が十分に改善、110名(23.35%)が改善したが、97名(20.60%)は1~9回の治療後も改善は見られなかった。治療成功率は79.41%、治療有効性はレーザーの治療回数と正の相関がみられた($r_s = 0.26$, $P < 0.0001$)。多変量ロジスティック回帰分析では、治療回数が治療効果に影響を与えた(オッズ比, 2.130; 95%信頼区間, 1.561~2.908)。

次に、ピコ秒レーザーの新しい機器による治療の効果確認のために、新規波長とパルス幅の短いキャンデラ社ハンドピースやフォトナのピーク出力が高く総パルス幅が短い機器による、NF1のCALM治療について評価し、エキスパートオピニオン渉猟をおこなった。

その結果、年度初めには4例の治療が計画されていたが、コロナ禍によって来院予定日の延期もしくはキャンセルの希望が出たため、照射や効果確認が全例で中止となり、改善率などを評価することができなかった。

さらに、フォトナ社のレーザーについては、機器の初期異常によって規定値以上の出力の発振が見られたと判断して医師が緊急停止を繰り返した。詳細に点検したところ異常なログが見つかり、対応策としてスロベニアから再度新規で代替機を輸入することになり、2021年3月末まで使用することができなかった。

D. 考察

2018年に初めてキャンデラ社製ピコ秒レーザーが薬事承認後、国内の正規販売機器では、サイノシユア、キュテラ、フォトナ社の製品が2020~21年に相次いで承認された。

一方、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てきたが、2020年4月の報酬改定では収載されなかったが、翌5月には同波長ならば見做しQスイッチ付きレーザーとして保険適用となった。

ピコ秒レーザーによるCALM治療とナノ秒レーザーとの改善率、有用性の比較について、アレキサンドライトピコ秒レーザーPicoSure®によるCALM治療をもとにした私共がまとめた3年前のエキスパートオピニオンでは、改善率に差はなかったが、主観的な評価で照射時痛や色素沈着・増強、ダウンタイムの少ないことがメリットとされた。ナノ秒Qスイッチレーザー後に時にみられる遷延性の毛孔一致性炎症後色素沈着も大きな問題となるが、これまでの報告でピコ秒レーザーではない様である。加えて、大型皮疹への広範囲治療や多発病変治療を無麻酔で繰り返したい場合には忍容性が高い。その一方で、高コストが複数回治療の障壁と考えられた。

一方ナノ秒レーザーについては、私共のNF1のCALMを含む扁平母斑の国内治療例の後ろ向き症例蓄積研究やNF1のナノ秒レーザー治療のエキスパートオピニオン渉猟、形成外科診療ガイドラインの扁平母斑(CALM)のレーザー治療の推奨文書などを基にCALMに対

する効果を検証してきたが、エビデンスレベルは低く、今回参照した論文のエビデンスレベルが比較的高いため、新しい研究結果を加味して推奨を一部変更すべきであると考えられた。

その要点として、ナノ秒・ピコ秒レーザー治療のいずれも、乳幼児で早期治療した方が CALM の改善率がやや向上する傾向はあるが、有意に上昇することはなく、また、ナノ秒レーザーの治療条件としては、唯一、繰り返し治療を 4-5 回行った症例のみそれ以下の症例に比べて有意に最終改善率の高い結果となったことが挙げられる。

早期開始するほど効果が高いという前提で、出来るだけ早期、しかも乳児期から開始を勧めることについては、国内からは異論もあった。

実診療の観点からみると、乳児期を過ぎた幼児期以降の CALM に初めてレーザー治療し、1-2 回目の改善効果あまり見られない場合に、「乳児期の早期治療のタイミングを逃している。遅れて照射しても残念ながら治療効果が少ない可能性がある」と説明すると、繰り返しても効果は期待できないという説を提示したことになり、一定の効果も見込める繰り返し治療してみようという動機に負のバイアスとなる可能性がある。

対応としてはエビデンスに基づいた議論をして、例え初回から数回の改善率が比較的小さくても再発がみられないものや、再発までの期間が 1 年以上の患者について、計 5 回以上繰り返し再照射することを勧めるというプロトコルが考えられる。

しかし、基本的にはレーザー治療を多数回繰り返すことは乳児から学童期の子供にとって大きなストレスとなるため、レーザー治療の比較的早期開始のタイミング自体についてもさらに検証が必要と思われた。

また、コロナ禍でレーザー自由診療の患者数を維持するために、適応外を保険診療とし、しかも子供の診療負担軽減の補助制度を悪用して廉価な CALM のピコ秒レーザー治療を始めるクリニックも出現しており、私共の治療を予定していた患者も金銭的負担の面だけを比較して他院での治療に乗り換えることもあ

りキャンセルが相次いでおり、憂慮すべき問題と考えられた。

多くの施設でピコ秒レーザーの国内薬事承認機器が導入されたが、通常自由診療での後ろ向き症例蓄積研究が可能となり倫理的な点をクリアすれば、前向き試験をはじめることにも実質的に可能となった。

症例の蓄積と解析が今後国内でも進むことが期待され、私共も協力医療施設に最新承認機器を今後も新しく導入し、エキスパートオピニオン涉猟や、個々の症例での有用性の検討などをさらに続けていく予定である。

E. 結論

ピコ秒レーザーは、薬事承認と保険適用によって、従来の Q スイッチナノ秒レーザーと共に一般診療で利用できるようになった。新たな 730 nm の波長や短パルス発振などの改良によって、血管傷害や炎症惹起を回避できるため、照射後色素沈着や光熱作用による副反応のリスクは減少しており、より積極的な CALM のレーザー治療が期待される。

しかし、国内のエビデンスはまだ乏しく、私共の協力医療施設からのエキスパートオピニオン確認でも新たな意見は得られなかった。

中国から報告されたエビデンスレベルの高い臨床研究 2 編の報告内容を分析したところ、CALM に対するピコ秒レーザーの改善率は従来のナノ秒 Q スイッチレーザーとほぼ同じであり、照射時の痛みや炎症後色素沈着、毛孔一致性の色素の再発が少ない点などが利点と考えられ、昨年度までの私共の推奨とほぼ同様であった。

乳幼児の CALM に対する早期のレーザー治療については、国内にも改善率が上がるという意見や否定的な見解もあったが、今回の臨床研究では何れの報告でも早期治療で改善率が上がるというエビデンスは確認できなかった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表（令和2年度）

1. 論文発表

1) 大慈弥裕之、山田秀和、橋本一郎、吉村浩太郎、秋田浩孝、古村南夫ほか，美容医療診療指針（令和元年度厚生労働科学特別研究事業），美容外科 42：91-139、2020

2) 古村南夫，Q21 レーザー・光線治療は痤瘡に効果があるのでしょうか，付属器疾患その疑問にお答えします！ - ニキビから巻き爪まで Q&A50 -第II章 脂腺，皮膚臨床 62：793-800，2020

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

参考文献

1) Cen Q, Gu Y, Luo L, et al. Comparative Effectiveness of 755-nm Picosecond Laser, 755- and 532-nm Nanosecond Lasers for Treatment of Cafe-au-Lait Macules (CALMs): A Randomized, Split-Lesion Clinical Trial. *Lasers Surg Med.* 53(4):435-442, 2021.

2) Zhang B, Chu Y, Xu Z, et al. Treatment of Cafe-Au-Lait Spots Using Q-Switched Alexandrite Laser: Analysis of Clinical Characteristics of 471 Children in Mainland China. *Lasers Surg Med.* 51:694-700, 2019.