

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

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

ピコ秒レーザーが新規導入されて7年が経過した。ピコ秒レーザーはカフェオレ斑に対して、従来のナノ秒 Q スイッチレーザーとほぼ同等の有効性があり、照射後のダウンタイムや色素沈着発生が少ない点がナノ秒レーザーに比べて優れていることが海外で報告された。しかし、合併症としてナノ秒レーザーで時に起こる難治性の色素沈着発生の有無や、繰り返し治療後に長期経過の有効率は明らかでない。加えて、レーザー治療は特に小児で自費治療の患者負担が保険診療よりも大きいことが問題となり、コロナ禍で長期・複数回の通院が敬遠される傾向も問題視されている。自費診療でピコ秒レーザーを行う場合には、フラクショナル照射、レーザートーンングに準じた照射法(ピコトーンング)などで照射時の痛み軽減やある程度の効果も期待できるが、カフェオレ斑に対する有効性は未だ明らかにされていない。今回は、これまでのナノ秒レーザーの調査方法に準じ、国内におけるピコ秒レーザーの最近の販売状況などを調査し、さらにカフェオレ斑に対するピコ秒レーザー治療の有用性（有効率と合併症）について、国内の臨床研究論文や学会報告、協力施設での症例などを基に検討し、治療終了後の長期経過観察中のカフェオレ斑の再発、色素脱失や色素沈着等の合併症の有無、新しい照射法の効果についてエキスパートオピニオン渉猟を行った。その結果、ピコ秒レーザーで3-4回治療を繰り返し、徐々に色調が薄くなる有効例もみられるが、治療終了後1-2年間長期中に再発も増加し、有効率はナノ秒レーザーとほぼ同等であることが示唆された。さらにナノ秒レーザーと同様の毛孔一致性の色素沈着も、照射後比較的早期に認められた。

A. 研究目的

カフェオレ斑 (café-au-lait macules, CALMs) は神経線維腫症 1 型 (neuro-fibromatosis typel, NF1) の 95%にみられる主症候で多発例の最早期から診断根拠となる。そのため、乳幼児の NF1 患者は診断のために皮膚科を受診し、その際に CALMs のレーザー治療の希望も

多い。

選択的光熱融解理論 (selective photothermolysis) では、メラニンが波長特異的吸収特性を持つため、照射時間 (パルス幅) とエネルギーが適切ならば、周囲の熱損傷は最小限で CALMs のメラニンを含む細胞を選択的に破壊できる。周囲に熱影響がある熱緩和時間は 50-100 ナノ秒とな

り、パルス幅がそれ以下のナノ秒とピコ秒レーザーが主に治療に用いられる。

日本人を含む東アジア人の CALMs 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炎症後色素沈着や色調不整が目立つことも多い点が問題である。CALMs 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。私共のこれまで渉猟した国内のエキスパートオピニオンでもナノ秒レーザーでは NF1 の CALMs に高い治療効果が得られた例は少ない。

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、より高い治療効果が期待できる。さらに、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、熱障害が少ない。さらに設定によっては照射時の痛みや、照射後の炎症後色素沈着も減少するため、NF1 のアンメットメディカルニーズである患者 QOL を改善させる。

新規レーザー治療として、ピコ秒レーザーが色素斑治療に導入され 7 年が経過した。CALMs に対しては、従来のナノ秒 Q スイッチレーザーとほぼ同等の色素斑への効果があり、照射時の痛み、照射後のダウンタイムや色素沈着発生が少ない点がナノ秒レーザーに比べて優れていることが、海外の臨床研究で既に確認され、実診療での活用が始まっている。しかし、再発や長期予後についてはまだ明らかでない。

今回はこれまでのナノ秒 Q スイッチレーザーの調査検討に準じて、国内におけるピコ秒レーザーの設置状況の把握、CALMs に対するピコ秒レーザー治療の有用性（有効率と合併症）、特に長期経過観察（CALMs の再発、色素脱失や色素沈着等の合併症）を行った。国内症例の情報もエキスパートオピニオンや文献検索もとに確認した。時に問題となるナノ秒レーザー照射後の毛孔一一致性の色素増強がピコ秒レーザーでも生じ得るか等、患者 QOL に大きく影響するレ

ーザー合併症の問題にも着目した。

## B. 研究方法

### 1. ピコ秒レーザー治療の CALMs に対する有用性と問題点について国内の専門家のエキスパートオピニオンを渉猟。

過去数年間に CALMs を含む扁平母斑や NF1 の CALMs の治療効果についての研究発表や多くの治療経験のある施設の担当医の意見を聴取した。国内 3 グループの関連施設に調査協力を依頼した。①みやた形成外科・皮ふクリニック 宮田成章医師（東京都港区）②境医院 境哲平医師（福岡県うきは市）③医療法人しんあい会、ひまわり会松尾眞二郎医師（福岡県および全国にクリニック展開）から、エキスパートオピニオン、および関連する症例写真（匿名で提供）、その治療経過等についてコメントを収集した。

1) これまでに得られた、ナノ秒レーザーとの比較や治療上の問題点を整理し、ピコ秒レーザーの有用性として期待される点をまとめて下記の通り提示し意見を求めた。

- ・濃い色素斑は色素粒子が大きく凝集しているため、ナノ秒レーザーでは低フルエンスでも効果があるが、逆に薄い色素斑にはフルエンスを上げる必要があり、色素沈着などの懸念から治療困難な場合がある。一方、ピコ秒レーザーでは、色素粒子が少ない薄い色素斑でもナノ秒レーザーより効率よく粒子を破碎できるため、従来改善がむずかしかった CALMs など薄い色素斑の除去にも効果が期待される。
- ・ピコ秒レーザーはピークパワーが高いため、CALMs のような一般的に薄い色素斑では、ナノ秒レーザーよりも大幅に低いエネルギー（フルエンス）で治療可能となり、合併症の炎症後色素沈着等のリスクが少ないと期待される。
- ・ピコ秒レーザーでの低フルエンスでの照射は痛みが少ないため、ナノ秒レーザーに比べて、麻酔薬無しで比較的広範囲の治療が可能となる。
- ・低フルエンスで照射後の色素沈着が少なく、繰り返し治療しても患者 QOL 低下が少ない。よって、ピコ秒レーザーではナノ秒レ

ーザーより積極的に反復治療ができ、長期経過で考えると徐々に改善する症例が増加する可能性が高い。

・ナノ秒と同様に、低フルエンス設定での多数回照射を行うピコ秒トーニングやピコ秒フラクショナルなどのダウンタイムや合併症の少ない新しい照射法があり、CALMsにも効果を示す可能性がある。

2) さらに、具体的にどのような特徴やメリットがあるか、エキスパートの先生方に回答していただくクリニカルクエスチョン(CQ)として、以下の8項目を設定した。

- ①ナノ秒と比べて CALMs でも色調が薄いものに有効性が高いか？
- ②治療終了後、1年以上長期観察してもナノ秒レーザーより再発が少ないか？
- ③照射後の一過性の色素沈着は少なく期間が短い？フルエンス設定次第か？
- ④ナノ秒レーザーの様な、毛孔一致性の難治性の色素沈着はみられないか？
- ⑤ナノ秒レーザー無効例にもピコ秒レーザーは有効か？
- ⑥小児などで予測できない紅斑、腫脹などの副作用の可能性はあるか？
- ⑦照射方法の工夫：ピコ秒レーザーでもレーザートーニングやフラクショナル照射が可能である。韓国の研究者は扁平母斑を含め様々な表在性色素病変が、レーザートーニングを繰り返せば徐々に淡色化することを報告(1)している。またフラクショナル照射を組み合わせたレーザー治療も症例報告がある。ナノ秒、ピコ秒のこのような照射方法は CALMs に対して有効か？
- ⑧患者 QOL を低下させずに治療できるメリットを生かして、ピコ秒レーザー治療を3か月毎に長期間繰り返した後ならば、長期経過観察してもナノ秒レーザーより有効率は高くなるのではないか？

## 2. 国内で販売されている色素病変治療用の高出力レーザー機器の販売台数調査と設置台数の推移の検討

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を分析し、設置台数からみたピコ秒レーザーの治療の動向を調べた。矢野経済「2021年度版機能別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、不明な点は、国内販社への聞き取り調査などで集計した。国内販売および設置状況に関する公開可能な情報を各社ごとあるいは設置機器の種類別にまとめて提供してもらい解析した。

## C. 研究結果

### 1. エキスパートオピニオン

#### 色の薄いものにはある程度効果が高い：

色の薄い CALMs には、ナノ秒レーザーでは効きにくく、フルエンスを上げる必要があるが、色素沈着のリスクと効果のバランスが難しい。ピコ秒レーザーではこのような色の薄い CALMs を、低めのフルエンスで色素沈着を生じず、良好な結果が得られる場合がある。しかも色素沈着を生じない設定範囲がある程度広いメリットもあり、有効率がやや高いのではという意見があった。  
形状、部位と有効率、色の戻りについて：

ナノ秒レーザーと同様に、地図状辺縁不整なものに対する効果が高く、円形の境界平滑なものに対しては有効率が低かった。円形のものでは、ピコ秒レーザーでも、多くの扁平母斑で一過性の色素消失と照射後4-5週間での色素の再発がみられ、3か月後にはほぼ元通りの色素斑にもどっていた。CALMs 数症例でも同様の経過であった。

顔面の扁平母斑に対して、ナノ秒レーザーと同様にピコ秒レーザーでは繰り返し照射しても難治性の色素増強や毛孔一致性の色素沈着は起こらず、徐々に淡色化する傾向がみられた。CALMs でも同様と予測された。  
照射後の一過性の色素沈着について：

ピコ秒レーザー照射後の色素沈着については低めのフルエンスで照射すれば、ナノ秒レーザーより色素沈着の発生は少ないが、フルエンスが高すぎると同様の色素沈着が生じる。

#### 繰り返し治療とその後の長期経過について：

色素沈着を生じにくいことを利用して、ピコ秒レーザーの繰り返し治療を3か月毎に行うと徐々に色調がうすくなる例もある。一連(3-4回の治療)を終了後1年以降に

再発する症例がしばしばみられる。このような、1年後、2年後の遅発性の再発を加えた最終有効率ではナノ秒とピコ秒レーザーの両者に大きな差はみられないだろうという意見であった。

そこで、国内、国外で長期予後についての臨床研究論文を検索したがエビデンスがなかった。しかし、国内の研究で、扁平母斑の3か月ごとの長期繰り返し治療について西堀ら扁平母斑の大規模症例集積研究を学会報告しているとの情報を得て、今回は直接意見聴取が行えなかったため、4編の学会抄録内容を検討した。

西堀ら(2-5)の結論では、ピコ秒レーザーPicoWay 532 nmによる扁平母斑(NF1除く)治療で、150例を形状の違いで、辺縁が滑らかな円形、地図状、点状・線状各50例で検討。フルエンスは1 J/cm<sup>2</sup>(円形、地図状)。

点状には5.5-6 J/cm<sup>2</sup>と全例高い設定で、3か月毎に計4回照射で治療終了。引き続き経過観察し、治療終了1年後50%以上改善の有効例45%(円形)、50%(地図状)、55-60%(点状・線状)となった。地図状や不整形のものでナノ秒レーザーと比較してやや有効率が高かった。しかし治療終了2年後の経過観察では再発する症例が増加し、有効率は、約25%(円形と地図状)、およそ45%(点状・線状)と、今回の私共の予想通りナノ秒レーザーの結果とほぼ同程度であった。

#### 照射時の痛み：

照射時の痛みについては、波長が同一であれば、ナノ秒レーザーの低めのフルエンスでの照射とピコ秒レーザーの高めのフルエンス設定では、痛みのレベルにはほとんど変わりがなく、フルエンス設定のレベルによる。

#### 毛孔一致性の色素沈着(図1)：

ナノ秒レーザー照射後2週間ほどで発生する毛孔一致性の色素沈着は対応に苦慮する併発症で、躯幹のCALMs治療で時に起こり得るが、顔面では生じにくい。長期間見たい目の問題が残るため確認したが、ピコ秒レーザー照射後にも、毛孔一致性の色素沈着

が臀部で生じたことが臨床写真で提示された。発生までの経過はナノ秒レーザーとほぼ同様である。

#### ナノ秒レーザー無効例に有効か：

ナノ秒レーザー無効例にも時にピコ秒レーザーが有効な場合があるとの意見もあった。特に薄い色調の扁平母斑の場合のコメントであったが、同一症例で並んだNF1のCALMsに対する効果を確認したが、ピコ秒1064をナノ秒とピコ秒でハーフサイドテストしたところ、いずれも無効(いったん消えても元に戻ってしまう)か、有効性はいずれも低かった。

#### 有害事象：

予測できない紅斑の持続や腫脹といった有害事象は、表在性色素病変であるCALMs治療の設定では、経験していないとされた。

#### 低出力照射によるトーニング治療、フラクショナル照射の有効性：

ピコ秒レーザーでもレーザートーニングやフラクショナル照射が行われている。CALMsに対する効果を確認したが、ピコ秒1064 nmのレーザートーニングでCALMsに対する照射経験では、繰り返し治療で一時的な改善が得られ、治療前と比較すると有効と判定されたが、治療を止めてしばらくして少しずつ色が戻る。フラクショナル照射とのハーフサイドテストでは、フラクショナルでは効果が得られず、通常の照射では少し改善した症例があった。

#### NF1のCALMs(3例)の治療効果のまとめ：

実際に、NF3例の躯幹(背部2個、腹部1個、臀部1個)のCALMsに対する結果が確認できた。背部の円形、腹部の点状のCALMsはいずれも照射後3か月で元の状態に戻った。臀部は毛孔一致性の色素沈着を照射後2週間で生じた。

#### 2. 国内の色素病変治療用の高出力レーザー機器の販売台数調査と設置台数の推移

日本国内ではQスイッチルビーレーザーのみが扁平母斑に保険適用で、回数の上限が2回に制限される。海外ではルビーレーザーは15年以上新機種販売がなく、国内のルビーレーザー機器は主に基幹病院に設置され、皮膚科や形成外科クリニックの設置

台数は2000年代以降、Nd:YAGレーザーが上回っているとされる。

そこで、国内の色素斑治療用の高出力レーザー出荷販売台数集計から内訳を確認した。Qスイッチルビーレーザーは概ね15年前から110台/年程度の一定数にて推移している。また、過去十数年間のQスイッチルビー販売台数はいくつかの波はあるがほとんど変化が無くそのほとんどが買い替え需要とのことである。買い替える大学病院や基幹病院の保険診療用ルビーレーザーやパルス色素レーザーは、ほぼ飽和状態で新規導入は少ない。従って、10-15年程度で代替され、設置台数はほぼ一定である。また以前からアレックスレーザーは皮膚科レーザー治療で保険適用されているが、国内のQスイッチアレックスレーザーの販売台数は数台~10台程度にとどまっている。

対照的に、QスイッチNd:YAGレーザーは10年前には年間販売数が100台前後であったが、着実に増加し2015年には年間約250台と約2.5倍に増加しており(図2)、全てが保険適用外の治療に用いる目的で、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ほとんどを占めている。

加えてYAGレーザーも2年前に保険適用となり、さらに増加する可能性が予測されていたが、5年前からピコ秒レーザーが急激に増加し2021年度にはQスイッチNd:YAGの販売台数を超え、導入年の2017年と比較すると倍の台200台以上となった模様で、現在では最も新規設置台数が高くなっていると考えられる。そのため、色素性病変に対する第一選択として広く用いられている状況と推定される。

#### D. 考察

ピコ秒レーザーは国内の本格的な導入後7年を経過した。短期間に普及し急速に設置台数が増えている状況が明らかになり、その効果に対する期待が大きいことがうかがえる。

さらに、扁平母斑やCALMsに対して、ナノ秒レーザーと比較したエビデンスレベル

の高い複数の臨床研究が論文報告され、効果はほぼ同等とされる。しかしながら実診療でナノ秒レーザーと同様の治療を行えば同等の効果が得られるとされるが、色素沈着、長期経過などについてはほとんど検討されていない。すなわち、臨床研究では、照射部位を顔面にほぼ限定しているため、色素沈着が生じにくく、治療終了後1年以上の長期フォローによる有効性判定もプロトコル上対象となっていない。

今回このような点に着目し、ナノ秒レーザーと比較したピコ秒レーザー治療についてエキスパートオピニオンをまとめた。

その結果、扁平母斑やCALMsの色調が薄く低目のフルエンスで治療効果が得られれば、照射時の痛みの少なさや炎症色素沈着が軽度で済むことを勘案すれば、患者QOLを保ちながら繰り返し治療が可能のため、徐々に効果が得られる場合もあることが分かった。

しかし、一連の繰り返し治療後、1~2年間の長期経過観察中に徐々に色戻りが生じ、最終有効率はNF1のCALMsを除いた扁平母斑ではナノ秒レーザーとほとんど変わらないことも示唆される結果となった。また、ナノ秒レーザーで問題となる毛孔一致性の色素沈着と同様の症例がピコ秒レーザーでも確認されデメリットと考えられる。

新たな設置台数の推移では、これまで最も多かったNd:YAGレーザーを2022年には超えると予想され、様々な色素性病変に対する第一選択として用いられる状況で、多くの施設でピコ秒レーザーの薬事承認機器が導入されつつあり、通常自由診療での後ろ向き症例蓄積研究が容易に出来るようになる。倫理的な点をクリアすれば、前向き試験をはじめめること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導入した最新承認機器の有効性について検討し、エキスパートオピニオン渉猟や、個々の症例での有用性の解析などをさらに続けていく予定である。

## E. 結論

NF1 の CALMs に対するピコ秒レーザー治療の有用性をさらに確認するためには、症例集積と長期経過観察が必要である。

今回のエキスパートオピニオンは、長期予後や副作用についての今後さらに確認すべき問題点を示唆しており、実診療の CALMs レーザー治療の診療ガイドラインの情報として有用と考えられた。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表（令和3年度）

### 1. 論文発表

- 1) 古村南夫. 美白外用薬, 今日の皮膚疾患治療指針 第5版 佐藤伸一ほか編, pp238-240, 医学書院, 東京, 2022年3月
- 2) 古村南夫. ビマトプロスト, 今日の皮膚疾患治療指針 第5版 佐藤伸一ほか編, pp241-241. 医学書院, 東京, 2022年3月

### 2. 学会発表

- 1) 令和3年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）神経皮膚症候群におけるアンメットニーズを満たす多診療科連携診療体制の確立（錦織千佳子主任）班会議, 2021年11月3日, 神戸大学（Web開催）

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## 参考文献

- 1) Baek JO, Park IJ, Lee KR, et al. High-fluence 1064-nm Q-Switched Nd:YAG laser: Safe and effective treatment of café-au-lait macules in Asian patients. J Cosmet Dermatol. 17(3):380-384, 2018.
- 2) 西堀公治, 西堀真依, 尾本大輔ほか. 茶アザに対するPICOWAY532nmを用いた治療効果について. 日本レーザー医学会誌 42(3): 166-166, 2021.
- 3) 西堀公治, 西堀真依, 加藤優子ほか. PICOWAY532nmを用いた色素性疾患（扁平母

斑）の治療・利点, 欠点. 日本形成外科学会総会・学術集会抄録 (63): 292-292, 2020. 4) 西堀公治, 西堀真依, 加藤優子ほか. ピコ秒発振レーザー (Picoway) を用いた茶アザ（扁平母斑, 色素性母斑）治療効果の現状. 日本形成外科学会総会・学術集会抄録 (62): 311-311, 2019. 5) 西堀公治, 西堀真依, 加藤優子ほか. ピコ秒発振レーザー (Picoway(R)) を使用した色素性病変・治療の現状. 日本レーザー医学会誌 40(3): 285-285, 2019.

図 1

30歳代女性 NF1 臀部カフェオレ斑 直後に脱色素斑となり2週間後毛孔一致性の色素沈着  
PicoWay 532 nm  $\phi$ 4mm 0.9J/cm<sup>2</sup>  
初回照射前

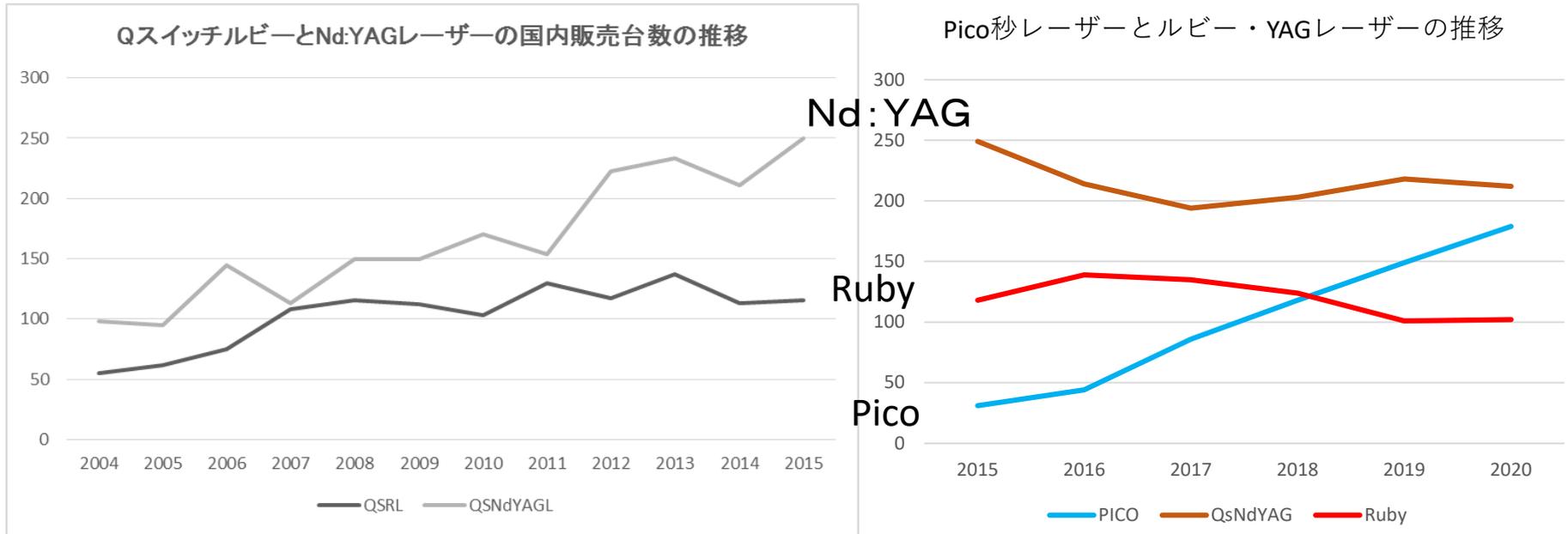


照射2週間後



# 図2

## 色素斑治療用の高出力レーザー出荷販売台数と、その内訳



矢野経済総合研究所のデータを元に作成

- 本邦ではQスイッチルビーレーザーのみが扁平母斑に保険適用。カフェオレ斑の治療では、Qスイッチルビーレーザーを主に使用してきた。
- 扁平母斑の保険適用は治療回数の上限が2回に制限されている。
- 海外ではNd:YAGが主で、ルビーレーザーは新機種販売なし。
- 国内では基幹病院にQスイッチルビーを設置。クリニックへの設置台数はNd:YAGレーザーが上回っていた。
- 2015年以降ピコ秒レーザーが急増している。