

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

ピコ秒レーザーは、ナノ秒 Q スイッチレーザーよりパルス幅が短く、メラノソームを光熱融解でなく光機械作用により破壊できる。深達性の高さや熱ダメージ、衝撃波による合併症が少ない点もメリットで、刺青除去に高い有用性を持つレーザーとして開発された。ナノ秒レーザーに比べて、照射後のダウンタイムや色素沈着が比較的少ないため、最近ではカフェオレ斑を含む表在性色素性病変にも広く応用されるようになった。カフェオレ斑に対する、ピコ秒レーザーの有効率は、ナノ秒 Q スイッチレーザーとほぼ同等である。しかしサブナノ秒のパルス幅のため、合併症については一過性の色素増強や再発などカフェオレ斑に特有のレーザー治療後の変化がナノ秒レーザーと同様にみられる点にも注意が必要である。今年度は、カフェオレ斑のピコ秒レーザー治療に関する国内のエキスパートオピニオン収集を継続し、ピコ秒レーザーの特性を生かした繰り返し治療の有効率のデータを、レーザー治療に特化した医療施設から提供していただき、2年間の長期観察後の有用性について検討した。その結果、カフェオレ斑（NF1 を除く）では、ピコ秒レーザー照射の繰り返し治療で徐々に色調が薄くなり、有効例の割合が増加する傾向がみられた。ところが、2年間の長期経過で色調が戻る再発例が増加し、特に円形や地図状のカフェオレ斑では、2年後の最終的な著効例の割合はこれまでのナノ秒レーザーとほぼ同等にまで低下した。しかし、繰り返し治療後でも、合併症の発現頻度は比較的低く、色素沈着が1年以上長期間残存した症例は36例中1例であった。

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。

レーザー治療の選択的光熱融解理論

(selective photo-thermolysis) では、メラニンが波長特異的吸収特性を持つため、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 のメラノソーム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メラノソームでは 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 に対するナノ秒 Q スイッチ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。NF1 の CALMs に関しては、NF1 以外のものより有効率が低く再発や色素沈着の割合が高い。私共が以前収集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、破壊時には光機械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。設定によっては衝撃波による照射時の痛みや、熱作用による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 を改善させる可能性がある。

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 8 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。

現在のピコ秒レーザー機器はレーザーパルス幅がサブナノ秒（数百ピコ秒）のため、光機械作用のみでなく光熱作用も含まれる。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、高フルエンス照射後には色素沈着がみられる。

従来のナノ秒 Q スイッチレーザーでは、CALMs の反応は治療後 3 パターンとなる。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タイプ、および比較的治りにくい毛孔一致性色素沈着が生じるタイプ

である。淡色化がみられても、単回治療で十分な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で、最終的に満足のいく結果となるわけではない。

一方、ピコ秒レーザーでは、ナノ秒レーザーと同様の CALMs の反応がみられる点は問題となるが、色素沈着はより軽度で残存期間も短いため、繰り返し治療による治療効果を期待する意見もある。

今回は、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）について、繰り返し治療したでの長期経過の観察症例（再発や色調の変化）についてデータを提供していただき検討した。

B. 研究方法

1. ピコ秒レーザーの CALMs に対する有効性、長期経過での有用性と合併症について国内の専門家のエキスパートオピニオン渉猟。

過去数年間に CALMs に対し、多くの治療経験のある施設の医師からエキスパートオピニオンを収集した。国内 4 施設、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）④西堀形成外科 西堀公治医師（愛知県長久手市）に協力をいただき、①-③からは、ピコ秒レーザーの治療効果や問題の生じた症例についてのエキスパートオピニオンも収集した。

2. NF1 の CALMs に対するピコ秒レーザー治療の長期観察例での有用性

CALMs に対して、福岡県内で連携してピコ秒レーザー治療を行っている②、③の医師から NF1 の CALMs 治療後の長期経過についての情報を渉猟した。

NF1 の CALMs の成人例 5 例について、治療後 1 年以上の経過での有効性（率）（色素斑の淡色化率を 4 段階評価）と臨床写真を匿名で供覧していただき確認した。

3. NF1 を除く CALMs に対するピコ秒レーザー治療の長期繰り返し治療での有効率

国内、国外で CALMs のピコレーザー治療後の長期観察と予後についての臨床研究論文を検索したが報告がなかった。しかし、NF1 を除く CALMs の 3 か月ごとの長期繰り返し治療について、西堀らが、扁平母斑の大規模症例集積研究を国内で学会報告しその後も症例集積と解析を続けており、現時点でデータを分析し論文執筆中で、日本形成外科学会誌へ投稿予定であることがわかった。データの考察内容などは取得できなかったため、現時点で共有できるものとして、3 か月毎に長期間ピコレーザー治療を繰り返し行った結果の学会発表済み最新データを提供していただき検討した。

4. 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いただき解析した。

C. 研究結果

1. 西堀医師の症例集積研究のデータについて

検討結果は下記のとおりである。

ピコ秒レーザー PicoWay 532 nm による扁平母斑 (NF1 除く) 治療で、患者背景は 61 例 (男性 29 例, 女性 31 例, 平均年齢 20.2 歳 (0~40 歳)) で、皮疹形状の違いの内訳は、辺縁が滑らかな円形 20 例, 地図状 16 例, 点状・線状各 25 例で検討されている。

フルエンス・レーザー スポット径は 1 J/cm²・4 mm (円形, 地図状), 2 J/cm²・2 mm (点状・線状) と、点状・線状ではスポット径が半分でフルエンスは 2 倍である。

全例検討期間中は同じフルエンス設定での照射に固定し、3 か月毎に繰り返し照射した。照射前後で改善効果が見られなくなる

まで治療を繰り返し、治療回数の平均は、6.5 (円形), 5.2 (地図状), 3.1 (点状・線状) 回であった。2 年間のフォローアップを全例で行なった。

有効例と有効率について、治療開始 1 年後 50% 以上改善の有効例は、70% (円形), 94% (地図状), 100% (点状・線状) となり、地図状や点状・線状のものでナノ秒レーザーと比較して有効率の高い傾向がみられた。

しかし、治療開始後 2 年の経過観察では再発する症例が増加し、50% 以上改善した有効例は 2 年後には、45% (円形), 50% (地図状), 80% (点状・線状) であった。1 年後と 2 年後の改善状態を消失率のレベル別で比較すると、まず円形の excellent 評価 (75% 以上消失) は、5 例 25% で変わらないが、good 評価 (50~75% 消失) は 9 例 (45%) から 4 例 (20%) と半減した。地図状の症例では、excellent 評価 (75% 以上消失) は、1 年後 10 例 63% から、2 年後に 4 例 25% に減少、good 評価 (50~75% 消失) は 5 例 (45%) から 4 例 (20%) であった。最後に点・線状の症例では、excellent 評価 (75% 以上消失) は、1 年後 21 例 84% から、2 年後に 15 例 60% に減少、good 評価 (50~75% 消失) は 4 例 (16%) から 5 例 (20%) であった。Fair 評価 (25~50% 消失) を 1 年後と 2 年後でみると、円形では 5 例 (25%) から 10 例 (50%)、地図状では 1 例 (6%) から 8 例 (50%)、点・線状では 0 例 (0%) から 5 例 (20%) と増加した。

提供いただいたデータからは個々の症例の経過を含め、正確な患者・皮疹別の消失や再発等の時系列での情報がなく、長期観察での皮疹の経過の詳細を確認することができないが、検討したところ、繰り返し治療の結果には概ね以下の傾向があると考えられた。

1. 円形に比べて、地図状、点・線状では 1 年後、2 年後でも 50% 以上消失する割合が高い傾向がみられる。
2. 円形では、繰り返し治療しても 75% 以上の消失が得られない場合は再発頻度が高い可能性がある。

3. 地図状では1年後と2年後を比較すると、excellent 評価が半分以下になり代わって fair 評価が1例から9例と大きく増加しており、初期には一旦消失傾向がみられるが、1年以上の経過で再発する症例が多いことを反映している可能性がある。
4. 点・線状では1年後、100%の症例で皮疹は50%以上消失しているが、2年経過しても80%の症例で効果が維持されており、消失率が高いことに加えて、再発率が他の皮疹型と比べてかなり少ない傾向がみられるようである。しかし、これは他の皮疹型の2倍のフルエンスで照射していることに起因しているかもしれない。

2. 国内のピコ秒レーザーの設置台数の推移

国内の色素斑治療用レーザー出荷販売台数から設置台数を推計した。まず 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、大学病院や基幹病院の保険診療用で新規導入は少ない。

一方、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2015年には年間約250台と約2.5倍に増加し新規設置がほとんどである。YAG レーザーも2019年に保険適用となり、さらに増加が予測されたが、2017年から導入されたピコ秒レーザーが急激に増加し2021年には Q スイッチ Nd:YAG レーザーの販売台数を超え、ほぼ倍の年200台以上、2022年現在では最も新規設置台数が高いと推計され、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が考えられる。

D. 考察

ピコ秒レーザーは国内の本格的な導入後8年目となって普及が加速し、ナノ秒レーザーより新規設置台数が増えており、その色素病変に対する効果への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、その効果はほぼ同等とされる。しかしながら、照射後の色素沈着、長期経過などの検討はされていない。背景として、最近の臨床研究は照射部位を顔面にほぼ限定され、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。

ピコ秒レーザー治療についてこれまでのエキスパートオピニオンから、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。この様なメリットを生かして、患者 QOL を保ちながら繰り返し治療が可能のため、徐々に色調が薄くなる場合にナノ秒 Q スイッチレーザーに比べて高い治療効果が得られる可能性があることが示唆された。

しかし最も問題となるのは、ピコ秒レーザーの論文や今回検討した繰り返し治療の効果の解釈は、いずれも NF1 に合併した症例が除外されている点である。NF1 の CALMs については、レーザー後の色素沈着が生じると色調が元に戻りにくい傾向があり、顔面でもナノ秒 Q スイッチレーザー照射で強い色素沈着を生じること、治療を繰り返すと色素沈着が回復しない場合もあることが知られている。加えて、昨年報告のとおり、NF1 の CALMs のピコ秒レーザー照射後、色素沈着の種類や経過が、ナノ秒レーザーのそれに非常に類似していることを考え併せると、NF1 の CALMs では繰り返し照射により回復し難い色素沈着が生ずる可能性は十分に考えられる。

ピコ秒レーザーは年間設置台数が増加し、これまで最も多かったナノ秒 Q スイッチの 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新たな第一選択として用いられる様になった。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、通常の自費診療での後ろ向き症例蓄積研究が容易に出来る様になる。

加えて自費診療ではピコ秒レーザーを含め、多くのレーザー機器を駆使でき、NF1 の

CALMs が難治性の場合、複数の機器による治療も試みられるため、保護者が早期にあご治療を希望する幼少期の患者をはじめ多くの患者が集中する傾向にある。このような状況で、ピコ秒レーザーの繰り返し治療や、ナノ秒レーザー無効例へのピコ秒レーザー照射など、これまでの基幹病院の皮膚科や皮膚科クリニックでは確認できていないピコ秒レーザー治療の CALMs に対する有用性が、自費診療でのレーザー治療を多岐にわたって行える医療施設での症例蓄積にて新たに確認できる可能性もある。

倫理的な点がクリアできれば、NF1 の CALMs 症例に対して前向き試験をはじめめることも実質的に可能となっており、ピコ秒レーザー治療症例の蓄積と解析が今後国内でも進むことが期待される。

E. 結論

ピコ秒レーザーの NF1 の CALMs に対する効果はナノ秒レーザーを超えるものではなく、また NF1 以外の CALMs より低い。長期間繰り返ししても色素沈着の合併症が少ないため、ピコ秒レーザーは繰り返し治療に適している。しかし、色素斑の再発の傾向はナノ秒レーザーと同様であり、治療を繰り返しても 2 年後には色戻りが起こり、著効例の割合がほとんど増加しない可能性があると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表（令和 4 年度）

1. 論文発表

- 1) 古村南夫, 各論 11 章色素異常症, 歯科医のための皮膚科学第 3 版, 山根源之編, pp77-78. 医歯薬出版株式会社, 東京, 2023 年 1 月
- 2) 古村南夫, 各論 12 章母斑, 歯科医のための皮膚科学第 3 版, 山根源之編, pp79-83. 医歯薬出版株式会社, 東京, 2023 年 1 月
- 3) 古村南夫, 各論 13 章母斑症, 歯科医のための皮膚科学第 3 版, 山根源之編, pp84-89. 医歯薬出版株式会社, 東京, 2023 年 1 月
- 4) 古村南夫, 総論 III 美容皮膚科に用いる

機器・化粧品の基本知識 14 高周波, あたらしい美容皮膚科学, 宮地良樹ほか編, pp99-102. 南山堂, 東京, 2022 年 9 月

2. 学会発表

- 1) 古村 南夫, シンポジウム 2 「レーザー機器の基本知識」SY2-2 シミ: レーザー機器の基本知識 (Q スイッチレーザー・ピコ秒レーザー), 第 40 回日本美容皮膚科学会総会・学術大会, 2022 年 8 月, 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし