レーザー光による光活性化作用

— LLLT による創傷治癒促進効果の正しい理解のために —

大 城 貴 史 大 城 俊 夫 佐 々 木 克 己

大城クリニック

(受付 : 2016 年 4 月 4 日, 受理 : 2016 年 4 月 5 日)

A Review of Laser Photoactivation: Gaining a Better Understanding of LLLT for Wound Healing

Takafumi OHSHIRO, Toshio OHSHIRO and Katsumi SASAKI

Ohshiro Clinic

(Received: April 4, 2016, Accepted for Publication: April 5, 2016)

Abstract: Photoactivation, also known as photobiomodulation, is recognized as one effect of laser/tissue interactions. This phenomenon, which is induced by low-level laser irradiation, was reported by Mester in the late 1960s. The therapeutic method with photoactivation was defined as low-reactive level laser therapy (LLL) by Ohshiro in 1988. Today, various clinical applications using LLLT have been reported in the field of wound healing, pain attenuation, musculoskeletal injuries and so on.

This introductory review covers the fundamentals of laser/tissue interactions and the basic mechanism of photoactivation to provide a better understanding of LLLT for wound healing.

(J. Jpn. Soc. Laser Dent. 27 : 27 ~ 31, 2016 Reprint requests to Dr. OHSHIRO)

Key words = LLLT, photoactivation, wound healing

キーワード = LLLT, 光活性化反応, 創傷治癒

はじめに

レーザーによる創傷治癒促進効果は 1960 年代より研究が行われており, 1970 年代以降積極的に臨床応用されてきた。この効果は低反応レベルレーザー治療 (Low reactive level laser therapy : LLLT, 以下 LLLT と略す) の作用の一つとして理解されている。2000 年の Whelan による発光ダイオードの生体作用に関する報告^{1,2)}以降, レーザーや LED などによる光活性化作用 (光刺激作用) が再注目され, LLLT に対する評価も再考されてきている。

本稿では, LLLT による創傷治癒促進効果についての理解の一助になるようレーザーによる光活性化作用を概説する。

レーザーと生体組織の相互作用

レーザー光による生体組織への作用には, レーザー光が

生体に吸収され発生した熱による光熱作用, 光エネルギーが化学反応を起こし熱作用ではない作用を及ぼす光化学作用, 紫外光のエネルギーによって生体分子結合を切断する光解離作用, パルスレーザーにより発生する組織内衝撃波を利用した光衝撃 (光機械的) 作用, レーザー光による熱によらない生体作用としての光刺激作用などがある (表 1)。LLLT はレーザー光の光刺激作用を利用した治療である。

レーザーによる生体作用 (治療学の観点から LLLT を考える)

レーザー治療は, レーザー光によって引き起こされる生体反応を利用して行われる。レーザー光は生体に照射されると, 照射点から同心円状に周辺部および深部へと拡散する。照射点における光密度が一番高く, 照射点からの距離が離れるにしたがって, 光密度は低くなる。その結果,

表 1 レーザーと生体組織の相互作用

熱反 光 応⇒蒸散・切開・凝固・温熱 など
光化学反応⇒Photodynamic Therapy (PDT) など
光解離反応⇒屈折率矯正 など
光衝撃反応⇒結石破碎 など
光刺激反応⇒疼痛緩和・血行改善など

図 1 レーザーによる生体反応
不可逆的光生物学的破壊反応と可逆的生物学的活性化反応

HLLT HLLT: High reactive Level Laser Treatment 高反応レベルレーザー治療

図 2 レーザーによる生体反応とレーザー治療の分類

生体反応は照射点より「炭化層 (carbonization)」「蒸化層 (vaporization)」「血液凝固層 (blood coagulation)」「蛋白崩壊層 (protein breaking)」「蛋白変性層 (protein denaturation)」そして「活性化層 (activation)」というように次第に弱まることになる (図1)。ここで「活性化層」は、細胞が生きたままの反応であり、「蛋白変性層」は細胞や組織が生きているが破壊的な反応と言え、この両者の間には細胞の生存閾値が存在する。この反応の中で、細胞の生存閾値を越えて生体を破壊する反応、いわゆる不

LLLT LLLT: Low reactive Level Laser Therapy 低反応レベルレーザー治療

図 3 レーザーによる生体反応とレーザー治療の分類

HLLT + simultaneous LLLT

HLLT: High reactive Level Laser Treatment + LLLT: Low reactive Level Laser Therapy HLLT + 自家同時性LLLT

図 4 レーザーによる生体反応とレーザー治療の分類

可逆的な光生物学的破壊反応を利用した治療を高反応レベルレーザー治療 (High reactive level laser treatment: HLLT) (図2) と呼び、生体の活性化、いわゆる可逆的な光生物学的活性化反応を利用した治療を低反応レベルレーザー治療 (Low reactive level laser therapy: LLLT) (図3) と呼んでいる^{3,4)}。

レーザーによる組織の不可逆的变化を伴う切開、蒸散、凝固、止血などは HLLT、組織損傷を伴わない抗炎症治療、血流増強治療、疼痛緩和治療などは LLLT となる。

レーザー光は、光の発振波長によって生体に対する反応が異なり、同じ波長であっても出力や照射方法によって生体の反応は大きく異なる。したがって、同一の波長でも生体反応をいかに起こさせるかで、HLLT としてまた LLLT として治療を行うことができる。また中心部では HLLT の効果を出しながら、周辺部では LLLT の効果を出すという、HLLT と LLLT の両方を使用した治療も行うことができ、それを自家同時性 LLLT: auto-simultaneous LLLT) (図4) という。

表 2 LLLT の臨床応用

皮膚科・形成外科	ペインクリニック	整形外科・リハビリ	歯科・口腔外科
・難治性潰瘍	・偏頭痛	・リウマチ性疾患	・口内炎
・創傷治癒促進	・後頭神経痛	・神経損傷	・歯肉炎
・浮腫	・三叉神経痛	・骨融合促進	・顎関節症 など
・血腫	・肩関節周囲炎	・遷延治癒骨折	
・血行不全	・肘関節痛	・捻挫	スポーツ医学
・皮弁生着	・肋間神経痛	・打撲	
・肥厚性癬痕	・腰痛	・腱鞘炎	獣医学 など
・ケロイド	・坐骨神経痛	・各種リハビリ など	
・白斑	・膝関節痛		
・アトピー性皮膚炎	・術後疼痛	産婦人科	
・尋常性乾癬	・癌性疼痛	・更年期障害	
・紅皮症	・感覚異常 など	・生理痛	
・带状疱疹後神経痛		・無痛分娩	
など	耳鼻咽喉科	・女性不妊症 など	
	・アレルギー性鼻炎		
	・顔面神経麻痺	泌尿器科	
	・唾液分泌異常	・男性不妊症	
	など		

LLLТ の歴史と臨床応用

LLLТ は Mester らが低出力のルビーレーザーの連続照射により剃毛したマウスの皮膚に発毛の促進が見られることを発見し、低出力レーザーの適度な照射は生体反応を賦活すると考えたことが始まりである⁵⁾。Mester は He-He レーザーや Argon レーザーを用いて低出力レーザー照射により創傷治癒促進が見られることを見出し、難治性潰瘍への臨床応用を行い、その生体反応についての詳細な解析を行っている⁶⁾。

LLLТ はレーザー光により細胞・組織内代謝を変化させ、その後の生体の反応を利用したものである。

使用レーザーとしては、高い組織深達度を持つ可視光の赤色の He-Ne レーザーや近赤外レーザーとして半導体レーザー (830nm, 910nm など)、Nd:YAG レーザー (1064nm) などがある。

1980 年代より創傷治癒促進^{7,8)}、疼痛緩和⁹⁾をはじめ、血流増強、浮腫の除去などの効果が報告され、臨床応用されてきている。表 2 に臨床応用の報告のあった代表的な疾患を示す。

LLLТ の名称について

LLLТ の用語は、1988 年に Ohshiro らがレーザー光による生物学的活性化反応を利用した治療法や概念について「Low Level Laser Therapy」(John Wiley & Son 社、英国)として体系的にまとめたことに端を発する⁴⁾。1990 年以降に LLLТ を中心に討議する学会として国際レーザー

治療学会等が組織され、LLLТ はレーザー光による生体の可逆的な弱い活性化反応を利用した治療であることから Low reactive-Level Laser Therapy と定義され、その略語として使用されてきている。近年では、reactive を省略して Low Level Laser Therapy と記載しているものも散見される。一方レーザーの出力に着目し低出力のレーザー照射による同様の生体反応を利用した治療のことを低出力レーザー治療 (Low Power Laser Therapy, Low Power Laser Irradiation) と表記したり、レーザーや光の照射に伴い生体が刺激されたり、活性化されたり、様々な生体反応が変化することから photobiostimulation, photobioactivation, photobiomodulation などと表記されることもある。これらは生体反応に対する考え方や治療概念の相違によるもので、いずれも臨床的意義は同様と考えられるが、用語の使用に対しては注意が必要である。

LLLТ の作用機序

LLLТ の作用機序については細胞レベルにおいて *in vitro* での基礎研究ならびに組織、個体レベルでは様々な実験動物モデルにおいて報告されている。

細胞における光エネルギーの吸収による一連の反応については、Karu が提唱した可視光線による生物学的光連鎖反応モデル (図 5) が基礎になっている¹⁰⁾。このモデルでは、可視光線は細胞膜を通過し、細胞内小器官のミトコンドリア内の呼吸鎖の化合物に吸収され光化学反応を起こし、ミトコンドリアの活性化に引き続き、細胞質内の酸化還元状態を変化させ、細胞膜において細胞膜内外の

図 5 可視光における生物学的光連鎖反応モデル

図 6 近赤外光による生物学的光連鎖反応モデル

Ca イオン濃度に影響させることによって最終的に核内の DNA, RNA の合成を促進させ細胞の分化に影響を与えるとした。また Smith は Karu モデルをベースに赤外光による生物学的光連鎖反応モデル (図 6) を提唱した¹¹⁾。このモデルでは赤外光は細胞膜に吸収され、分子や原子の振動や回転といった光物理学的反応を惹き起こし、ミトコンドリアや核と共に連鎖反応を引き起こすとし、ミトコンドリアへの連鎖は可視光照射による光連鎖反応の経路に入ることにより、細胞分化へ反応を起こすとした。

これらのモデルをもとに研究が進み、現在では細胞における可視光や赤外光の生物学的光連鎖反応は図 7 に示すように、最終的にはミトコンドリア内の呼吸鎖における cytochrome c oxidase を介したシグナル伝達系の制御によって生じる細胞分化に伴う反応であると考えられている。

LLLT の組織レベルでの作用としては、知覚神経伝導抑制作用、交感神経抑制作用、血管拡張作用、抗炎症作用、創傷治癒促進作用、下行性抑制系賦活作用、免疫賦活作用、筋緊張緩和作用などが報告されている (表 3)。

図 7 LLLT の細胞レベルでの作用

表 3 LLLT の組織レベルでの作用

知覚神経伝導抑制	Aδ および C 繊維を選択的に抑制 (求心路遮断) 感覚神経細胞を脱分極性遮断: 局所麻酔薬と同様
交感神経抑制作用	
血管拡張作用	血管平滑筋への直接作用 交感神経反射抑制, 軸索反射などによる 2 次作用
抗炎症作用	慢性関節リウマチ, アトピー性皮膚炎への効果から
創傷治癒促進作用	
下行性抑制系賦活作用	ナロキソンにて拮抗
免疫賦活作用	
筋緊張緩和作用 など	

表 4 創傷治癒における光の波長による各種細胞活性の相違

Wavelength (nm)	Mast	Neutrophil	Macrophage	Fibroblast	Fibro-Myo	Keratinocyte
630-670	++	+	++	+++	+	+++
790	++	?	?	++	?	?
830	+++	+++	+++	+	+++	+++
1064	?	?	?	+	?	?
10600	?	?	?	+	?	?

しかし LLLT による *in vivo* での生体作用は多岐に渡るため、上述の神経系、血管系、免疫系などの作用が複合的にどのようなカスケードで関連して生体反応として発現しているかについてはいまだ未解決な部分もある。

LLLТによる創傷治癒促進効果について

LLLТによる創傷治癒促進効果に関しては、創傷治癒機転における各種細胞に対して、どのような波長が影響するかについては多数の報告がなされてきている¹²⁻¹⁵⁾。表4に各種波長に対しての細胞活性の程度についてまとめた。

創傷治癒過程は大きくは4つの時期に分かれる。①組織内出血、凝固により止血が完了する出血凝固期 (Bleeding phase)、②炎症性細胞浸潤により壊死組織の貪食および創傷部の清浄化がなされる炎症期 (Inflammatory phase)、③上皮化と共に肉芽形成が起こり創収縮をきたす増殖期 (Proliferative phase)、および④瘢痕が形成され成熟していく成熟期 (Remodeling phase) である。

表4は各時期に関与する細胞活性度をどの程度上げるかを示しているが、炎症期および増殖期に関与する貪食細胞、好中球、肥満細胞などが活性化される830nmの波長や、線維芽細胞の活性化をあげる赤色の可視光のレーザー光が創傷治癒促進効果のために用いられている。

各波長の細胞に対しての活性化度に関する研究は発光ダイオード (Light emitting diode : LED) の登場により再注目および再評価されるようになってきており、更なる研究成果に期待したい。

おわりに

レーザーによる光生物学的活性化反応を利用したLLLТにつき、その概念やメカニズムについて解説した。

LLLТの臨床では、治療効果は波長や照射エネルギー密度、総照射エネルギー量、照射方法などに依存する。LLLТのための医療機器は多数あるため、治療者が治療目的に応じた波長を有した光源を選択し、適切な照射条件にて治療を行う事が重要である。近年レーザー以外の光源と

してLEDも注目されてきており、今後の更なる研究および臨床使用に期待したい。

参考文献

- Whelan HT, Houle JM, Whelan NT, et al: The NASA light emitting diode medical program progress in space flight and terrestrial applications. Space Tech & App Int'l Forum, 504 : 37-43, 2000.
- Whelan HT, Smits RL, Buchman EV, et al: Effect of NASA light emitting diode (LED) irradiation on wound healing. J Clin laser Med Surg, 19 : 305-314, 2001.
- Ohshiro T, The laser apple: a new graphic representation of medical laser applications. Laser Ther, 8 : 185-190, 1996.
- Ohshiro T, Calderhead RG: Low Level Laser Therapy: A Practical Introduction, Chichester, 1988, John Wiley & Sons.
- Mester E, Szende B, Gartner P: The effects of laser beams on the growth of hair in mice. Radiobiol Radiother, 9 : 621-626, 1968. (in German)
- Mester E: Laser application in promoting of wound healing. Laser in Med, edited by Koebner HK. Chichester, 1980, John Wiley & Sons, 190-213.
- Kami T, Yoshimura Y, Nakajima T, et al: Effects of low-power diode lasers on flap survival. Ann Plast Surg, 14 : 278-283, 1985.
- 久保田潤一郎, 大城俊夫, 藤野豊美: Gallium Aluminium Arsenide 半導体レーザーの皮弁に対する効果. 日レ会誌, 5 : 417-420, 1985.
- 岡田武史, 高橋克郎, 尾上泰彦, 他: レーザーによる鍼治療: Laser Acupuncture. 日レ会誌, 1 : 47-50, 1980.
- Karu T: Primary and secondary mechanisms of action of visible to near-IR radiation of cells. J Photochem Photobiol B, 49 : 1-17, 1999.
- Smith KC: The photobiological basis of low level laser radiation therapy. Laser Ther, 3 : 19-24, 1991.
- Trelles MA, Rigau J, Velez M: LLLT in vivo effects on mast cells. In Simunovic Z (Ed) Lasers in Medicine and dentistry (Part 1). Switzerland, 2002, LaserMedico, 169-186.
- Young S, Bolton P, Dyson M, et al: Macrophage responsiveness to light therapy. Laser Surg Med, 9 : 497-505, 1989.
- Osanai T, Shiroto C, Mikami Y, et al: Measurement of GaAlAs diode laser action on phagocytic activity of human neutrophils as a possible therapeutic dosimetry determinant. Laser Ther, 2 : 123-134, 1990.
- Trelles MA: Phototherapy in anti-aging and its photobiologic basics: a new approach to skin rejuvenation. J Cosmet Dermatol, 5 : 87-91, 2006.