総 説**REVIEW ARTICLE****血管病変に対するレーザー治療**

河野 太郎, 櫻井 裕之, 仲沢 弘明

東京女子医科大学 形成外科

(平成 21 年 11 月 1 日受理, 平成 22 年 2 月 16 日掲載決定)

Laser Treatment of Vascular Lesions

Taro Kono, Hiroyuki Sakurai, Hiroaki Nakazawa

*Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Tokyo Women's Medical Universit**(Received November 1, 2009, Accepted February 16, 2010)***要旨**

単純性血管腫に対する治療は短パルス色素レーザーが瘢痕を生じずに治療できる方法として第一選択とされている。しかし、短パルス色素レーザーである程度の色調の改善や面積の縮小は得られても完全に消失することは難しく、その奏功例は全体の 20 ~ 30% 程度にとどまる。近年開発された、皮膚冷却を装備したパルス可変式色素レーザーは血管径に合わせた高出力照射が可能であり、より効果的である。また皮膚冷却装置付きアレキサンドライトレーザーと Nd:YAG レーザーは隆起性病変に有用である。

キーワード : 単純性血管腫, ポートワイン母斑, レーザー

Abstract

A recently developed long-pulsed dye laser with a skin-cooling device is reported to be more effective in the treatment of capillary malformation compared to conventional dye lasers. Long pulsed dye laser therapy has been shown to enable more intense irradiation than conventional dye laser therapies and thus be more effective for larger blood vessels. This result suggests the need for further treatments such as more intense irradiation, overlapping irradiation, irradiation using a larger aperture, and alexandrite laser and Nd:YAG laser therapy. Alexandrite laser and Nd:YAG laser therapy are effective especially for bulky capillary malformation.

Key word : capillary malformation, port-wine stain, laser

1. 緒言

1983年の熱緩和理論、選択的光熱破壊理論の確立により血管の選択的破壊が理論的に可能となった¹⁾。これをもとに開発された色素レーザーをもちいて1989年Tanらは単純性血管腫のレーザー治療を始めて報告し、色素レーザーは単純性血管腫や毛細血管拡張症等の血管病変治療の第一選択となった²⁾。更に近年、皮膚冷却装置付長パルス幅色素レーザーが開発され低侵襲かつ高い治療効率が得られるようになってきた³⁾。これにより単純性血管腫では治療効果が増大し、痔状血管腫や毛細血管拡張症では合併症が減少した^{4,5)}。また、色素レーザー以外で血管病変に適応のあるレーザーとしてアレキサンドライトレーザーとNd:YAGレーザーがある。本稿では血管病変に有効性がエビデンスに基づいて報告された低侵襲のレーザーを総論的に述べ、各論は他稿にゆずる。

2. 照射時間

1963年Goldmanらが皮膚疾患のレーザー治療をはじめて報告し、その後血管病変に対してはアルゴンレーザーが注目されたが瘢痕等の副作用が生じやすく広く普及するには至らなかった。熱緩和理論と選択的光熱破壊理論のもと開発された色素レーザーは血管病変治療の第一選択となった。レーザーの照射時間は標的組織の熱緩和時間よりも短いことが要求される。直径50 μm の熱緩和時間は1.2 msec、直径100 μm のそれは4.8 msecであるが、このころの色素レーザーのパルス幅は0.3-0.45 msecであった。血管病変では標的(オキシヘモグロビン)と作用部位(血管内皮細胞)が異なり、太田母斑のQスイッチレーザー治療とは大きく異なる。あまりにも短い照射時間であると血管壁が破綻しても、その後修復され血管壁の閉塞はおこらない。2001年Altshulerらは拡大熱緩和理論を提唱し、レーザーの標的と作用部位が異なる場合は、同じ場合と比較して熱緩和時間が長くなると報告し

た(Fig.1)⁶⁾。また血流が速いと血管内皮細胞が熱変性する前に赤血球が移動してしまい効果が減弱する。現在では平均的な血管径が50-100 μm である単純性血管腫の至適な熱緩和時間は1-10 msecであるとされ、従来のパルス幅0.45 msecのみでは必要かつ十分ではないと考えられている⁷⁾。単純性血管腫の平均的な血管径より大きい血管病変(痔状血管腫や毛細血管拡張症、静脈瘤等)では更に長いパルス幅を要する。

ここで注意を要するのは紫斑形成の有無である。単純性血管腫の色素レーザー治療では長パルス幅であっても紫斑形成が出力の目安であるが⁸⁾、痔状血管腫や毛細血管拡張症、静脈瘤では紫斑形成しない出力であっても十分に効果がある^{9,10)}。また紫斑形成以下の出力であれば色素異常のリスクも少なくなり、紫斑形成のないことから術後の患者負担が少ない等の長所もある。一方、単純性血管腫では紫斑形成以下の出力であれば治療効果が減弱するため、試験照射を行い紫斑形成のする出力の設定が重要である。パルス幅が長くなるに従い、紫斑を形成する時間も長くなる点にも注意を要する¹¹⁾。

現時点において真の意味での長パルス幅の色素レーザーの限界は6 msecであり、ほとんどの機種では4つ、6つ、もしくは8つのサブパルスを組み合わせることにより擬似的な長パルスを形成している。理論的には4つのサブパルスでは8つのサブパルスよりもピークパワーが上昇することにより血管病変においては紫斑を形成しやすくなる。サブパルスをさらに増やす、もしくは真の意味で長パルス化することにより紫斑形成の域値が上昇し、より安全に高出力照射が可能となる。但し、血管径の合わない不必要な高出力かつ長パルスの照射は瘢痕形成を惹起するため注意を要する。

3. 発振波長

オキシヘモグロビンの吸収のピークは波長418 nm, 542 nm, 577 nmである(Fig.2)。波長1064 nmのNd:YAGレーザーをKTP結晶で2通倍したKTP-YAGレーザー(発振波長532 nm)はオキシヘモグロビンの吸収曲線の第1のピークに近く、メラニン色素の吸収曲線との差も大きい。この特性から毛細血管拡張症の治療に適応されるが、皮膚深達度の限界に問題がある。

色素レーザーは液体レーザーである。代表的色素であるローダミンの発振可能波長は560-650 nmであり、

Fig.1 Three types of target with different geometry (A) planar, (B) cylindrical, (C) spherical.

Fig.2 Absorption spectra of melanin and hemoglobin.

この波長はオキシヘモグロビンとメラニンの吸収率がよい。オキシヘモグロビン吸収の3つのピークの中で組織深達度は577 nmが一番大きいので治療用色素レーザー装置の波長は577 nmが最初に用いられた。この波長の真皮内深達度は0.5 mmであり単純性血管腫治療には不十分である。その後開発された585 nmでは1.2 mmまで深達性が上がったとTanらは報告し、Verkruyseeらは理論的計算式でも同様の結果が得られたと報告した¹²⁾。1995年Kienleらは数学モデルから更に長い波長の色素レーザーは深達性が増すと報告し¹³⁾、現在では波長595 nmの色素レーザーが主流をなしている。吸収度に関しては、波長585 nmと波長595 nmのオキシヘモグロビンの吸収度は波長585 nmでは9.1 L/mmol/cmであり、波長595 nmでは1.9 L/mmol/cmと波長585 nmは波長595 nmの実に4.8倍の吸収度である。しかし実際の臨床においては波長585 nmと波長595 nmの出力設定ではそれ程の違いがなく、長年の疑問であった。近年になり、色素レーザー照射直後にオキシヘモグロビンがメトヘモグロビンに変性するため吸収度が変化することがわかった。血管病変の標的としてオキシヘモグロビンが第一に考えられてきたが、このメトヘモグロビンも標的となりうる。波長585 nmのオキシヘモグロビンとメトヘモグロビンの吸収度はオキシヘモグロビンが高いため照射後の吸収度は照射前の吸収度に比べて減少する。一方、波長595 nmのオキシヘモグロビンとメトヘモグロビンの吸収度はメトヘモグロビンが高いため照射後の吸収度は照射前の吸収度に比べて増加する (Fig.3)。つまり照射時間が長ければ波長595 nm色素レーザー照射中にオキシヘモグロビンがメトヘモグロビンに変性することにより吸収度が増加し本来のオキシヘモグロビンの吸収度である1.9 L/mmol/cmよりも高くなるため、実際臨床で波長595 nmを使用する出力は波長585 nmの4.8倍もの高出力照射は不要であることがわかる。

もう一つのヘモグロビンであるデオキシヘモグロビンは波長600 nmから800 nmの間ではオキシヘモグロビンよりも吸収度が高い (Fig.4)。しかし、波長755 nmのデオキシヘモグロビン吸収度は波長595 nmのオキシヘモグロビン吸収度の約1/3であり、理論的には595 nmの3倍の出力が必要となる。また波長755 nmはメラニンの吸収もあるため臨床的には皮膚表面の冷却が必須となる。われわれの単純性血管腫に対する波長595 nm色素レーザーと波長755 nmアレキサンドライトレーザーの比較検討では両者ともに有効であったが、後者は特に暗紫色病変に有効であり、隆起病変に良好に反応することがわかった¹⁵⁾。波長755 nmの深達性の高さでデオキシヘモグロビンの吸収度の高さが臨床的にも証明された。静脈瘤に対する波長755 nmアレキサンドライトレーザー治療の有用性も同様の理由によると考えられる^{16,17,18)}。

波長1064 nmのNd:YAGレーザーはメラニンにも吸収されるがヘモグロビンにも吸収され、血管病変のレーザー治療にも使用される (Fig.2)。2003年Mordonらは静脈瘤に対する波長1064 nmのNd:YAGレーザー治療の検討の中で、波長1064 nmのヘモグロビンに対する吸光度は波長595 nmの吸光度よりも非常に小さいが、照射

Fig.3 Absorption spectra of oxy- and deoxy-hemoglobin at 585/595 nm.

Fig.4 Absorption spectra of (A) carboxy-, (B) deoxy-, (C) oxy-, and (D) met-hemoglobin.

中にオキシヘモグロビンがメトヘモグロビンに変性することによりその吸光度が上昇すると報告した (Fig.4)¹⁴⁾。またBartonらはオキシヘモグロビンは54℃まで温度が上昇するとメトヘモグロビンに変性し、それはmsec単位の間を生ずる事を報告した¹⁹⁾。波長1064 nmはメラニンの吸収もあるため臨床的には皮膚表面の冷却が必須となる。出力は紫斑形成しない程度の強さが必要であるがこれ以上であると癰痕形成のリスクが上昇するので注意を要する²⁰⁾。

4. 皮膚冷却

血管病変に適応のある波長領域ではメラニンの吸収度が高く、血管病変をターゲットとする場合はメラニン

への吸収による合併症の可能性がある。また照射時間が長ければ周辺への熱損傷も大きくなり癬痕形成の危険性も出てくる。皮膚冷却はこのような障害を軽減するために有用である^{21, 22, 23, 24)}。冷却には接触式と吹き付け付き式の2種類がある。接触式は接触型還流式冷却装置で、5℃以下に冷却された水を循環させ先端のレンズを皮膚に接触させる。吹き付け式には持続式とレーザー照射同期式がある。レーザー照射同期式皮膚冷却装置はcryogen (1,1,1,2-tetrafluoroethane 沸点 = -26.2℃ ; 融点 = -101℃) spray cooling を冷却材とし、直径1mmのノズルから-26.2℃のcryogenをレーザー照射前10-100 msecに20-100 msec噴霧する。本法の利点として冷却が調整できるため過剰な冷却による治療効果の減弱と冷却不足による合併症を予防できる。血管病変の治療において圧迫すると標的器官であるヘモグロビンが減少し、治療効果が減弱してしまうが、吹き付け式では皮膚に接触しないため熟練した術者でなくても容易に治療できる。持続式の場合は過冷却と冷却不足にならないように注意を要する。

5. 結言

血管病変のレーザーの治療はその波長の深達性と血管径、標的器官を考慮しレーザーの選択と設定を決定する。各レーザーと疾患別に治療のエンドポイントと皮膚冷却の方法を熟知することが重要である。

参考文献

- Anderson RR, Parrish JA. Selective photothermolysis: Precise microsurgery by selective absorption of pulsed radiation. *Science* 1983; 220: 524-527.
- Tan OT, Sherwood K, Gilchrist BA. Treatment of children with port-wine stains using the flashlamp-pulsed tunable dye laser. *New England Journal of Medicine*. 320(7):416-21, 1989.
- Woo SH, Ahn HH, Kim SN et al: Treatment of vascular skin lesions with the variable-pulse 595 nm pulsed dye laser. *Dermatol Surg* 32:41-48, 2006.
- Kono T, Sakurai H, Takeuchi M, et al: Treatment of Resistant Port-wine stains with a variable-pulse pulsed dye laser. *Dermatol Surg* 33: 951-956, 2007.
- Kono T, Sakurai H, Groff WF, Chan H, Takeuchi M, Yamaki T, Soejima K, Nozaki M: Comparison study of a traditional pulsed dye laser versus a long-pulsed dye laser in the treatment of early childhood hemangiomas. *Laser Surg Med*. 38:112-115, 2006.
- Altshuler GB, Anderson RR, Manstein D, Zenzie HH, Smirnov MZ. Extended theory of selective photothermolysis. *Lasers Surg Med*. 2001;29(5):416-32.
- Dierickx CC, Casparian JM, Venugopalan V, Farinelli WA, Anderson RR. Thermal relaxation of port-wine stain vessels probed in vivo: The need for 1-10 millisecond laser pulse treatment. *J Invest Dermatol* 1995;105(5):709-714.
- Asahina A, Watanabe T, Kishi A, et al: Evaluation of the treatment of port-wine stains with the 595-nm long pulsed dye laser: a large prospective study in adult Japanese patients. *J Am Acad Dermatol*. 54:487-493, 2006.
- Kono T, Yamaki T, Erçöçen A, Fujiwara O, Nozaki M: Treatment of Leg Vein With Variable-Pulse High-Fluence Pulsed-Dye Laser. *Laser Surg Med*. 35:62-67, 2004.
- Kono T, Groff WF, Sakurai H: Pulsed Dye Laser Treatment of Port Wine Stains. *Ann Plast Surg*. 56(4):460-463, 2006.
- Kono T, Sakurai H, Takeuchi M, et al: Evaluation of fluence and pulse-duration on purpuric threshold using a variable-pulse pulsed-dye laser in the treatment of port wine stains. *J Dermatology*; 33:471-474, 2006.
- Verkruysse W, Pickering JW, Beek J, Keijzer M, van Gemert MJ. Modeling the effect of wavelengths on the pulsed dye laser treatment of port wine stains. *Appl. Opt.* 1993; 132: 393-398.
- Kienle A, Hibst R. A new optimal wavelength for treatment of port wine stains? *Phys Med Biol* 1995; 40: 1559-1576.
- Mordon S, Brisot D, Fournier N: Using a "Non Uniform Pulse Sequence" can Improve Selective Coagulation With a Nd:YAG Laser (1.06 mm) Thanks to Met-Hemoglobin Absorption: A Clinical Study on Blue Leg Veins. *Lasers Surg Med* 32:160-170, 2003.
- Li L, Kono T, Groff WF, Chan H, Kitazawa Y, Nozaki M: Comparison study of a long-pulse pulsed dye laser and a long-pulse alexandrite laser in the treatment of port wine stains. *J Cosmet Laser Ther*. 10:7-11, 2008.
- Brunnberg S, Lorenz S, Landthaler M, et al. Evaluation of the Long Pulsed High Fluence Alexandrite Laser Therapy of Leg Telangiectasia. *Lasers Surg Med*. 31:359-362, 2002.
- Kauvar ANB, Lou WWW: Pulsed alexandrite laser for the treatment of leg telangiectasia and reticular veins. *Arch Dermatol*. 136:1371-1375, 2000.
- McDaniel DH, Ash K, Lord J, et al. Laser therapy of spider leg veins: Clinical evaluation of a new long pulsed alexandrite laser. *Dermatol Surg*. 25:52-58, 1999.
- Barton JK, Wade NH, Black JF: Mechanistic comparison of blood undergoing laser photocoagulation at 532 and 1,064 nm. *Lasers Surg Med* 36:155-165, 2005.
- Kono T, Chan H, Groff WF, et al: Long-pulsed neodymium: yttrium-aluminum-garnet laser treatment for hypertrophic port-wine stains on the lips *J Cosmet Laser Ther*. 11:11-13, 2009
- Chang CJ, Kelly KM, van Gemert MJ, Nelson JS. Comparing the effectiveness of 585-nm vs. 595-nm wavelength pulsed dye laser treatment of port wine stains in conjunction with cryogen spray cooling. *Lasers Surg Med* 2002; 31: 352-358.
- Nelson JS, Kimel S. Safety of cryogen spray cooling during pulsed laser treatment of selected dermatoses. *Lasers Surg Med* 2000; 26: 2-3.
- Greve B, Hammes S, Raulin C. The effect of cold air cooling on 585-nm pulsed dye laser treatment of port wine stains. *Dermatol Surg* 2001; 27: 633-636.
- Raulin C, Greve B, Hammes S. Cold air in laser therapy: First experiences with a new cooling system. *Lasers Surg Med* 2001; 27: 404-410.

著者紹介

河野 太郎 (Taro Kono)

1993年、鹿児島大学医学部卒業。同年、東京女子医科大学形成外科研修。1995年、都立府中病院外科研修。1997年、東京女子医科大学形成外科助教。1999年、東京女子医科大学形成外科レーザー治療班主任。2008年、東京女子医科大学形成外科准講師。専門はレーザー治療、美容外科、美容皮膚科、熱傷治療、アザ治療。