特別解説**皮膚良性血管病変治療用レーザー装置 Vbeam® について**

大城 貴史, 大城 俊夫, 佐々木 克己, 谷口 由紀

大城クリニック

(平成 23 年 7 月 8 日受理, 平成 23 年 7 月 28 日掲載決定)

The New Approved Long Pulsed Dye Laser ‘Vbeam’

Takafumi Ohshiro, Toshio Ohshiro, Katsumi Sasaki, Yuki Taniguchi

Ohshiro Clinic

(Received July 8, 2011, Accepted July 28, 2011)

要 旨

平成 22 年 4 月にキャンデラ社製ロングパルス色素レーザー Vbeam® に対して薬事承認がおりた。本治療機器は皮膚血管性病変への治療のために開発されたフラッシュランプ励起のパルス幅可変のロングパルス色素レーザーであり、従来機器よりも高出力で、皮膚冷却装置も搭載し、副作用なく高い治療効果を見込める機器である。

本稿では、本レーザー機器の従来機器との比較を中心に、機器の仕様がどのように変わったかを解説する。

キーワード：ロングパルス色素レーザー，疑似ロングパルス，サブパルス，Cryogen spray cooling

Abstract

On April 2010, Vbeam®, flashlamp pumped long-pulsed dye laser system (Candela Co., Wayland, MA, USA), was approved for the use of the treatment of cutaneous vascular lesions (capillary malformations, infantile hemangiomas and telangiectasias) in Japan. This system can emit the 595 nm laser beam, and the pulse duration is adjustable from 0.45 msec to 40 msec changing the sub-pulse sequences. And cryogen spray cooling system is equipped on the output-handpiece, and cryogen spurts before laser irradiation can protect the epidermal heat damage. The longer wavelength allows the deeper penetration into the skin and the longer pulse duration with high fluence is considered to be optimal for damaging larger diameter microvessels with less adverse effects.

We report the characteristics of this new approved laser device from the point of mechanical specifications in this article.

Key word : Long-pulsed dye laser, Sub-pulse, Cryogen spray cooling (CSC)

1. はじめに

平成 22 年 4 月にキャンデラ社製皮膚良性血管病変治療用レーザー装置 Vbeam® に対して薬事承認 (薬事法承認番号: 22200BZY00002000) がおり、本治療機器の本邦での使用および輸入販売が認可された。本機器は 1999 年に米国で開発されたフラッシュランプ励起ロングパルス色素レーザーであり、現在本邦にて広く使用されているキャンデラ社製フラッシュランプ色素レーザー装置

SPTL1 シリーズの後継機にあたる。従来の機器と比較し、発振波長やパルス幅、また副作用軽減のための皮膚冷却装置など臨床効果を上げるための各種改良がなされており、皮膚良性血管性病変に対して非常に高い治療効果が見込める機器である。

今回薬事承認が当該新機器に対しておりたことを機会に、本治療機器の仕様の特徴につき改めて概説する。

2. ロングパルスダイレーザー Vbeam® が開発に至るまでの歴史的経緯

1960 年に Maiman がルビーレーザーの発振に成功してから、様々なレーザーが臨床応用されるようになってきている。皮膚血管病変に対するレーザー治療は、1968 年に Solomon と Goldman らがアルゴンレーザー (488, 514 nm) の有用性を初めて報告した¹⁾のにはじまり、ルビーレーザー (694.3 nm) などが臨床応用されてきた。Ohshiro らはこれらのレーザーを用いた各種母斑に対する臨床経験に基づき、レーザー光による pigment selective treatment (色素選択性治療) や cell selective treatment (細胞選択性治療) が可能であることやパルス波と連続波のレーザー治療の違いなどを報告している²⁻⁴⁾。しかし、これらのレーザーでは異常血管以外の周辺組織への非選択的熱損傷が強く生じる可能性があり、瘢痕形成や色素沈着、脱色素斑を形成することが少なくなかったため、施術者による照射法の工夫や術後の創傷処置の工夫が必要とされた³⁻⁶⁾。

1980 年代に入り、Anderson と Parrish がパルス波レーザー照射による選択的な細胞や組織破壊について selective photothermolysis (選択的熱緩和理論) という形で理論づけて発表した^{7,8)} 後から、その理論を基に皮膚血管性病変に対する治療機器として血管内の oxyhemoglobin への吸収の高い波長を用いたフラッシュランプ励起パルス色素レーザーの開発が始まった。当初は oxyhemoglobin への最大吸収波長からローダミン色素を用いた 577 nm が採用され、パルス幅が 0.3 ~ 0.5 msec に設定されていた。その後真皮内のより深い病変を標的として組織深達性の高い 585 nm 前後の波長と 0.45 msec 前後の照射時間の短パルス色素レーザー (以下 PDL) が開発され広く普及した。現在広く用いられているキャンデラ社製 SPTL1 シリーズ (Fig.1) や MM & ニーク社製 (旧ニーク社製) レーザリー DO101 などがそれに該当する。

PDL による治療の原理は、①照射されたレーザーの光エネルギーが血管内赤血球内の hemoglobin (主として oxyhemoglobin, 最近では deoxyhemoglobin, methemoglobin などとも着目されている) に吸収され熱エネルギーに変換される、②①により発生した熱エネルギーが赤血球に隣接する血管壁に伝導され、熱変性の起こった血管壁つまり傷害を受けた血管内皮細胞が破壊される、というものである。この伝導熱による血管破壊の際、熱エネルギーが血管内のみに限局して、血管に隣接する周辺組織へは熱損傷を及ぼさないことが重要であり、当初は小児の単純性血管腫 (毛細血管性血管奇形) の血管をターゲットに開発が進められたため、上記のような照射時間が設定された。

この PDL の登場により従来の治療機器で起こっていた瘢痕形成、色素脱失といった副作用を出さずに、より良い治療効果が出せるようになってきた。しかし完全消滅が得られるものは 20-30% に過ぎず、臨床的には決して満足の得られるものではなかった^{9,10)}。PDL による単純性血管腫に対する治療効果に対する報告は多く、Tan らは 585 nm の PDL による治療では 1.2 mm まで深達度が上がったと報告¹¹⁾し、また岩崎らはこの PDL による血管壁傷害の最深部はおおむね

Fig.1 Conventional pulsed dye laser (SPTL-1b®, Candela Co., Wayland, MA, USA)

Fig.2 New approved long-pulsed dye laser (Vbeam®, Candela Co., Wayland, MA, USA)

1.5 mm だが有意に拡張血管を消失できるのは 0.6 mm 程度の深さでしかないと報告している¹²⁾。治療できる血管径に関しては Fiskstrand らは PDL 治療では、真皮上層の血管径が 150 μ m 以下の血管にのみ有効であったと報告している^{13,14)}。また Dierickx らは単純性血管腫を構成する拡張した毛細血管の平均的な血管径 (50-100 μ m) から治療に有効な照射時間としては 1-10 msec が必要であると報告した¹⁵⁾。治療効果をより高くするために、より深い病変部へのアプローチとして皮膚に対してより深達性を持った波長やより高い照射出力が必要とされ、また血管径の大きな病変血管を破壊するためにより長い照射時間 (パルス幅) が必要とされたのである。

その結果開発されてきたのが、波長 595 nm の可変式長パルス幅フラッシュランプ励起パルス色素レーザーであり、機種名でいえばキャンデラ社の Vbeam® (Fig.2) やサイノシユアー社の Vstar® などがそれにあたる。

Table1 Specification of the Vbeam®

	SPTL1b		Vbeam			
Wavelength	585 nm		595 nm			
Pulse duration	0.45 msec		0.45, 1.5, 3, 6, 10, 20, 30, 40 msec			
Spot size	2, 5, 7, 10 mm		5, 7, 10, 3x10 mm			
Fluence	Spot size		Spot size	0.45msec	Spot size	1.5-40msec
	2 mm	~ 10 J/cm ²	5 mm	5 J/cm ²	5 mm	15 J/cm ²
	5 mm	~ 10 J/cm ²	7 mm	8 J/cm ²	7 mm	15 J/cm ²
	7 mm	~ 10 J/cm ²	10 mm	4 J/cm ²	10 mm	7.5 J/cm ²
	10 mm	~ 5 J/cm ²	3x10 mm	13 J/cm ²	3x10 mm	25 J/cm ²
Rep. rate	1 Hz		1.5 Hz			
Skin cooling	Option		CSC(Cryogen spray cooling)			

3. Vbeam® の特徴について

本機の従来機器との比較を Table1 にまとめた。

本機器の特徴は、①より深達性を持たせるために波長を 585 nm から 595 nm に変更した、②パルス幅を 0.45-40 msec の可変とした、③高出力化、ロングパルス化に伴う表皮損傷の軽減および照射時の疼痛緩和のために皮膚冷却装置を装着させた、④照射端(ハンドピース)において光学レンズ系を変化させることで 5 mm, 7 mm, 10 mm, 3×10 mm の照射径を変更可能とした、⑤繰り返しパルス回数を 1.5 Hz とした、などである。

①なぜ波長 595 nm か

前述のように 585 nm という波長では oxyhemoglobin に対しての選択性は高いが、皮膚に対する組織深達性が低かった。Vbeam® では、oxyhemoglobin に対する波長選択性の高さを若干低くしたとしても深い皮膚に対する組織深達性を実現するために、表皮に存在するメラニンの吸収を避けたより長波長側の波長を検討した結果、595 nm の波長が採用されている (Fig.3)。

②ロングパルス化というのはどういう意味か

Vbeam® ではロングパルス化にて、皮膚血管性病変に対して様々な血管径に応じた照射時間が設定できるようになった。ここで正確に理解すべきはこのロングパルス化というものがどういうことかという点である。

Vbeam® で採用しているのは、疑似ロングパルスであり、工学的な本当のロングパルスとは異なる。疑似ロングパルスとは、サブパルスという短いパルス光を繰り返し照射することで標的への熱の蓄積を起こして、見掛け上でパルス幅を長くしたものと同様の効果を与えようとするものである。つまりサブパルスの数を変化させることによってパルス幅を可変に見せかけている。Vbeam® の場合、最大サブパルス数は 4 であり、4 つのサブパルスを組み合わせることによりロングパルス化を可能としている¹⁶⁾。

1 つのサブパルスのパルス幅は 120 μs 程度であり、照射時間によるサブパルス数は 0.45 msec, 1.5-3 msec, 6-40 msec でそれぞれ 2, 3, 4 となっている。サブパルスとサブパルスの間の時間を長くすることで疑似ロングパルス化しているので、40 msec の照射時間の場合は 40 msec の

Fig.3 Optical absorption spectrum of oxyhemoglobin (HbO₂) and deoxyhemoglobin (Hb), adapted from Dr. Scott Prahl: <http://omlc.ogi.edu/spectra/hemoglobin>.

中にサブパルス間の時間を変化させることで 120 μs のサブパルスを 4 つ照射している形となっている。よって実際に 40 msec の間にレーザー照射が連続的になされている訳ではない。また一番短い照射時間である 0.45 msec でも Vbeam® ではサブパルスが 2 つ入っている形になっており、真の 1 パルスとなっていない。従来の SPTL1b の場合 0.45 msec では 1 パルス発振であったが、Vbeam® の場合には異なる照射方法となっているのである。

数字の上で照射時間というパラメータが同じでも、実際の照射方法が疑似ロングパルスと真のロングパルスでは異なるため、当然のことながらレーザー照射に対しての生体反応(治療効果)は異なってくる。Vbeam® では、4 つのサブパルスによる疑似ロングパルスとなっていることを十分に理解した上で治療にあたる必要がある。

③表皮冷却システムの採用

血管病変に対してレーザー治療を行う場合、表皮メラニンへの熱影響を考慮する必要がある。1990 年代より各種の皮膚冷却の方法が考案されてきた¹⁷⁻²⁰⁾。Vbeam® では、ガスによる吹き付け式冷却システムで、またレーザー照射と同期した照射前冷却の形を取っている。冷却材

(cryogen) として 1,1,1,2-tetrafluoroethane (沸点: -26.5°C) を使用した Cryogen spray cooling (以下 CSC) を装備しており、直径 1 mm のノズルより -26.2°C の cryogen をレーザー照射前の 10-100 msec に 20-100 msec 噴霧するシステムとなっている。この CSC を行える装置のことを Dynamic cooling device (DCD) と呼ぶこともある。

CSC を用いることでレーザー照射前に十分に表皮を冷却することができるようになり、表皮損傷なく、またレーザー照射時の疼痛を緩和して、ロングパルス化および高出力化したレーザー照射による高い治療効果を出すことが可能になっている。

④各種照射径が利用可能 ($\phi 5\text{ mm}$ から $\phi 3 \times 10\text{ mm}$ まで)

ハンドピース部にて $\phi 5\text{ mm}$, $\phi 7\text{ mm}$, $\phi 10\text{ mm}$ の照射径を容易に変更することが可能であり、それぞれ最大照射エネルギーが 15 J/cm^2 , 15 J/cm^2 , 7.5 J/cm^2 となっている。また $3 \times 10\text{ mm}$ の照射径を用いることで、表在性の血管に対して血管のみにターゲットを絞って治療ができるようになった。

⑤繰り返しパルス数が 1.5 Hz へアップ

従来機器に比べて 1.5 Hz にアップしたとことにより、治療時間の大幅な短縮がなされ、治療効率が改善した。

4. 使用における留意点

①ロングパルス化に伴う照射時の諸注意

本治療機器はロングパルス化および高出力化を可能とした機器である。また 595 nm という波長は、メラニンに対する吸収率は 585 nm よりも低いもののそれ相応にあるため、ロングパルス使用時の照射条件によっては表皮損傷と真皮内損傷を同時に引き起こし、熱傷や潰瘍形成など皮膚を損傷する危険性が高くなる。そのため照射条件の設定に際して十分な注意を要する。

血管性病変に対して本治療機器にて治療を行う場合、対象疾患によって照射条件が異なってくる。一般的には照射のエンドポイントとしては紫斑形成がなされる程度を目安とすることが多いが、ロングパルス (6-10 msec 以上) で照射した場合には、紫斑形成が遅れて起こるため、照射直後に紫斑形成がなされていないからといって重ね打ちはしない方が安全である。

②CSC 使用時の諸注意

CSC が正常に稼働している場合に表皮保護ができるため高出力照射を行っても安全である。CSC が稼働しない状態で高出力照射を行うと逆に表皮損傷を起こす可能性があるため、設定時に CSC が on になっていることを確認するべきである。

Fig.4 のように、本治療機器では照射端 (ハンドピースの先端) においてレーザー光の照射軸と CSC のノズルの噴霧方向の軸とが同軸となっていない。そのため、皮膚表面に垂直でなく照射面 (ディスタンスゲージの照射面) に対して斜めにレーザー照射がなされた場合には、照射面において冷却されなかったり、冷却の差ができてしまう現象が起き、治療効果にムラがでたり、表皮損傷を引き起こす可能性があるため注意が必要である。

Fig.4 A: The cryogen is spurted from a small nozzle positioned 4 cm above the skin at an angle of approximately 70 degrees with respect to the skin surface.

B: Subsequently the laser beam is delivered to the cooled skin surface vertically.

また鼻や眼周囲、頸部などの立体的な突出した部位での照射では、照射面より前で皮膚冷却が起こった場合 (CSC のノズル噴射部と照射面の間に突出した部位が掛かった場合) には、CSC により皮膚が凍傷を起こす可能性があり危険である。レーザーの照射軸を注意すると同時に CSC の噴霧の軸にも注意を払うべきである。

5. 治療適応疾患

本治療機器は、単純性血管腫、いちご状血管腫、毛細血管拡張症に対しての治療として適応が得られている。なお、本邦における単純性血管腫に対しての臨床試験については Asahina らが 2006 年に報告している²¹⁾。

また、適応外使用としては、下肢毛細血管拡張 (Leg vein)、癬痕・ケロイド、尋常性疣贅、尋常性痤瘡、乾癬、表皮色素性病変、シワなどに対しての効果が報告されている。これらの各種疾患に対しての治療効果に関しては、2000 年以降様々な照射条件にて報告が出ているため詳細に関しては他稿を参考にされたい。

6. まとめ

2010 年 4 月に新しく薬事承認が得られた皮膚良性血管性病変治療機器のフラッシュランプ励起ロングパルス色素レーザー治療機 Vbeam[®] について、仕様の特徴につき概説した。本治療機器は、皮膚血管性病変に対しての治療機器として、表皮を温存しながら血管径に応じた照射条件の設定を詳細に行うことができる機器であり、従来機器に比べて非常に高い治療効果が見込める。ロングパルス、高出力照射の可能な治療機器であるがゆえに、従来機器以上に治療機器の特性およびレーザーと生体との反応に関しての理解を深めてから使用しないと逆に皮膚損傷を起こす可能性も少なくない。十分な経験を積んだ上での適正使用が望まれる。

参考文献

- 1) H. Solomon, L. Goldman, B. Henderson, D. Richfield, B. Franzen: Histopathology of laser treatment of port-wine lesions. Biopsy studies of treated areas observed up to three years after laser impacts. *J. Invest. Dermatol.*, 50: 141-146, 1968.
- 2) T. Ohshiro: The color problem in the laser treatment of nevi. *Lasers. Surg. Med.*, 1: 199-203, 1981.
- 3) 大城俊夫: 広範囲の単純性血管腫に対するルビーレーザー光線治療. *日形会誌*, 21(5): 499-500, 1978.
- 4) 大城俊夫: 最小の侵襲により最大の治療効果を上げる方法—有毛性母斑および血管腫の治療—. *医用レーザー研究会*: 111-116, 1979.
- 5) 大城俊夫: アルゴンレーザーの形成, 皮膚科領域への応用. *日レ会誌*, 1(1): 534-538, 1980.
- 6) 前田隆司, 大城俊夫, 丸山優, 岩平佳子, 清泉貴志: 異常血管群に対する過去10年間の治療. *日レ会誌*, 6(3): 219-222, 1986.
- 7) R.R. Anderson, J.A. Parrish: Microvasculature can be selectively damaged using dye laser: a basic theory and experimental evidence in human skin. *Lasers. Surg. Med.*, 1: 263-276, 1981.
- 8) R.R. Anderson, J.A. Parrish: Selective photothermolysis: precise microsurgery by selective absorption of pulsed radiation. *Science*, 220(29): 524-527, 1983.
- 9) W.K. Woo, J.M. Handley: Pulsed dye laser treatment of port-wine stains: clinical response and treatment characteristics. *Br. J. Dermatol.*, 147: 60, 2002.
- 10) G.A. Katugampola, S.W. Lanigan: Five year experience of treating port wine stains with the flashlamp-pumped pulsed dye laser. *Br. J. Dermatol.*, 137: 750-754, 1997.
- 11) O.T. Tan, P. Morrison, A.K. Kurban: 585 nm for the treatment of port-wine stains. *Plast. Reconstr. Surg.*, 86: 1112-1117, 1990.
- 12) 岩崎泰政: 単純性血管腫に対する色素レーザー治療による治療効果の臨床的および組織学的検討. *日皮会誌*, 104(6): 761-781, 1994.
- 13) E.J. Fiskerstrand, L.O. Svaasand, G. Kopstad, K. Ryggen, S. Aase: Photothermally induced vessel-wall necrosis after pulsed dye laser treatment: lack of response in port-wine stains with small sized or deeply located vessels. *J. Invest. Dermatol.*, 107: 671-675, 1996.
- 14) E.J. Fiskerstrand, L.O. Svaasand, G. Kopstad, M. Dalaker, L.T. Norvang, G. Volden: Laser treatment of port wine stains: therapeutic outcome in relation to morphological parameters. *Br. J. Dermatol.*, 134: 1039-1043, 1996.
- 15) C.C. Dierickx, J.M. Casparian, V.F. Venugopalan, W.A. Farinelli, R.R. Anderson: Thermal relaxation of port-wine stain vessels probed *in vivo*: The need for 1-10 millisecond laser pulse treatment. *J. Invest. Dermatol.*, 105(5): 709-714, 1995.
- 16) S. Kimel, L.O. Svaasand, D. Cao, M.J. Hammer-Wilson, J.S. Nelson: Vascular response to laser photothermolysis as a function of pulse duration, vessel type, and diameter: implications for port wine stain laser therapy. *Lasers. Surg. Med.*, 30: 160-169, 2002.
- 17) C.J. Chang, J.S. Nelson: Cryogen spray cooling and higher fluence pulsed dye laser treatment improve port-wine stain clearance while minimizing epidermal damage. *Dermatol. Surg.*, 25: 767-772, 1999.
- 18) K.M. Kelly, V.S. Nanda, J.S. Nelson: Treatment of port-wine stain birthmarks using the 1.5-msec pulsed dye laser at high fluences in conjunction with cryogen spray cooling. *Dermatol. Surg.*, 28: 309-313, 2002.
- 19) C. Raulin, B. Greve, S. Hammes: Cold air in laser therapy: first experiences with a new cooling system. *Lasers. Surg. Med.*, 27: 404-410, 2000.
- 20) B. Greve, S. Hammes, C. Raulin: The effect of cold air cooling on 585 nm pulsed dye laser treatment of port-wine stains. *Dermatol. Surg.*, 27: 633-636, 2001.
- 21) A. Asahina, T. Watanabe, A. Kishi, N. Hattori, A. Ahiraki, S. Kagami, R. Watanabe, A.L. Pavoux, T. Maekawa, K. Tamaki, K. Ohara: Evaluation of the treatment of port-wine stains with 595-nm long pulsed dye laser: a large prospective study in adult Japanese patients. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 54: 487-493, 2006.

著者紹介

大城 貴史 (Takafumi Ohshiro)

1996 年, 慶應義塾大学医学部卒業, 同年同大学形成外科入局. 1998 年, 国立霞ヶ浦病院外科レジデント. 1999 年, 多摩丘陵病院外科医員. 2000 年, 群馬がんセンター頭頸科. 2001 年, 埼玉医科大学総合医療センター形成外科助手. 2003 年, 慶應義塾大学医学部形成外科助手. 2004 年より医療法人社団慶光会大城クリニック勤務. 現在, 同クリニック副院長及び慶應義塾大学病院非常勤医師. 日本レーザー医学会指導医・レーザー専門医, 日本形成外科学会専門医, 医学博士. 日本レーザー医学会評議員, 日本レーザー治療学会理事, 日本形成外科学会評議員. 専門は形成外科学, レーザー医学, 特に各種母斑に対するレーザー治療.

大城 俊夫 (Toshio Ohshiro)

1965 年, 慶應義塾大学医学部卒業. 1966 年, 慶應義塾大学病院形成外科入局. 1981 年よりレーザー安全性標準化委員 (財団法人光産業技術振興協会). 1988 年, 国際レーザー治療学会初代会長, 英文雑誌 *LASER THERAPY* 初代編集長. 1990 年, 国際レーザー治療学会 (ILTA) 第 1 回大会会長. 1992 年より国際レーザー治療学会 (ILTA) 名誉会長. 1994 年より世界レーザー治療学会名誉会長. 1996 年より慶應義塾大学医学部客員教授. 2005 年より世界レーザー医学連合会 (WFSLMS) 事務局長. 2006 年よりアルメニア EJ 大学名誉教授. 2007 年より血液を大切にする会副代表理事, ハルピン大学名誉教授. 2009 年より国際レーザー医学会会長, 国際統合医学会顧問, 日本レーザー治療学会副理事. 2010 年より日本レーザー医学会顧問, 日本レーザーリプロダクション学会名誉理事長. 現職: 医療法人社団慶光会大城クリニック院長, 日本医用レーザー研究所所長, 英文雑誌 *LASER THERAPY* 編集長.

佐々木 克己 (Katsumi Sasaki)

1982 年，慶應義塾大学医学部卒業，同年同大学形成外科入局．1988 年より医療法人社団慶光会大城クリニック勤務．現在同クリニック副院長及び慶應義塾大学病院非常勤医師，日本レーザー医学会指導医・レーザー専門医，日本形成外科学会専門医，医学博士．

谷口 由紀 (Yuki Taniguchi)

1999 年，大阪市立大学医学部卒業，同年同大学形成外科入局．2006 年より医療法人社団慶光会大城クリニック勤務．日本レーザー医学会指導医・レーザー専門医，日本形成外科学会専門医，日本抗加齢医学会専門医．