色素レーザーを用いた血管腫の治療

岩崎 泰政, 岡野 伸二, 大黒 久和

森田 健司, 山本 昇壯

広島大学医学部皮膚科学教室

〒734-8551 広島県広島市南区霞 1-2-3

TEL 082-257-5238 FAX 082-257-5239

The Treatment of Hemangioma with Pulsed Dye Laser

Yasumasa IWASAKI, Shinji OKANO, Hisakazu DAIKOKU,

Kenji MORITA and Shoso YAMAMOTO

Department of Dermatology, Hiroshima University School of Medicine

1-2-3, Kasumi, Minami-ku, Hiroshima, Hiroshima, 734-8551 JAPAN

要 旨

血管腫の治療に用いる波長585nm, 照射時間450 μ secの色素レーザーは, 真皮内に存在する拡張血管に選択的に傷害を与え, 消失あるいは狭小化させるとともに, 瘢痕などの副作用の出現を最小限にとどめるものである。単純性血管腫へのレーザー照射により, 血管の選択的傷害と, 血管が存在した部位が線維組織に置換される過程を組織学的に確認したところ, 1400 μ mの深さまではレーザー光が到達し熱エネルギーが発生するが, 照射後真皮深層の血管は再開通し, 実際には600 μ mの深さまでしか拡張血管を消失させることができなかった。臨床的には, 単純性血管腫では多くの症例で初回治療に反応したが, 3ないし4回照射以降は治療効果をほとんど認めなくなった。母状血管腫に関しては, 局面型では有効率が高く早期からの治療開始が有効と考えられたのに対して, 腫瘤型では紅斑の消退は認められたが, 最終的に腫瘤の完全な扁平化が起こらない症例が多かった。

キーワード: 色素レーザー, 単純性血管腫, 母状血管腫

Abstract

The dye laser with a wavelength of 585nm pulsed at 450 μ sec selectively reacts with red blood cells, resulting in impairment of ectatic blood vessels in dermis. It, thus, diminishes numbers and luminal diameters of abnormal blood vessels in hemangioma with minimum side effects, such as scarformation. In theory, the light of dye

laser penetrates into 1,400 μ m depth of the human skin. However, histological examination in clinical trials have revealed that blood vessels in deep dermis reopened and circulate blood after treatments, while those at less than 600 μ m depth from the skin surface were completely destroyed. Clinically, substantial decrease of lesions has been achieved by the first treatments with this laser in most cases of port-wine stains, possibly followed by some additional improvements in the next 3 to 4 treatments, with only little efficacy thereafter. For strawberry mark, complete disappearance or satisfactory improvement of the thin flat lesions has been achieved, but the tumor type lesions remained as atrophic and redundant skin lesions or even unaffected, indicating importance of the treatments in an early stage this tumor.

Key words : dye laser, port-wine stain, strawberry mark

はじめに

血管腫, とりわけその大半を占める単純性血管腫は先天性の血管性皮膚病変であり, 自然消退することもない. さらに患者の精神的発育に多大な影響を及ぼすだけでなく, 思春期以降には色調が濃くなったり隆起することもある¹⁾. したがって比較的早期より治療を行うことが望ましいが, 多くの症例は治療に抵抗していた. 特に少し前まではアルゴンレーザーによる治療が行われていたが, 治療効果が期待したほど向上しなかっただけでなく, 瘢痕を残しやすいという欠点も問題となっていた²⁾. しかしその後, 血管を選択的に傷害することにより治療効果を発現する色素レーザーが開発され, ここ10年の間に多数の患者に治療が施され, 臨床効果や副作用などが報告され, おおむね治療の概要が明らかになった. 本稿では血管腫に対する色素レーザーの治療効果の発現機序を解説するとともに, 臨床効果や治療の限界, 問題点などを検討し, さらに最近の本治療に対する新知見についても述べる.

レーザー装置

表在性の血管性皮膚病変の治療に用いる色素レーザー装置の発振波長や発振形式, 照射時間, エネルギー密度は, 真皮内の拡張血管が標的となるように設定されている. 今回われわれが使用し

た装置はCandela製SPTL-1aおよびその改良型であるSPTL-1bである.

a. 発振波長

酸化ヘモグロビンの分光吸収曲線の3つのピーク (415nm, 542nm, 577nm) の中で, 最も波長が長く組織深達度が高い577nmに極めて近く, さらにそれより深達性を考慮し波長を若干長くした585nmに設定されている³⁾. この波長は血管周囲に存在する膠原線維に対する吸収率が低いいため, 血管のみへの選択的な傷害が可能である.

b. 発振形式および照射時間

発振形式は照射時間を短くし, ピーク出力が高くできるパルス式である.

照射時間は, 標的となる単純性血管腫を構成する拡張血管の直径を10~50 μ mと想定し, その大きさの円筒状物の熱緩和時間 (thermal relaxation time)⁴⁾である48~1200 μ secの範囲にある450 μ secに設定している. これにより血管壁, あるいはそのごく近傍に熱の拡散がとどまり, 周囲の正常線維組織を傷害することなく選択的に拡張血管のみが傷害できる.

c. エネルギー密度

3.0~10.0 J/cm²の範囲で調節が可能であるが, 短い照射時間内に標的とする血管を十分破壊するだけのエネルギーを発生させる必要があ

図1 色素レーザー照射時の皮膚における変化

照射時には基底層のメラニンや真皮内の血管を流れる赤血球の中心に熱エネルギーが発生する。熱は照射時間が終わるまで血管壁や周囲の線維組織に拡散し傷害範囲が拡大するが、照射後は冷却され熱平衡状態となる。
(血管腫に対するレーザー治療, 1-25, 1996)⁶⁾

る。しかし過剰に上昇させると瘢痕形成や過度の色素沈着が生じる。SPTL-1aでは 7.0 J/cm^2 に、SPTL-1bでは 5.5 J/cm^2 に設定した。

治療効果発現の理論

色素レーザー照射を用いて血管腫を治療する際には、selective photothermolysis⁵⁾の理論に基づき、瘢痕などの副作用が生じないようにし、かつその治療効果を高めることが必要である。すなわち、そのためには真皮内の拡張血管のみを熱エネルギーにより傷害し消失させるとともに、周囲の正常な線維組織には傷害を与えないようにすることが重要である。

さて、皮膚に照射されたレーザー光はまず表皮の各層で吸収、拡散、反射を起こすため、かなりは基底層まででその光は減弱する。波長585nmはメラニンへの吸収率も高いため、色素細胞が存在しメラニンを多く含有している基底層近くでは、レーザー光が吸収され熱エネルギーが発生する。そのため色素沈着の強い症例では表皮・真皮境界

部で表皮剥離が起こり水疱が生じることがある。

一方、真皮内に到達したレーザー光は、その波長から酸化ヘモグロビンには吸収されやすいが、線維組織には吸収されにくい。そのため多くは真皮内の拡張血管を流れる赤血球の中心に吸収され、光エネルギーが高い熱エネルギーに変換される。その熱エネルギーは流れている赤血球を熱変性させると同時に、照射時間内は経過とともに血管壁や周囲の正常な線維組織に熱が伝播・拡散し組織傷害を起こす。しかし照射が終わると冷却され、周囲の組織と熱力学的に温度平衡の状態に達してしまう(図1)⁶⁾。この場合の照射時間は、選択的に血管壁のみを傷害できるように、拡張血管の血管径を考慮して設定されており、周囲の正常組織には傷害が起こりにくいようになっている。

1. 効果発現の組織学的機序の解析

理論的には色素レーザーをヒトの血管腫病変に照射すれば、前項で述べたごとく真皮内の拡張血管を選択的に傷害することが可能とされて

いる。しかし実際の病変に照射することにより、その後癒痕化のない治癒過程をたどりながら、どのような機序で病変の紅斑が消退、あるいは消失するかを確認することが必要である。そこでわれわれはヒト皮膚の血管腫病変に色素レーザーを照射し、その組織の経時的变化を観察した。

1) 対象と方法

真皮のほぼ全層に拡張血管が存在する全層中血管型の単純性血管腫の病変に対して照射を行い、照射前、照射直後、照射翌日、照射後1週、照射後2週に照射部位の組織を採取し、HE染色にて組織像を観察した。それぞれの組織は、真皮全層が観察できるように弱拡大と、真皮表層の拡張血管が詳細に観察できるように強拡大で組織の変化を観察した。

2) 結果

照射直後には基底層が破壊され、一部では表皮下水疱も生じた。真皮全層の拡張血管内の赤血球は凝集塊となり、これに接する血管壁も引きちぎられるように破壊されたが、真皮深層では血管壁の傷害は軽度であった。また周囲の線維組織の傷害はほとんど認められなかった (図2, 図3)。

照射翌日には、真皮深層の拡張血管は再開通し、表層から中層までは依然凝集塊が残存し、血管壁は破壊されたままである。その周囲には赤血球の漏出と細胞融解、さらに軽度のリンパ球の浸潤が認められた (図4)。

照射後1週目には、真皮表層では照射で傷害された血管周囲に、線維芽細胞と線維組織の増生が生じ、照射前に存在していた拡張し増生した血管はほぼ消失、あるいは減少した (図5)。照射後2週目には、血管周囲の線維組織の増生はさらに顕著となるが、癒痕形成は起こっていない (図6)。

3) 考察

レーザー光を血管腫に照射すれば、まず基底層付近に多く存在するメラニンに吸収され

熱エネルギーが発生し、基底層が破壊され表皮下水疱が生じる。なお色素沈着の強い症例はその程度も強いと思われる。また血管腫病変の主座である真皮全層の拡張血管内の赤血球にもレーザー光が吸収され、熱エネルギーが発生し、それに接する血管が選択的に傷害されていることが確認されたが、その深さは1400 μ mまでであった。また真皮表層の拡張血管ではその壁が完全に傷害されるだけの熱エネルギーが生じているのに対して、深層ではその傷害は軽度であり、照射翌日には深層の拡張血管は再開通が起こり、十分な熱エネルギーが発生していないことが推測された。

また傷害され完全に破壊された血管の周囲には、赤血球の漏出に伴いリンパ球を中心とした軽度の細胞の浸潤が起こり、血管周囲に創傷治癒に類似した変化が起こる。すなわち傷害された血管周囲に線維芽細胞と線維組織の増生も起こり、照射前に存在していた拡張血管のspaceは線維組織に置換され、拡張血管は消失あるいは狭小化されと考えられた。

2. 組織学的な治療の限界の検討

色素レーザー照射を行っても治療に抵抗する症例があるが、効果の発現しない理由として拡張血管の存在する深さや、血管の大きさ、血管壁の厚さなどが考えられる。前項で検討したように真皮深層では照射後再開通することが確認され、深さは重要な要素と考えられる。しかし実際にどの位の深さが治療の限界であるのかを、照射前にある程度把握しておくことは治療する側によっても大変重要である。そこで次に、治療効果がどの位の深さまで及ぶかを解析し、組織学的な治療の限界を検討した。

1) 対象と方法

単純性血管腫に対して照射を行い、未照射部位を「照射前」、照射後4ヵ月の照射部位を「照射後」として組織を採取しHE染色を行った。それぞれの皮膚の水平方向5mmの皮

図2 照射前の単純性血管腫の組織像
a. 真皮全層 (×45)
真皮全層に拡張血管が存在する。
b. 真皮表層の拡張血管 (×200)
内皮細胞は正常で扁平である。

(日皮会誌, 104, 767-781, 1994)⁷⁾

図3 照射直後の単純性血管腫の組織像
血管内には赤血球の凝集塊があり, それに接した内皮細胞も傷害されている。最も深い傷害血管は皮膚表面から1400 μ mの深さである。

図4 照射翌日の単純性血管腫の組織像
真皮深層の血管は再開通しているが, 真皮表層の血管では赤血球の漏出と細胞融解が生じている。

図5 照射1週後の単純性血管腫の組織像

真皮表層には拡張血管の消失あるいは狭小化が起こり、周囲には線維組織の増生とリンパ球を主体とした細胞浸潤を認める。

図6 照射2週後の単純性血管腫の組織像

真皮表層の血管周囲には線維組織の増生がさらに顕著となり、再生した血管を圧排し狭小化している。

図7 照射前後の300 μ m毎の深さにおける血管数の変化

血管数は深さ600 μ mまでは有意に減少した ($P < 0.05$). Mean $\pm$ SD

(日皮会誌104, 767-781, 1994)⁷⁾

図8 照射前後の300 μm毎の深さにおける血管径の変化

血管径は深さ600 μmまでは有意に減少した (P < 0.01). Mean ± SED

(日皮会誌, 104, 767-781, 1994)⁷⁾

膚について, その真皮内に存在する拡張血管を深さ300 μm毎に, 血管数と血管径を照射前後で比較検討した。

2) 結果

血管数は深さ600 μmまでは有意に減少した (p < 0.05). しかしそれより深い部位では有意差を認めなかった (図7)⁷⁾. 一方, 血管径も深さ600 μmまでは有意に減少したが (p < 0.01), それより深い部位では有意差を認めなかった (図8)⁷⁾.

3) 考察

照射した波長585nmのレーザー光の深達性には限界があり, 皮膚の深部に到達する深さは一般に1500 μm程度で, 透過率50%となればせいぜい600 μmの深さである⁸⁾. 前項のわれわれの解析した照射直後の組織の変化からも, 皮膚表面より1400 μm程度の深さまでは血管内にレーザー光が到達し, 熱エネルギーが発生し赤血球を凝集させていた. しかし深層の拡張血管を傷害し消失に至らしめるまでの熱エネルギーは発生せず, 照射翌日には深層の拡張血管は再開通が起きてしまっていた. 照射4ヵ月後では深さ600 μmまでに存在する血管は血管数および血管径とも有

意に減少しており, 治療効果が発現していたと考えられる. したがって波長585nmの色素レーザー光の実践的な有効深達度は深さ600 μmであることが判明した.

3. 臨床的な治療の限界の検討

単純性血管腫に対して単照射を行った場合, 完全に紅斑が消失する症例は少なく, 大半はある程度の紅斑の消退をみるだけである. さらに数ヵ月毎に追加照射を行うことで徐々に紅斑は消退していくが, それでも完全に紅斑が消失しない症例の方が多い. また色調や部位, 年齢によっても臨床成績に差が生じる⁹⁾. 治療する側からすれば, おおよその有効率や臨床的な治療の限界を治療前に把握し, 結果を予測することは非常に重要である. 一方, 単純性血管腫とともに問題となるのが, 出現後ある時期まで増殖するが, その後消退する母状血管腫の治療の適応である. さらに消退後も萎縮性瘢痕や腫瘤の残存も問題となることが多い. そこで単純性血管腫と母状血管腫の臨床効果を確認し, 治療の限界を検討した.

1) 対象と方法

単純性血管腫に対して追加照射術を行い,

図9 単純性血管腫に対する複数回照射

a. 照射前 b. 1回照射 c. 2回照射後の臨床像

図10 単純性血管腫に対する複数回照射の臨床効果

同一部位に照射を繰り返すと有効率は向上するが、3回あるいは4回照射にて有効率の向上が鈍る、ないしは停滞する。ただし「優」の症例は累積した。

(第18回日本レーザー医学会大会論文集, 97-100, 1997)¹⁰⁾

紅斑の消退の程度によって優・良・可・不可の4段階で臨床効果を判定した。莓状血管腫に対しては局面型と腫瘤型に分け、さらに隆起性病変の消退・扁平化の程度も含めて効果の判定を行った。

2) 結果

a. 単純性血管腫

単照射で完全に紅斑が消失する優は9.5%にとどまったが、同一部位を複数回照射

することにより有効率は向上した。4回照射後の「優」および「良」を合わせた有効率は71.7% (296例/413例) となったが、有効率の向上はその時点でほぼ止まった (図9, 図10)¹⁰⁾。

b. 莓状血管腫

局面型の大半の症例は追加照射を重ねるごとに紅斑の消退および扁平化が認められ、完全に消失した症例は6回照射で71.9% (23例/32例) にもなった。一方腫瘤型は、追加照射により紅斑の消退は起こるが扁平化はあまり認められなかった (図11)¹⁰⁾。

3) 考察

血管腫の中で最も多い単純性血管腫に対する色素レーザーの治療効果は、部位や年齢、病変の組織型などにより異なる。しかし多くの症例は追加照射を行うことによって徐々に紅斑は消退するが、同一部位を3回ないし4回行えば治療効果が発現しにくくなり、治療に限界があることを認識しておく必要がある。したがって治療前の患者へのインフォームドコンセントにも注意が必要となる。

一方莓状血管腫では、治療の適応が問題と

図11 莓状血管腫に対する複数回照射の臨床効果

局面型と腫瘤型で紅斑の消退と腫瘤の扁平化の傾向を検討。局面型は紅斑の消退および扁平化ともに良好であるが、腫瘤型では紅斑の消退はあるが腫瘤の扁平化傾向がないものが多い。ただし「良」の症例は累積した。

(第18回レーザー医学会大会論文集, 97-100, 1997)¹⁰⁾

なるが、以前はwait and see policyが一般的であった。しかし色素レーザーの開発後は隆起が起こる前、あるいはごく初期から治療を開始すれば、隆起性変化を抑制でき、消退した後も瘢痕化をある程度抑制できると考えられるようになってきた。ところが今回の検討では、局面型の大半の症例はほぼ完全に病変は消失し有効と思われたが、腫瘤型では局面型に比べ扁平化と瘢痕の抑制には限界があることがわかった。腫瘤や萎縮性瘢痕が残る最終的には手術療法が必要になる症例が多いのも事実である。したがって莓状血管腫の腫瘤型ではレーザー治療の中止の時期の判断も重要となるであろう。

最近の知見

レーザー照射による効果判定、すなわち紅斑の消退の程度の判定は治療する側の主観にたよるところが大きい。実際には紅斑の消退の程度によ

て3段階や4段階に判定されるが、しばしば患者の判定との間に評価の解離がある。そこで紅斑の程度を定量的に判定できる色彩計を用いる方法¹¹⁾が報告された。今後も症例の集積が必要であるが、今まで効果判定で最も問題とされていた客観性と定量化が可能となり注目されている。

一方照射方法に関しては、最近権ら¹²⁾は、治療に抵抗性を示す症例に対して、皮膚表面を吸引させ真皮内血管に赤血球を凝集させ、血流を停滞させる陰圧下レーザー照射法を行い、良好な成績を上げたと報告している。すなわち治療に抵抗性を示す症例の中には、血管腫が深在性であるのみならず、血管腫を構成する血管の直径が非常に小さい場合もあると考え、このような症例ではレーザー照射を行っても血管内に血管を十分傷害するほどのエネルギーが発生しないと考えている。したがって、この方法を用いれば、血管内により多くの血液を凝集させることで、十分な熱エネルギーを発生させることが可能であり、治療効果が

向上するとしている。一方血流量が豊富な血管も治療に抵抗性を示すが、これも血流を停滞させてレーザー照射を行うことで熱拡散の減少をもたらし、血管により大きな発熱を起こすことが考えられる。

おわりに

今日では、血管腫を構成する拡張血管に選択的に傷害を与え、治療効果を発現する色素レーザー装置が表在性血管性皮膚病変の治療の第一選択となっている。1996年にはわが国でも保険適応となり、もはや特別な治療法とはいえない。しかし治療に限界があるのも事実であり、今後はこれらの解析結果より、さらに装置を改良し照射方法も工夫して治療効果を向上させる必要がある。ただし難治の深在性の血管腫では、既存の装置だけでは理論的に治療に限界があることが明瞭となっており、YAGレーザーなどの他のレーザー装置との併用も検討する必要があると考えた。

参考文献

- 1) Atherton DJ : Textbook of Dermatology, 5th Ed, 483-491, Blackwell Scientific Publications, 1992.
- 2) Cosman B : Experience in the argon laser therapy of port wine stains, Plast Reconst Surg, 65 : 119-129, 1980.
- 3) Tan OT, Morrison P, Kurban AK : 585nm for the treatment of port-wine stains, Plast Reconstr Surg, 86 : 1112-1117, 1990.
- 4) Parrish JA, Anderson RR, Harrist T, et al : Selective thermal effects with pulsed irradiation from lasers-from organ to organelle, J Invest Dermatol, 80 : 75s - 80s, 1983.
- 5) Anderson RR, Parrish JA : Selective Photothermolysis-precise microsurgery by selective absorption of pulsed radiation, Science, 220 : 524-527, 1983.
- 6) 岩崎泰政 : 血管腫に対するレーザー治療, 1-25, 日本皮膚科学会研修委員会, 1996.
- 7) 岩崎泰政 : 単純性血管腫に対する色素レーザー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 : 767-781, 1994.
- 8) Anderson RR : Cutaneous Laser Surgery, 1-8, Mosby, 1994.
- 9) 岩崎泰政 : パルス色素レーザーによる単純性血管腫の治療, 日皮会誌, 104 : 1600-1603, 1994.
- 10) 岩崎泰政 : 血管腫に対する色素レーザー治療の限界と問題点, 第18回日本レーザー医学会大会論文集, 97-100, 1997.
- 11) 宮本 洋ほか : 単純性血管腫のレーザー治療の効果予測と治療経過の定量-色彩計を用いて, 日形会誌, 18 : 309-315, 1998.
- 12) 権 成基, 野崎幹弘 : あざのレーザー治療, 160-169, 克誠堂出版, 1997.