



皮膚冷凍治療的原理與應用

楊秉鈞¹ 林益卿²



前言

皮膚冷凍治療的歷史距今已兩百多年，在皮膚的病灶上應用廣泛，其原理乃針對局部表面組織進行冷凍低溫破壞，後續產生血管缺血和發炎反應。對於良性皮膚病如病毒疣(viral warts)、青春痘、曬斑(solar lentigo)、脂漏性角化症(seborrheic keratosis)、皮膚纖維瘤(dermatofibroma)、傳染性軟疣(molluscum contagiosum)等，皮膚癌前期如光化性角化症(actinic keratosis)、波文氏疾病(Bowen disease)等，或是皮膚癌如基底細胞癌或鱗狀細胞癌等皮膚疾病皆有療效^[1]。然而操作者的經驗和不同的皮膚病灶，產生的效果皆有差異。由於冷凍治療的便利性，使得該技術在皮膚科門診或基層醫療中是常用的治療方式。因此，本文將探討皮膚冷凍治療，說明冷凍治療的演進、操作技巧與方式、及各種皮膚病灶的治療應用，以利家庭醫師對皮膚冷凍治療有更深的認識。

1 彰化基督教醫院 家庭醫學科住院醫師

2 彰化基督教醫院 家庭醫學科主任

關鍵詞：cryotherapy, warts

通訊作者：林益卿

歷史

冷凍治療(Cryosurgery)首次用在皮膚病上，最早始於德國皮膚科醫師Gerhardt於1885年發表論文針對4位皮膚結核感染患者的治療，Gerhardt建立冰刀系統，將病灶治療兩次，每次3小時，在經過2至4週的治療後，病人皮膚病灶明顯改善^[2]。爾後於1899年美國紐約皮膚科醫師White，首次利用類液化的空氣治療尋常疣、痣和皮膚癌前期。另一位皮膚科醫師Whitehouse，利用噴灑法的液態空氣治療皮膚癌^[2]。二十世紀之後，液態氣體和氧氣開始用於治療血管瘤等皮膚病灶，但液態氧氣有易燃的缺點，使得應用上有所限制。學者Allington於1950年代起開始液態氮的冷凍治療，使用棉籤法(dipstick)接觸液態氮，利用其沸點低至攝氏-195.6度的特性，治療良性皮膚疾病，但對於惡性皮膚病效果不佳^[1]。目前冷凍治療包括CO₂、N₂O和液態氮等治療，其中液態氮治療對於門診病人治療安全有效且費用低、不需麻醉且具美觀效果，因此成為目前廣為使用的冷凍治療方式。



作用機轉

液態氮冷凍治療的作用機轉依序主要是透過對細胞直接傷害、血管內血液滯留、以及發炎反應的產生，對治療的皮膚病灶進行破壞。

1. 直接傷害：當皮膚受到冷凍，細胞因結晶形成而受到傷害。快速細胞冷凍導致細胞內冰晶形成，瞬間改變內部電解質和酸鹼值，若結晶速度太慢反而對細胞傷害較小，故組織和細胞死亡最常見於細胞受到快速冷凍。當解凍過程進行時，冰晶融化產生過飽和溶液，隨後造成再結晶析出，此時破壞細胞膜。當進一步融化時，因細胞外環境為低張狀態，水分進入細胞內使其破裂。破壞良性和惡性皮膚病灶分別需要在攝氏-20至-30度和-40至-50度(甚至-60度)環境。組織中當細胞內冰晶形成，產生不可逆的傷害，其程度受到冷卻的速度和達到最低溫度的程度所影響。
2. 血管內血液滯留：在冷凍之後發生，失去血流循環和缺氧是主要的機轉，進而產生血管缺血。
3. 發炎反應：當溫度超過攝氏0度，會發生短暫過熱反應。隨即水腫和發炎發生。發炎反應在治療一天內發生，其後的傷害主要透過免疫調控產生。

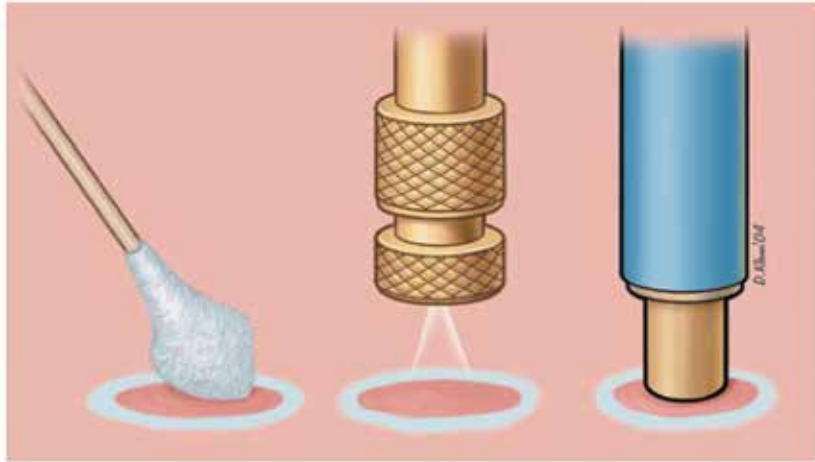
操作技巧與方式

操作技巧依冷凍-解凍循環次數和治療次數而有所不同。在單次治療中，可以進行多次冷凍-解凍循環或單次冷凍-解凍循環，前者比後者產生更多組織傷害。治療次數則根據不同的皮膚病灶而不同，通常單次治療次數對良性皮膚病灶則有不錯的效果，而感染性病灶、皮膚癌前期或癌症病灶需要較多的治療次數。若單次且連續的冷凍治療在同一個病灶，超過30秒會導致皮膚膠原蛋白的破壞和後續的結痂產生，適用在蟹足腫或肥厚性疤痕的治療上；多次冷凍-解凍循環治療，若解凍時間超過90秒，由於緩慢的解凍可增加周圍組織中電解質的毒性濃度，因此可應用在惡性的皮膚病灶。相對來說，良性表淺病灶的治療相對容易，因輕微的冷凍，對冷凍較敏感表皮層的細胞被破壞，進而從真皮層脫落。而冷凍範圍根據病灶的厚度和病灶為良性或惡性而定，對於良性病灶，冷凍範圍需擴及病灶外1-2mm，皮膚癌前期需擴及病灶外2-3mm，而惡性病灶則需到病灶外5mm^[3]。表一為皮膚冷凍治療臨床上的技巧及適應症。

液態氮冷凍治療分為棉籤法(dipstick)、噴灑法(cryospray)和冷凍探針(cryoprobe)(圖一)。破壞良性和惡性皮膚病灶分別需要在攝氏-20至-30度和-40至-50度環境下，前者因輕微的冷凍可造成表皮和真皮間的脫離，而後者則要利用噴灑法，才可達到攝氏-60度的狀態，將冰球達到深部穿透力，且可達最大深度至1公分。換言之，噴灑法破壞性較大，而棉籤



圖一 冷凍治療方式：由左而右依序為棉籤法(dipstick)、噴灑法(cryospray)和冷凍探針(cryoprobe)。



法破壞性較小，因此後者無法治療惡性皮膚病。

1. 棉籤法

棉籤法可根據設計不同的棉頭形狀，來達到治療的範圍，棉籤法不應用於惡性皮膚病灶，因到達的深度不夠(證據等級C)^[4]。棉籤法的治療需要操作者的經驗，由於對皮膚破壞性較小，對於較表淺的皮膚病灶較為適合。

2. 噴灑法

以噴灑法而言，對治療表淺病灶，使用單次持續性噴灑，由於氣體在表面反射的原理，導致冷凍深度的受限；對惡性皮膚病灶使用間歇性液態氮噴灑，可達最大深度至1公分，若觀察冰晶的橫切面，可發現成球形。噴灑法使用方式可分為開放性點狀冷凍和侷限噴灑法。

(1)開放性點狀冷凍

此方法為最常用的噴灑法，好處是可破壞病灶但造成最小的周邊組織受傷率。冷凍的時間根據皮膚的厚度、血管分布、組織類型和病灶型態而不同。不論良性或惡性病灶皆適用，在距離病灶垂直方向，以距離1-2公分處噴灑，噴灑法的器材有冷凍罐和噴嘴，其大小分為A到F，F為最小，B和C為最常用的大小，用來治療大多數良性和惡性的病灶。開放性點狀冷凍在操作上可再分直接噴灑(direct spray)、畫筆法(paintbrush)和螺旋式法(rotary spray)。

(2)侷限噴灑法

當治療處周圍的皮膚是敏感性肌膚，在噴槍下周圍放一個錐狀防護，距離皮膚1-1.5公分處噴灑。例如 N_2O 有商品化產品，將噴槍配合耳鏡或者利用小型噴槍罐，最低溫度可達攝氏-127度。



表一 冷凍治療適應症和技巧

適應症	冷凍時間(秒)	冷凍-解凍循環次數	冷凍病灶外邊緣(mm)	治療次數
良性皮膚病灶				
青春痘	5-15	1	1	1次
血管瘤	10	1	<1	1次
雞眼	10-15	1	2	1次
皮膚纖維瘤	20-60	1-2	2-3	1個月2次
肥厚性疤痕	20	1	2	1次
凹陷性指甲	30	1	2	1個月2次
蟹足腫	30	1-3	2	半個月1次，共3次
黏液樣囊腫	20	1	<1	1次
傳染性軟疣	5-10	1	<1	1個月1次，共2次
口腔黏液囊腫	10	1	<1	1次
化膿性肉芽腫	15	1	<1	1次
脂漏性增生	10-15	1	<1	不一定
脂漏性角化症	10-15	1-2	<1	1次
皮膚贅疣	5	1	1	1次
曬斑	5	1	<1	1次
病毒疣	10-60	1-2	2-3	1個月1次，共3次
前惡性皮膚病灶				
光化性角化症	5-20	2-3	<1-2	通常1次
波文氏疾病	15-30	1-2	3	1個月1次，共3次
角化棘皮瘤	30	2-3	5	通常1次
惡性小痣	60	2	5	通常1次
惡性皮膚病灶				
基底細胞癌	60-90	2-3	5	通常1次
卡波西氏肉瘤	20-40	1-2	3	1個月1次，共3次
鱗狀細胞癌	60-90	2-3	5	通常1次

資料來源：參考資料1



3. 冷凍探針法

此法在國內較不常見，利用預冷的金屬物探針，大小從1-6mm不等，針對圓形、扁平或是血管性的皮膚病灶進行治療，另外也會治療在臉部較小的部位，治療時會在皮膚塗上凝膠當作介面。

臨床應用

針對不同皮膚病灶和病人肌膚的特性，臨床上許多考量的因素必須納入，例如病人本身傷口癒合不佳、本身使用抗凝血劑、置放心臟節律器、或者許多散在性病灶，由於開刀或侵入性風險較高，故適合使用非侵入性的冷凍治療。另外冷凍治療的好處是低成本、操作容易、治療效果佳、治療後有良好的美觀結果且不易留疤、低感染率、適用於孕婦、以及免受麻醉之苦。操作者在使用冷凍治療時應考慮禁忌症，若病人本身有冷蕁麻疹體質、多發性骨髓瘤、化膿性壞疽、雷諾氏疾病，免疫抑制病患，都是治療上的相對禁忌症，使用上仍須考量臨床上的反應和需求性；另外在嬰孩(小於7歲)、老年人、神經感覺喪失、病灶下靠近骨骼、黝黑患者、長期使用抗凝血劑、水泡病患，雖然不是使用禁忌症，但治療時也需要特別小心(表二)。

冷凍治療在良性皮膚疾病常見之應用

1. 病毒性感染

對於生殖器疣或尋常疣，痊癒的機會高達60-86%。冷凍治療常配合去角質療法和封閉性治療，在治療數個療程後，過度角化的疣常常透過削皮(shaving)的動作，可見明顯的小血管出血點，之後進行滲透性的水楊酸治療以及冷凍治療，達到療效。然而人類乳突病毒會存活在液態氮中，並不建議使用棉籤法治療，臨床上建議用開放性點狀噴灑法，在疣上噴上超過疣外2 mm的白暈範圍，直到白暈消失後，再進行第二個循環。病毒疣的冷凍治療建議1個月1次，共3次，每次1到2個冷凍-解凍循環，每次冷凍依範圍大小可至10-60秒，為期不要超過三個月，或是四次以上。在一個隨機控制試驗研究中，治療次數間隔低於2週會增加疼痛副作用，對於治療疣的清除並無改善^[5]。

2012年11月於美國家庭醫學學會期刊的冷凍治療建議，根據Bruggink和Cockayne等學者的研究，冷凍治療比局部水楊酸塗抹更適合治療尋常病毒疣(verruca vulgaris)，尤其在手部疣的效果較好，但足底疣(plantar warts, verruca plantaris)治療效果差異不大(證據等級B)^[6-7]。根據一份2012年Cochrane大型薈萃分析(meta-analysis)^[8]，包含8,815位病患的研究顯示，使用局部水楊酸對於病毒疣治療效果比安慰組佳，尤其在手足疣；有趣的是，冷凍治療和安慰組比較並無明顯差異(RR 1.45, 95% CI 0.65 to 3.23)，然而若各別薈萃分析，發現冷凍治療在手部疣有較佳的趨勢(RR 2.63, 95% CI 0.43



表二 冷凍治療禁忌症和使用注意情況

治療相對禁忌症	治療中需注意情況
冷蕁麻疹體質	長期使用抗凝血劑
布魯頓式低免疫球蛋白	水泡病病患
多發性骨髓瘤	皮膚
化膿性壞疽	嬰孩(小於7歲)
雷諾氏疾病	老年人
血管供應不良	神經感覺喪失
免疫抑制病人	黧黑患者或曬傷患者
	病灶下靠近骨骼

資料來源：參考資料1

to 15.94)，甚至治療兩次即可看出趨勢上差異，但統計上並無明顯差異。比較冷凍治療和局部水楊酸的效果，兩者亦無統計上的差異(RR 1.23, 95% CI 0.88 to 1.71)。以上研究顯示需要可能更多的研究樣本來薈萃分析。而治癒的機率並不因冷凍治療循環間隔(2週、3週或4週)時間縮短而提升，但單次較積極(10-30秒)的治療效果較好(RR 1.90, 95% CI 1.15 to 3.15)。合併局部水楊酸和冷凍治療的效果比單獨冷凍治療效果較佳(RR 1.24, 95% CI 1.07 to 1.43)。

2. 傳染性軟疣(molluscum contagiosum)

冷凍治療是標準治療，特別在較大及較少的病灶中，治療一次即有效果，若不接受治療，在6至24個月內大部分的病灶也會自動緩解。

3. 脂漏性角化症(seborrheic keratosis)

脂漏性角化症為最常見的良性腫

瘤，冷凍治療對於多發性病灶特別有效，較平和較薄的病灶通常只需要約10秒冷凍時間，然而較大和較厚的病灶需要到15秒，偶爾需要兩個循環。

4. 皮膚纖維瘤 (dermatofibroma)

由於外科開刀切除深部且無症狀的皮膚纖維瘤會造成皮膚微創傷(microtrauma)，因而產生纖維化增生，進而導致肥厚性疤痕的形成，然而使用噴灑法或冷凍探針的冷凍治療可改善皮膚纖維瘤的美觀。Lanigan等學者的研究發現在單次20-30秒的冷凍時間^[9]，冷凍範圍至病灶外邊緣2mm，在1到2個月的間隔給予1至3次的冷凍治療，臨床上改善的效果可見於8至9成的病患，包括肉眼可見隆起的皮膚纖維瘤平坦化及其色素淡化。而臨床經驗中，因皮膚纖維瘤易復發的特性，常需要多階段的噴灑法或冷凍探針之冷凍治療，才有明顯的治療效果^[11]。



冷凍治療在惡性皮膚疾病常見之應用

1. 前惡性皮膚病灶

(1) 光化性角化症

冷凍治療對治療光化性角化症高度有效，視為治療首選，並且是大多數病人的治療首選(證據等級C)，治癒率高達99%^[10]。

(2) 波文氏疾病和角化棘皮瘤(keratoacanthoma)

此兩種疾病為鱗狀細胞癌的前身，建議作法為先割除部分病灶，之後再行冷凍治療。

(3) 惡性小痣 (lentigo maligna)

因為轉變成黑色素瘤的高風險特性，建議治療為完全割除，若臨床上無法割除，廣泛性的冷凍治療有90%的治癒率。對帶有色素痣的冷凍治療應該避免，因為帶有非典型復發的特性，需要手術割除來排除惡性，若先冷凍治療，病理上則無法判斷黑色素瘤和經過冷凍後產生組織變化上的差異。

2. 惡性皮膚病灶

惡性皮膚病灶可經由傳統手術或雷射手術處理，但對於較小的皮膚癌病灶或是皮膚癌前期，冷凍治療是適合的方式。由於冷凍治療在惡性皮膚病治療需要較長的時間，所以須小心併發症的產生。冷凍治療的皮膚癌特性，須注意不應治療於較可能轉移或復發的區域，如鼻部、鼻側

翼、耳、下巴、顳側、口周圍。部分學者建議在冷凍之前應做削除。冷凍的溫度至攝氏-50至-60度，可治療達到5mm左右的深度。

併發症

在冷凍治療後，對病患應清楚衛教可能的併發症和副作用，包括以下四項：

1. 立即性：出血、水泡、水腫、氮氣腫、疼痛、血管性頭痛、血管迷走性昏厥。
2. 延遲性：出血、肉芽腫、感染、肌腱斷裂、潰瘍。
3. 暫時性：感覺異常、色素化、肥厚性結疤、粟粒腫、化膿性肉芽腫。
4. 永久性：禿頭、皮膚萎縮、軟骨壞死、脫色素化(hypopigmentation)。

治療一個循環次數後，產生立即性燒灼感，數十分鐘後轉變成抽痛，之後伴隨紅腫，尤其在臉部更甚。數小時後，可能產生嚴重的出血性水泡，在1至2週後脫落並結痂。完整的癒合在良性病灶需要2至4週的時間，而惡性病灶需要6週的時間。傷口敷料應盡量避免使用，然而廣泛性的傷口可能需要1天一至二次以肥皂和清水清洗。治療後的水泡原則上不需要刺破，以免傷口感染發炎，而大水泡偶爾需要刺破。廣泛性的術後疼痛和紅腫可以短期使用局部類固醇乳膏治療。脫色素化常因傷害黑色素細胞導致，而禿頭乃因治療深層部位如癌症傷害毛囊所致，若單次冷凍時



間低於30秒，可減少上述兩者併發症的產生。感覺異常在1/4的病人中可發現，常持續1至4個月。

結語

健保給付關於冷凍治療的疾病包括血管病變：化膿性肉芽腫、假性膿性肉芽腫、卡波西氏肉瘤、血管瘤、淋巴瘤；角化及癌前期病變：病毒疣、日光性角化症、皮角(cutaneous horn)、波文氏症、角化棘皮瘤、傳染性軟疣；癌：基底細胞癌、鱗狀細胞癌、惡性黑素瘤；囊腫：黏液性囊腫；瘢痕或蟹足腫；鼻頭腫疣(酒糟鼻)；結節性癢疹；汗孔角化症(porokeratosis)。皮膚冷凍治療在基層醫療、和皮膚科診所或醫院是常用的技術，簡易而非侵入性的優點使得廣泛利用在許多皮膚病灶上，然而非所有的皮膚病灶皆適於使用，治療上需注意特定族群的禁忌。

參考資料

1. Zimmerman EE, Crawford P: Cutaneous cryosurgery. *Am Fam Physician* 2012 ;86:1118-24.
2. Cooper SM, Dawber RP: The history of cryosurgery. *J R Soc Med* 2001;94:196-201.
3. Andrews MD: Cryosurgery for common skin conditions. *Am Fam Physician* 2004;69:2365-72.
4. Kuflik EG: Cryosurgery updated. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:925-44.
5. Mulhem E, Pinelis S: Treatment of nongenital cutaneous warts. *Am Fam Physician* 2011;84:288-93.
6. Bruggink SC, Gussekloo J, Berger MY et al: Cryotherapy with liquid nitrogen versus topical salicylic acid application for cutaneous warts in primary care: randomized controlled trial. *CMAJ* 2010;182:1624-30.
7. Cockayne S, Hewitt C, Hicks K et al: Cryotherapy versus salicylic acid for the treatment of plantar warts (verrucae): a randomised controlled trial. *BMJ* 2011; 342:d3271.
8. Kwok CS, Gibbs S, Bennett C, Holland R, Abbott R: Topical treatments for cutaneous warts. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;9: CD001781.
9. Lanigan SW, Robinson TW: Cryotherapy for dermatofibromas. *Clin Exp Dermatol* 1987;12:121-3.
10. Jorizzo JL, Carney PS, Ko WT, Robins P, Weinkle SH, Werschler WP: Treatment options in the management of actinic keratosis. *Cutis* 2004; 74(6 suppl):9-17.