

厚生労働科学研究費補助金
医用技術実用化総合研究事業

「下肢静脈瘤に対する血管内レーザー治療の適正出力」
に関する研究

平成 20 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 笹栗 志朗
平成 21(2009) 年 4 月

目 次

I. 総括研究報告

- 下肢静脈瘤に対する血管内レーザー治療の適正出力に関する研究 ----- 4
 笹栗 志朗

II. 分担研究報告

1. 下肢静脈瘤治療におけるレーザー治療の有効性および安全性に関する研究 ----- 8
 加賀谷 正
- 2-1. 下肢静脈瘤レーザー治療におけるファイバー先端温度変化に関する研究 ----14
 川田 通広
- 2-2. 下肢静脈瘤治療用レーザーファイバー先端の炭化状態変化に関する研究 ---- 23
 川田 通広
- 2-3. 大伏在静脈レーザー治療熱の深部静脈に対する影響に関する研究 ----- 29
 川田 通広

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 37

IV. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 38

I. 総括研究報告書

下肢静脈瘤に対する血管内レーザー治療の適正出力に関する研究

研究代表者 笹栗 志朗 高知大学教育研究部医療学系・外科学（外科2）講座 教授

先進医療に対して、下肢静脈瘤治療における局所麻酔下レーザー治療の安全性および有効性を確認されなければならない。また、下肢静脈瘤血管内レーザー治療成績の向上に必要な因子の抽出、および問題点の把握を行い、シミュレーションモデルに必要な血管内血液流体変化における必要な情報の検索を行い、レーザー波長変化を考慮に入れた下肢静脈瘤血管内レーザー治療焼灼モデルを作成、より確実な焼灼プロトコルの確立を行うことを目的とした。現段階では30例登録が終了し、そのうち12例が1年間の追跡調査が完了した。使用確認試験における登録12例に対しては合併症も無く、術後成績は良好であり下肢静脈瘤レーザー治療は安全で有効な治療方法と考えられた。また、レーザー治療成績向上に対してUDL15は治療機器焼灼性能評価の基準となりうると考えられた。

研究分担者

川田 通広 高知大学医学部附属病院 助教
加賀谷 正 新東京病院一般外科 外科部長

A. 研究目的

臨床における下肢静脈瘤治療における局所麻酔下レーザー治療の安全性および有効性を検討する。また、下肢静脈瘤血管内レーザー治療法の精度を向上させるために、必要な因子の抽出、および問題点の把握を行い、シミュレーションモデルに必要な血管内血液流体変化における必要な情報の検索を行い、レーザー波長変化を考慮に入れた下肢静脈瘤血管内レーザー治療焼灼モデルを作成、より確実な焼灼プロトコルの確立を行うことを目的とした。

B. 研究方法

2-1 使用確認試験

下肢静脈瘤治療に対する血管内レーザー治療法使用確認試験は下肢静脈瘤レーザー治療キット EVLT KITおよび医用半導体レーザー装置 UDL-15を使用し、的確条件で選出された症例30例を登録後、下肢静脈レーザー治療を行い、術後成績を検討した。

有効性および安全性の確認

臨床症状の評価、静脈閉塞率、安全性の確認および評価について示す。

1) 臨床症状の評価：VCSS(venous clinical severity score)を用いて評価する。

2) 静脈閉塞率：超音波ドップラー検査およびAPG検査をPOD1W、POD 1M、POD 3M、POD 6M、POD 1Y行い、下肢血液逆流の有無の確認を行う。

静脈閉塞率(%)：(12ヶ月目における血液逆流無症例数) / (本手技が施行された全症例) * 100

3) 安全性の評価：有害事象の発現頻度と程度は、本手技が施行された全症例を分母として観察された有害事象について、その発生頻度を求める。

2-2-1 レーザー機器評価

ファイバー先端周囲の温度変化
シリコンチューブを使用して閉鎖型循環回路を作製、血液擬似物質を循環させた後、光ファイバーを挿入し、810nmのレーザー光を5W,10W,15Wと変化させ光ファイバー先端周囲の温度変化における周辺への影響を評価、検討する。

2-2-2 レーザー機器評価

下肢静脈瘤治療用レーザーファイバー先端の炭化状態変化

光ファイバーにはコア径400umのEVLT治療用グラスファイバーを用い、血液中でレーザー焼灼を開始、10秒、20秒、30秒、40秒、50秒焼灼毎にファイバー先端とともにCCを切離、顕微鏡下にCC面積計測(最大縦径A×最大横径B)を行った。

レーザー出力による熱量およびCC変化量についての相関の有無を検討した。

2-2-3 レーザー機器評価

大伏在静脈レーザー治療熱の深部静脈に対する熱の影響

本実験で用いた擬似血管は、血液を内径 10mm のシリコンチューブに充填させ、5 ml/s の流体とした。

焼灼用レーザー装置はオリンパス社製 UDL15 (波長 810nm) を使用し、出力を 5W、15W と変化させ、赤外線サーモグラフィにて 1 秒毎の連続撮影を行い、温度計測を行った。

C. 研究結果

2-1 使用確認試験

下肢静脈レーザー治療法使用確認試験において 30 例全例登録が完了した。また、全例 TLA 麻酔、先進医療で申請、使用許可を受けたレーザー治療機器を使用して治療を行った。治療手順は計画に示すとおりに行った。

2008 年 1 月 1 日より登録開始した 30 症例について 2009 年 2 月現在までに重篤な合併症は 0 / 30 例 (0%) であった。また、術後早期の非閉塞 0 / 30 例 (0%) および再通 0 / 30 例 (0%) であった。

2-2-1 レーザー機器評価

ファイバー先端周囲の温度変化

レーザー光吸収体であるミルク中で発せられたレーザー光周辺の温度変化は、ファイバー先端が carbonization 化していない状態では、温度上昇が 2℃ 以内であった。ファイバー先端が carbonization 後では、温度上昇は 20℃ 以上となった。

よって治療対象血管壁に適した熱を伝え焼灼するためのレーザー出力方法は、ファイバー先端が炭化状態となっていることが望ましいと考えられた。

2-2-2 レーザー機器評価

下肢静脈瘤治療用レーザーファイバー先端の炭化状態変化

ファイバー先端の carbon cap 長は 5w で $2.66 \pm 0.31\text{mm}$ (Fig.1), 10w で $3.53 \pm 0.68\text{mm}$ (Fig.2), 4.86 $\pm 0.69\text{mm}$ (Fig.3) と出力に応じて大きくなる傾向を認めた。

2-2-3 レーザー機器評価

大伏在静脈レーザー治療熱の深部静脈に対する熱の影響

擬似血管回路を作成して流体中におけるファイバー先端の温度変化および血管内腔壁に対する温度変化の検討を行った結果、血管内腔側温度は、蛋白凝固となる 70 度を超えることはなく、大伏在静脈レーザー治療熱の深部静脈に対する影響は少ない。

D. 考察

今回、平成 19 年度より開始した下肢静脈瘤レーザー治療の確認試験が全例登録され、1 年間の追跡調査が 40% 終了した。2002 年より高知大学では治療を開始しており、高度先進医療において十分安全性は確保されていた。今回、先進医療に移行するにあたり再度、治療成績のみならず安全性および有効性の確認をすることになった。

当時から比べると、2009 年現在ではさまざまな治療機器が登場してきている。その中でも、レーザー治療機器は種々の波長のものが台頭しており、現在では 1400nm 程度までの波長の機器が導入されている。機器性能の向上を図られたものであることが全体的に謳われることが多い。しかしながらそれら新しく登場するレーザー治療機器では今回行われた生体に対する使用確認試験のみならず、①ファイバー先端の温度評価、②深部静脈に対する熱影響、③ファイバー先端の Carbon Cap など是一切計測されたことは無い。

客観的指標および機器性能評価として前述の測定項目が行われたうえで生体応用が望ましいと考えられる。

しかしながらほとんどの施設では薬事承認が得られていないレーザー治療機器を導入されているのが現実である。

現在、本邦で利用可能な薬事承認を受けたレーザー治療機器はオリンパス社製 UDL15 のみである。その他は、一部では申請中の段階であり、多くは申請さえ行われていない。施設基準もあり零細企業の治療機器では薬事承認が得られにくい背景もある。

よって自費診療による運用が行われており、裏づけされるデータの無いまま、下肢静脈瘤レーザー治療が行われているため、できる限り早く使用機器の安全確認がなされることを強く望んでいる。

さらには今回のファイバー先端周囲の温度計測、ファイバー先端の Carbon Cap、大股静脈に対する影響に関して波長 810nm における血液中での温度変化な

らびに先端の蛋白付着状態が観察されているのだが、本邦で報告されている薬事承認レーザー治療機器での使用経験ならびに使用成績から判断すると、ファイバー先端への Carbon Cap が付着することがもともと高温に温度変化すると考えられる。

水に吸収されやすいといわれる 1400nm 波長域においても、実際のファイバー先端には 810nm と同様に Carbon Cap は生成、付着していることは昨年 の血管外科学会でも判明した。よって波長の差からくる生体への影響はあまり無いのではないであろうと考えている。

残念ながら個人輸入となっているこれらほとんどの新しいレーザー治療機器では“新しい波長の商品”=“より良い治療成績”となるといえば、誇張が少なからず存在していることも事実である。

今後、適正なレーザー治療機器評価がお行われた上での機器利用が望ましく、そのためにも今回の治療機器性能評価となる測定データは今後の基準作りの上でも非常に有用となると考えている。

また、先進医療における機器申請では今回の薬事承認済みの機器データとの比較が行われるべきであると考えている。

E. 結論

現段階における使用確認試験では下肢静脈瘤レーザー治療は安全で有効な治療方法である。

レーザー治療成績向上に向けて UDL15 は治療機器焼灼性能評価の基準となりうる。

F. 研究発表

学会発表

川田 通広, 岡崎 泰長, 西森 秀明, 笹栗 志朗:
一次性静脈瘤に対する高位結紮術併用 EVLT 治療に関して, 第36回 日本血管外科学会総会, 東京, 2008. 4. 16.

川田 通広, 岡崎 泰長, 西森 秀明, 笹栗 志朗, 伊藤 基巳紀, 木村 正廣:
下肢静脈瘤に対する高位結紮術併用レーザー治療の検討—完全焼灼は可能か?—, 第28回日本静脈学会総会, 神奈川, 2008. 6. 11.

川田 通広:
下肢静脈瘤治療に対する術直前超音波マッピングの実際, 第9回 JSS 四国 地方会, 高知, 2008. 7. 6.

Michihiro Kawada, Kiminori Ito, Masahiro Kimura, Shiro Sasaguri: Thermal changes at the end of fiber tip for 810nm endovenous laser treatment — To complete closure —, Endovascularology 2008, Shanghai, 2008. 10. 23.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

Ⅱ. 分担研究報告書

下肢静脈瘤治療におけるレーザー治療の有効性および安全性に関する研究
使用確認試験中間報告書

研究分担者 加賀谷 正 新東京病院一般外科 外科部長

下肢静脈瘤治療によるレーザー治療は主として2002年度より本邦に導入され広くおこなわれるようになった。それに伴い種々の機器の導入され治療成績も報告されるようになった。いっぽうで治療に伴う合併症の報告があり手技の安定とともに更なる治療成績の向上が望まれている。

今回、当院においておこなわれてきた術式の安全性を再確認すべく、他施設とともに使用確認試験をおこない治療成績の検討をおこない、術後の安全性の確認を12例に対しておこなった。治療後のQOLを落とすことなく、術後の重篤な合併症の発生を認めなかった。下肢静脈瘤における局所麻酔下レーザー焼灼術の安全性および有効性の確認をひきつづき行う。

A. 研究目的

下肢静脈瘤の治療においては、下肢に対して静脈血液の逆流を阻止することに加え、整容性に優れ、術後重篤な合併症が起こらない治療法が求められる。

近年、血管内レーザー照射により二次性に血管内血栓形成を促し、静脈閉塞を行うことで、より優れた治療効果を発揮することが報告されている。また、低濃度大量浸潤局所麻酔法（以下TLA法）によりQOLを損なうことなく、術後早期より積極的歩行が可能となり、深部静脈血栓症ならびに肺塞栓症を予防[1]することができる。

そこで本研究では、下肢静脈瘤患者を対象として、下肢静脈瘤血管内レーザー治療法（以下EVLV法）の安全性と有効性について検討する。

B. 研究方法

使用機器は下肢静脈瘤レーザー治療キットならびに医用半導体レーザー装置UDL-15、もしくはそれらに順ずる治療キットならびにレーザー装置を使用した。

適格基準及び選定方法として以下の基準を満たす30症例とした。

適格条件としては、下腿血流のうっ滞を主訴とした臨床症状を有し、超音波検査上、下肢表在静脈の血

液逆流が評価された症例、血液生化学検査上、血液凝固能の亢進を認めない症例、超音波検査で深部静脈の開存が確認されている症例、全身状態が安定し、主要臓器（骨髄、心、肝、肺、腎など）機能が保持されている症例、Performance Statusが0-1の症例、患者本人から文書による同意が得られている症例を選定した。

また、除外条件としては65歳以上の症例、妊娠中、もしくは妊娠している可能性のある症例、明らかな感染症を有する症例（発熱：38℃以上、CRP7.5mg/dl以上）、コントロール困難な合併症（心疾患、肝疾患、重症糖尿病、出血等）を有する症例、治療を要する胸水、腹水、心嚢水貯留症例、その他、試験担当医が本試験の対象として不適当と判断した症例を適除外とした。

統計学的検討にはt検定を用い、 $P < 0.05$ を有意とした。

下肢静脈瘤レーザー治療方法について：

- 1) 立位にて超音波ガイド下に責任血管を確認し、術前マーキングを行う。
- 2) 照射ライン上の皮膚、皮下組織にTLA法で局所麻酔を施行。
- 3) 膝下部よりEVLV用レーザーファイバーを血管内に刺入。
- 4) 術中超音波検査にて深部静脈より5cm離れた位

置にレーザーファイバーがあることを確認後、レーザー照射を開始。

5) レーザー出力方法は、6-10W、continuous modeを基本として行う。術中超音波検査にて血管内皮の肥厚および血管内微細水蒸気バブル (steam bubble) の存在をもって焼却完了の目安とした。照射中の経過時間およびレーザー出力、総ジュール数をコンピュータ上あるいは記録紙に保存・記録した。

6) レーザーファイバーでの照射終了後、必要があれば高位結紮術を追加し、治療終了とした。

本試験では、臨床症状の評価、静脈閉塞率、安全性について以下の方法で評価を行った。

1) 臨床症状の評価: Venous Clinical Severity Score (VCSS) [2] で評価を行った。

2) 静脈閉塞率: 超音波ドップラー検査およびAPG検査を術後1週目、1ヶ月目、3ヶ月目、6ヶ月目、12ヶ月目に行い下肢の血液逆流の有無の確認を行った。静脈閉塞率(%) : (12ヶ月目における血液逆流無症例数) / (本手技が施行された全症例) × 100

3) 安全性の評価: 有害事象の発現頻度と程度は、本手技が施行された全症例を分母とし、観察された有害事象について、その発生頻度を求めた。

本試験では、すでに自院および他施設における多数報告例より EVLT 法の安全性はきわめて高い [2-8] と評価しているが、今回、先進医療に対する変更に伴い、再度、使用確認試験を行うにあたり、重篤な有害事象を認めた場合はすみやかに試験を中止し、精査を行い原因究明に努めることとした。

C. 研究結果

症例数 累計 12例 12本、男女比 7 : 5 (Fig.1)

脱落症例: 0例 (0%)

施行部位内訳 (Fig.2):

Lt-GSV 5例 Rt-GSV 5例 Lt-SSV 2例

1肢に対して平均レーザー量 3215.8 ± 756.7 J 及び平均照射時間 402.0 ± 94.6 秒で治療を行った。術後平均観察期間 20.5日、初回閉塞成功例は 12 / 12 (100%) で術後閉塞維持確認例は 12 / 12 (100%) であった。術後重篤な合併症も認めず、また、患者満足度も含めると従来の伏在静脈剥去術と比しても遜色ない、もしくはそれを上回る治療方法と考えている。

VCSS 値における QOL 変化は 術後3ヶ月目には全例 0 となっており、術後日数変化による上昇を認めなかった。(Fig.3,4)

D. 考察

EVLT は 2001 年、Min.Navarro ら [9-11] により下肢静脈瘤に対して初めて臨床応用され、その後広く応用されてきた。レーザー光を血液に励起させることで点光源であるファイバー先端より高熱を発生させ、その熱で血管内皮を焼灼させていく。熱の影響で血管は縮小していき、損傷した内膜周辺の残存した内腔では血液凝固が始まる。血栓形成がおり、器質化することで静脈血逆流遮断が完成するといわれている。

下肢静脈瘤の主訴である下腿のだるさ、舉り感などが認められる。これらは下腿筋肉内に対する静脈血鬱滞症状によるものであると考えられるが、そのほか、皮膚への静脈血液停滞により皮膚炎症などの症状から痒みが出現したり、炎症を繰り返すことで発赤、ならびにヘモジデリンの蓄積による色素沈着も出現する可能性がある。

この鬱血に対し、保存的治療である弾性ストッキングによる圧迫療法が長期にわたり行われることが多い。一時的な鬱血を取るという意味では非常に安易に行えるため、多くの場合、術前、術後に装着が行われる。

しかしながら鬱血症状を持続して消失させるためにはひきつづき長期にわたり弾性ストッキングを装着する必要がある。ストッキングは使用により伸縮率が変化するために、一定の圧力を確保するためにも6ヶ月毎に購入する必要があり、患者は個別に購入する必要がある。

下肢静脈瘤における主訴は重だるさ感、皮膚かゆみなど皮膚、筋肉症状が主であるが、これらは下腿筋肉および皮膚への血液の慢性鬱滞の影響が多いためであると考えられる。

レーザー治療により早期から大伏在静脈領域の逆流が遮断されることで下腿血液鬱血が解除されることで患者 QOL は上昇していったと考えられる。

また、整容性の面に関しては患者満足度評価を行ったが (not published) 比較的良好な評価であった。

治療成績に関しては、静脈剥去術との比較があげられる。根治性および治療費の面からも現在ではレーザー治療より優位にあるといっても過言ではな

い。

ただし、レーザー治療手技の一定化および静脈壁の完全焼灼が可能となれば根治性の面でも同等となり、さらには多くの施設でも行われているように穿刺だけによる EVLT 法では整容性の面では他の追随を許さない術式であることは間違いない。

今回の使用確認試験でも短期間ではあるが、安全が確かめられたことで、先進医療からさらに一歩進んで保険診療での治療が可能となれば、より多くの施設でも積極的にいける術式になると考えられる。そのためにも全例 30 例の使用確認試験による安全性の確認が待たれる。

問題点としてあげられるものに治療費がある。先進医療といえども治療手技代は全額本人が負担する必要があり、保険診療による治療が広く浸透している本邦では、EVLT 治療は比較的自費診療に近いと考えられる。

われわれの施設において国内で唯一使用許可が下りているレーザー治療機器を使用して治療を行っている。しかしながら他施設の多くでは未認可の機器を医師個人が輸入し、個人の責任においての使用が行なわれている。これは一重にレーザー治療が保険診療として認可されていないことが大きな理由である。自費診療での治療となり、より新しい治療機器を購入して使用することで宣伝効果を挙げている場合もある。

実際は EVLT 法におけるレーザー光の種類と熱の関係はほとんど関係ないと考えられているにもかかわらず、新しい機器 P R そのままを盲目的に信用する医師の存在も否めないことも問題である。

これら下肢静脈瘤レーザー治療についての問題点が列挙されるのだが、各種行われている下肢静脈瘤治療の中で EVLT 法は手技の簡便性、安全性が広く認識され、Diomed 社の HP によると、欧米では治療手技の 60% 以上 [12] に行われている。本邦においては先進医療の認定を受けた 2 施設以外では、保険診療による治療とならないことより、患者本人はやむ負えず自費診療で治療を受けざるおえないのが現状である。

下肢静脈瘤に対する血管内レーザー治療法における先進医療における適応外使用の医療機器の取扱いについてであるが、われわれの施設では、平成 17 年 2 月 1 日付けで「下肢静脈瘤に対する血管内レーザー治療法」の高度先進医療としての承認を受け実施し

てきた。

このような中、特定療養費制度の再編成により、平成 18 年 10 月 1 日より高度先進医療と先進医療が統合されることに伴い、高度先進医療で承認されている既存技術の取り扱いが定められ、「下肢静脈瘤に対する血管内レーザー治療法」は、「適応外使用に該当する医療機器を含む技術」との位置付けから、薬事法上の承認申請等の必要な手続きが求められることとなり、平成 20 年 3 月末までに手続きを実施していない技術については、「先進医療の承認取り消し」となるとされた。

手続きに当たっては、①薬事法上の承認申請、②その承認に向けての治験、③一定の基準を満たす「臨床的な使用確認試験」のいずれかの実施が示されており、このうち、①薬事法上の承認申請に付いては、該当機器の供給業者より平成 19 年 7 月に薬事承認申請がされた。

本技術は、対象となる患者数が多く、又、有用性の高い技術との判断から、今後 EVLT 法の保険診療化に向けては、下肢静脈瘤治療を使用目的とした機器の薬事承認が得られた後に保険収載にむけた活動が必要であり、まずは機器の早期の薬事承認が望まれるところである。

E. 結論

1. 下肢静脈瘤における局所麻酔下レーザー焼灼術の早期安全性および有効性の確認を 12 例に対しておこなった。
2. 治療後の QOL を落とすことなく、術後の重篤な合併症の発生を認めなかった。
3. 局所麻酔下下肢静脈レーザー焼灼法の長期有用性と安全性の確認が望まれる。

F. 研究発表

川田 通広、岡崎 泰長、西森 秀明、笹栗 志朗：
一次性静脈瘤に対する高位結紮術併用 EVLT 治療に関して、第 36 回 日本血管外科学会総会、東京、2008. 4. 16.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他

- [1] Clagett GP, Reisch JS. Prevention of venous thromboembolism in general surgical patients. Results of meta-analysis. *Ann Surg.* 1988;208: 227-40.
- [2] Disselhoff BC, der Kinderen DJ, Kelder JC, Moll FL. Randomized Clinical Trial Comparing Endovenous Laser Ablation of the Great Saphenous Vein with and without Ligation of the Sapheno-femoral Junction: 2-year Results. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2008.
- [3] van den Bos RR, Kockaert MA, Neumann HA, Nijsten T. Technical review of endovenous laser therapy for varicose veins. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2008;35: 88-95.
- [4] Theivacumar NS, Dellagrammaticas D, Beale RJ, Mavor AI, Gough MJ. Factors influencing the effectiveness of endovenous laser ablation (EVLA) in the treatment of great saphenous vein reflux. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2008;35: 119-23.
- [5] Viarengo LM, Poterio-Filho J, Poterio GM, Menezes FH, Meirelles GV. Endovenous laser treatment for varicose veins in patients with active ulcers: measurement of intravenous and perivenous temperatures during the procedure. *Dermatol Surg.* 2007;33: 1234-42; discussion 41-2.
- [6] Rasmussen LH, Bjoern L, Lawaetz M, Blemings A, Lawaetz B, Eklof B. Randomized trial comparing endovenous laser ablation of the great saphenous vein with high ligation and stripping in patients with varicose veins: short-term results. *J Vasc Surg.* 2007;46: 308-15.
- [7] Kontothanassis D, Di Mitri R, Ferrari Ruffino S, Ugliola M, Labropoulos N. Endovenous thermal ablation. Standardization of laser energy: literature review and personal experience. *Int Angiol.* 2007;26: 183-8.
- [8] Johnson CM, McLafferty RB. Endovenous laser ablation of varicose veins: review of current technologies and clinical outcome. *Vascular.* 2007;15: 250-4.
- [9] Min RJ, Zimmet SE, Isaacs MN, Forrestal MD. Endovenous laser treatment of the incompetent greater saphenous vein. *J Vasc Interv Radiol.* 2001;12: 1167-71.
- [10] Navarro L, Min RJ, Bone C. Endovenous laser: a new minimally invasive method of treatment for varicose veins—preliminary observations using an 810 nm diode laser. *Dermatol Surg.* 2001;27: 117-22.
- [11] Weiss RA. Endovenous techniques for elimination of saphenous reflux: a valuable treatment modality. *Dermatol Surg.* 2001;27: 902-5.
- [12] Group MR. US Markets for Varicose Vein Treatment Devices. *Markets Researchcom.* 2004.

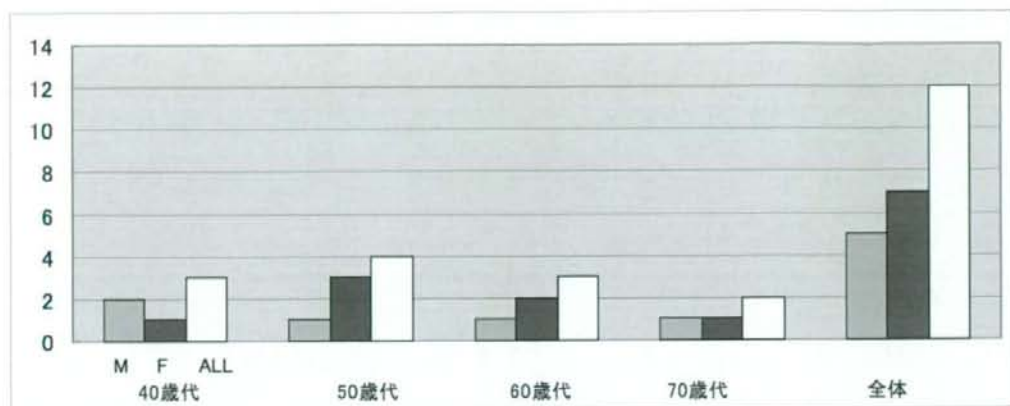


Fig.1 EVLT 施行患者年代別推移

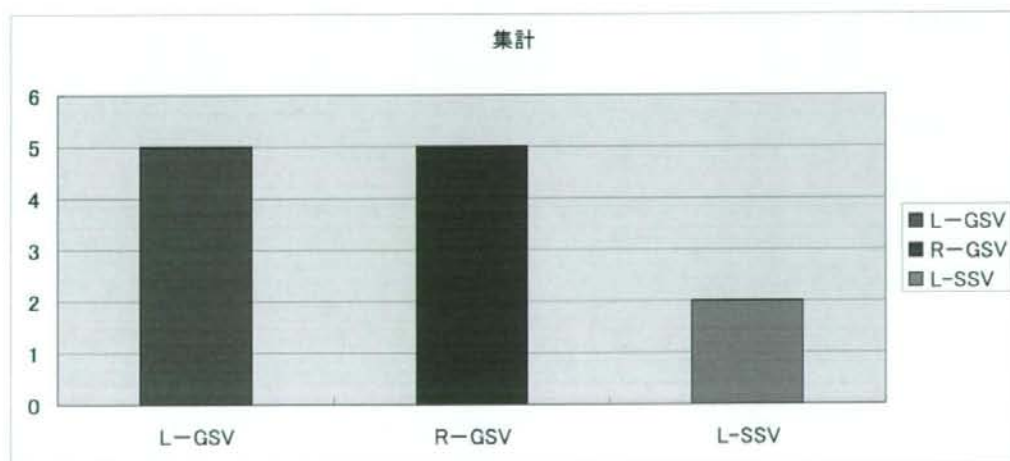


Fig.2 EVLT 施行部位別集計

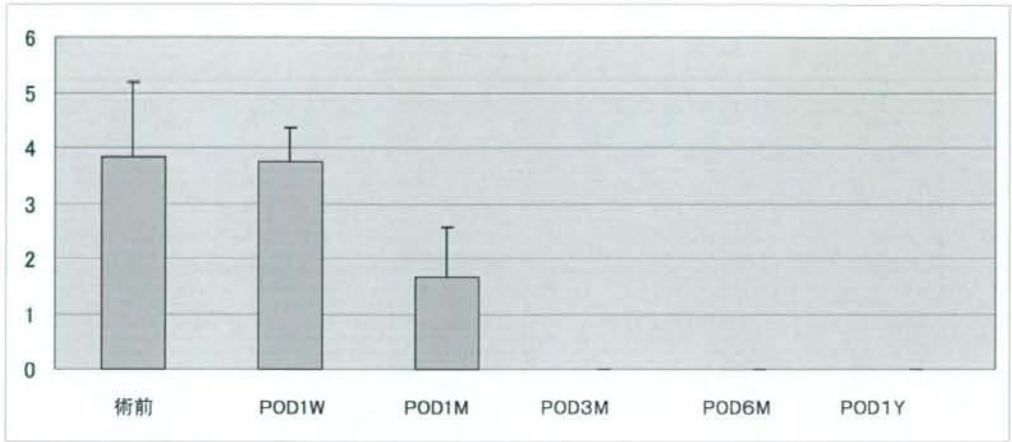


Fig.3 EVLT 術後 VCSS 値推移

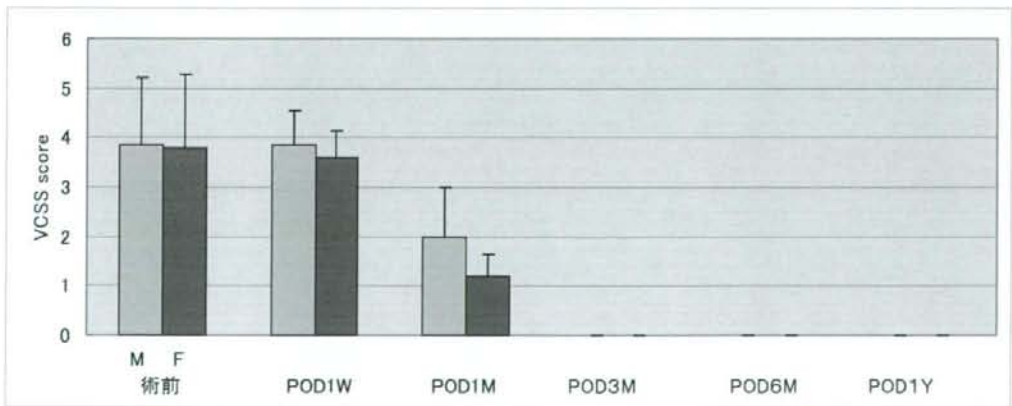


Fig.4 EVLT 施行後 男女別 VCSS 値推移

下肢静脈瘤レーザー治療におけるファイバー先端温度変化に関する研究

～810nm 半導体レーザーによる実験的検討～

研究分担者 川田 通広 高知大学医学部付属病院 助教

一次性下肢静脈瘤に対して外科的治療に代わる低侵襲治療法としてレーザー治療があげられている。レーザー治療では局所麻酔下にて行うことができ、侵襲も小さく、術後疼痛も比較的軽いため術直後より積極的歩行が可能となる。レーザー出力方法の検討により良好な長期成績も出てきており、さらなる成績の向上を目的に、半導体レーザーに接続された光ファイバー先端の温度変化についての基礎的検討を行った。内径10mmシリコンチューブを使用して閉鎖型循環回路を作製、血液擬似物質（ミルク）を循環させることで擬似血管とした。この擬似血管に光ファイバーを挿入し、810nmのレーザー光を5W、10W、15Wと変化させ光ファイバー先端周囲の温度変化を計測した。レーザー光吸収体であるミルク中で発せられたレーザー光周囲の温度変化は、ファイバー先端がcarbonization化していない状態では、温度上昇が2℃以内であった。ファイバー先端がcarbonization後では、温度上昇は20℃以上となった。下肢静脈瘤レーザー治療において、治療対象血管壁に適した熱を伝え焼灼するためのレーザー出力方法は、ファイバー先端が炭化状態となっていることが望ましい。

A. 研究目的

1991年、ホロニウムレーザーを使用し血管壁焼灼実験が行われた¹⁾。この頃よりレーザー光を使用した血管焼灼の安全性が示唆されるようになり^{1,2,3,4)}、2001年からは下肢静脈瘤に対して大伏在静脈血管内レーザー治療（以下EVLT: Endovenous Laser Treatment）が報告⁵⁾された。さらに近年ではEVLT治療におけるレーザー出力、出力方法（パルス波、連続波）、波長、平均エネルギー密度と治療成績について検討が行われているが、一定の見解は得られてない^{6,7,8,9,10,11,12)}。EVLT治療における術後レーザーファイバーに炭化物質が付着することを、ほとんどのEVLT治療医が経験していると思われる¹³⁾が、この炭化物質の付着とレーザーファイバー周囲の温度変化の検討を行った報告は見当たらない。

今回、810nmの半導体レーザーに接続された光ファイバー先端周囲の温度計測および形態変化について実験的検討を行った。

B. 研究方法

本実験で用いた擬似血管は、レーザー吸収体を内径10mmのシリコンチューブに充填させ、循環させることで2ml/s¹⁴⁾の流体とした。実験に先立ち、焼灼対象のレーザー吸収体（擬似血液）の検討を行った¹⁵⁾。吸光度測定結果では、波長810nm周辺では赤色絵具、ミルク、血液（全血）そして酸化ヘモ

グロビンの順でレーザー光に対する吸収が認められ、血液（全血）とほぼ同程度の吸収量を示すミルクを使用し、レーザー焼灼および周辺温度計測を行った（Fig.1）。

焼灼用レーザー装置はオリンパス社製UDL15（波長810nm）を使用し、出力を5W、10W、15Wと変化させた。このレーザー装置で使用する光ファイバーにはコア径400umのEVLT治療用ガラスファイバーを用い、シリコンチューブ内腔中心に留置した。光ファイバー先端におけるレーザー出力熱の温度計測は、シリコンチューブ外側から直接穴を開け、レーザー出力部位に対して4方向から白金測温抵抗体の先端を2mm内腔へ突出するように挿入し（Fig.2）計測を行った。計測データは、キーエンス社製データロガーNR500および温度・電圧計測ユニットTH08を使用して経時的計測を行い、データを蓄積した（Fig.3, 4, 5, 7）。以上の実験を室内温度22-25度において、レーザー吸収体静止状態または流動状態で計測した。

C. 研究結果

焼灼実験ではレーザー出力を通常使用時におけるEVLT治療最小出力量である5Wから開始した。温度計測開始初期の段階では、測温抵抗体周囲の温度変化はレーザー光発射直後より急峻に立ち上がり、

平均 7.3 秒でプラトーに達した。このときの温度変化は平均 0.89℃ (0.86-0.92) であった。10W ではプラトーに達するまでが平均 8.2 秒で、温度変化は平均 1.24℃ (1.06-1.42) であった。さらに 15W では平均 8.7 秒でプラトーに達し、温度変化は平均 1.6℃ (1.52-1.68) であり、いずれも先端温度は 2℃以内の微小な変化であった (Fig.3)。

レーザー出力実験を進めるに従い、温度上昇は実験開始初期の温度変化とは異なり、急峻な立ち上がりとその後プラトーに達すること無く、温度上昇を認めるフェーズを持った温度変化となった (Fig.4)。

同じレーザー出力数での温度上昇は初期フェーズに比べて 5W では平均 12.8℃、10W では平均 16.8℃、15W では平均 29.3℃となり、それぞれ後期フェーズでの急峻な温度上昇を認めていった。温度変化グラフでは急峻な立ち上がりの二次曲線を描くように上昇していき、出力が 15W での熱上昇が最も高く認められた (Fig.5)。

レーザー光出力初期の段階では、ファイバー先端には肉眼的に顕著な変化は認められなかったが、急峻な温度変化を認めるようになった後期フェーズでは、血液内の蛋白質が carbonization 変化しファイバー先端に長さ平均 3.4mm (2.0mm-3.8mm) で付着していた。carbonization をはがしてみると、ファイバー先端のシーリングは脱落しコア本体の露出を確認した (Fig.6)。

そこで carbonization 変化が加わったファイバー先端周辺の温度計測を行った。carbonization 化したファイバーからレーザー光を出力すると、もともとレーザー光の吸収のなかった水、色素水でも血液、ミルクと同等の温度上昇を認めるようになった。また、出力を上げていくことで、ミルク中におけるレーザー光同様に周辺温度は上昇していった (Fig.7)。

これはレーザー光が炭化物質に吸収され、効率よく熱エネルギーに変換されていったものと考えられた。

D. 考察

今回、レーザー光熱反応実験に先立ち、レーザー光熱反応における周波数と吸収特性について実験を行い、レーザー光吸収曲線からの繰り返し実験可能な血液代替物質を求めた (Fig.1)。酸化ヘモグロビンは光の低波長部で吸収されやすく、650～700nm 周辺では水への光吸収がもっとも低くなる。より高い波長では、水での光吸収が増えることが示されている。

このグラフに記載されている酸化ヘモグロビンおよび水でのレーザー光吸収については、その物質各々を測定した結果を、同一グラフ上にプロットして表したものである。全血、ミルク、色素絵具それぞれの吸収光波長を測定し、既知の酸化ヘモグロビン、ヘモグロビン、水の光吸収測定グラフに重ねたものが今回作成したグラフである。このグラフから 810 nm 周辺では血液、酸化ヘモグロビン、ミルクが同一の吸収特性を持っていることが判明した。よって今回の実験では、安全性と実験運用の簡便性を考慮してミルクを使った温度計測を行うことにした。

EVLТ 治療において最も重要となるのがレーザーファイバーの先端温度である。血管壁に与えられるエネルギー量が低いと、焼灼不十分となり再疎通の原因 6) となる。いっぽうでレーザーエネルギー量が過大だと血管壁の穿孔をおこす 10,16,17) と言われている。これまでに EVLT レーザーの平均エネルギー密度 (J/cm²) やレーザー波長 10,17) を変化させて検討されてきたが、いずれもファイバー先端の carbonization に関しては考慮されていない。事実、本実験においてファイバー先端の carbonization により吸収体のみならず非吸収体でも温度変化が起こることから、ファイバー先端の carbonization を系に入れた実験を考えるべきであると考えられた。

ファイバー先端における周辺蛋白凝塊と carbonization による周辺温度変化について検討すると、初期フェーズでのファイバー先端は、付着蛋白がほぼ無い状態であるために、レーザー光を照射しても、ファイバー先端だけで起きている光熱反応による熱産生は非常に小さく、レーザー照射初期フェーズでの温度変化は平均 1.19℃ (0.86℃から 1.68℃) (Fig.3) であった。

温度変化グラフでは立ち上がりが急峻で平均 8 秒でプラトーに達し、その後の温度上昇は認められなかった。これら温度変化の少ない理由としてはレーザーファイバーに付着する蛋白凝塊が少ないためではないかと考えられた。蛋白物質が凝固する臨界点は 60-70℃である 18) が、凝固にいたるまでの蛋白物質量が十分でないために、ファイバー先端温度が蛋白物質凝固臨界点に到達したとしても、その時点ではファイバー先端に蛋白凝塊が付着することなく、ファイバー先端のごく微量な点でのみレーザー光熱反応が繰り返されたと考えられた。

ファイバー先端の carbonization 化が増大すると、レーザー光熱変化での温度変化は一次曲線様のグラフに

近似した ($R^2=0.83$).

ファイバー内を伝搬した光線はレーザーファイバー先端の断面部に接触した物質に吸収され、熱へと変換されていくのだが、上述のごとく carbonization 化が進むことで carbonization 自体にレーザー光が励起され、高出力の熱源となった。焼灼実験後、ファイバー先端シリコン皮膜の一部に溶解脱落部を認めた。これは二次的に付着した carbonization 部と接触した部位が溶解した影響と考えられた。

今回、計測を行ったレーザーファイバー先端の周辺温度は、 100°C 以内であった。ファイバーから発生する熱を直接接触させて計測した場合、 1000°C 程度まで上昇している¹⁹⁾のだが、そのような非常に高温であるにもかかわらず極めて微小な点熱源から発せられた熱は、それだけでは周囲の流体温度に相殺され、ファイバー周辺の血液を瞬時に沸騰させるだけのエネルギーを持ちあわせていないと考えられた。

現時点ではレーザー波長と焼灼温度の因果関係は不明であるのだが、血管内の初期温度変化に関して上述における carbonization での熱産生が主体であることから、EVLТ 治療機器の波長差に対しての優劣はつけることはできないと考えられた。

以上をまとめると、

①レーザー光励起：ファイバー先端から血液中へ出てきたレーザー光は周辺の酸化ヘモグロビンに励起され、第一段階の微小な温度上昇が始まる。

②ファイバー先端に蛋白付着：ファイバー先端周辺の血液中蛋白がコアギュラム（付着蛋白）となり、水分が蒸散して炭化が始まる。

③付着蛋白の炭化：付着蛋白の炭化部分へさらにレーザー光が励起され、炭化量が増大、非常に高温を産生する状態へと変化する。

①から③の事象がファイバー先端で起こることが高熱を産生し、血管壁を焼灼するために必要なエネルギーとなると考えられた。

最後に、レーザー光が酸化ヘモグロビンに吸収され、熱に変換されることや、レーザー光が水に吸収されることで、熱に変換されていくという過程は、レーザー光熱変換の初期における一事象^{2,18,20)}に過ぎず、ファイバー先端周辺での蛋白凝固および carbonization 変化部分に、さらにレーザー光が励起され、急激な温度上昇を引き起こしていると結論できた。

E. 結論

下肢静脈瘤レーザー治療における熱の発生においてはレーザー波長とその吸収特性による温度変化のみならず、その後の carbonization 変化部分における熱発生が非常に重要な役割を果たしていると考えられた。今後はファイバー先端に付着する carbonization 量を考慮に入れた焼灼方法を検討することが望まれる。

F. 研究発表

川田 通広, 岡崎 泰長, 西森 秀明, 笹栗 志朗:
一次静脈瘤に対する高位結紮術併用 EVLT 治療に関して、第36回 日本血管外科学会総会、東京、2008. 4. 16.

川田 通広, 岡崎 泰長, 西森 秀明, 笹栗 志朗, 伊藤 基巳紀, 木村 正廣: 下肢静脈瘤に対する高位結紮術併用レーザー治療の検討—完全焼灼は可能か?—、第28回日本静脈学会総会、神奈川、2008. 6. 11.

Michihiro Kawada, Kiminori Ito, Masahiro Kimura, Shiro Sasaguri: Thermal changes at the end of fiber tip for 810nm endovenous laser treatment — To complete closure —. Endovascology 2008, Shanghai, 2008. 10. 23.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他

Thermal changes at the end of fiber tip during 810nm endovenous laser treatment

Michihiro Kawada¹, Kiminori Ito², Masahiro Kimura², Shiro Sasaguri¹

¹ Department of Surgery II, Kochi Medical School, Kochi University

² Kochi University of Technology

Key word: varicose vein, EVLT, carbonization,

thermal changing

Abstract

PURPOSE : The endovenous laser treatment of saphenous vein insufficiency has been found out as less-invasive procedure than that of conventional procedure. Postoperative surgical trauma is reduced, since it is possible to treat legs under local anesthesia in the EVLT. Furthermore, a positive walking becomes possible immediately after the treatment because of less postoperative pain. An excellent long-term result has been obtained by applying the EVLT method. In order to improve a technique, this study was performed to evaluate the thermal fluctuation around the EVLT fiber tip.

METHODS:

The close type circulation circuit was made by using 10mm silicon tube, and milk was circulated as a pseudo material for blood. The optical fiber was inserted in this pseudoblood vessel, and the 810 nm laser was generated.

As the laser output has been changed with 5W, 10W, and 15W, the temperature changes around the optical fiber were measured.

RESULT: Thermal changes of pseudo-blood with early laser energy delivery were up to 2 °C. None of thermal changing was observed after 10 seconds of laser energy delivery. Due to carbonization on the fiber tip, vast increasing thermal changes were observed after 200J laser energy delivered. 20 °C or higher temperature around the fiber tip was produced.

CONCLUSION: In successful EVLT of incompetent saphenous vein treatment, carbonizing of fiber tip is preferable to produce high heat that is appropriate for the blood vessel closure.

1) van Leeuwen, T. G.: Noncontact tissue ablation by Holmium:YSGG Laser pulses in blood. *Lasers in Surgery and Medicine*, 1991, 11: 26-34.

2) Doukas, A. G.: Biological effects of laser-induced

shock waves: structural and functional cell damage in vitro. *Ultrasound Med Biol*, 1993, 19: 137-146.

3) van Leeuwen, T. G.: Bubble formation during pulsed laser ablation: mechanism and implications. *Laser-Tissue Interaction*, 1993, 1882: 13-22.

4) Pfefer TJ, C. B., Vargas G, et al. Pulsed laser induced thermal damage in whole blood. *J Bio Engineering*, 2000, 122: 196-202.

5) Min, R. J., Zimmet, S. E., Isaacs, M. N., et al.: Endovenous laser treatment of the incompetent greater saphenous vein. *J Vasc Interv Radiol*, 2001, 12: 1167-1171.

6) Proebstle, T. M., Lehr, H. A., Kargl, A., et al.: Endovenous treatment of the greater saphenous vein with a 940-nm diode laser: thrombotic occlusion after endoluminal thermal damage by laser-generated steam bubbles. *J Vasc Surg*, 2002, 35: 729-736.

7) Weiss, R. A.: Comparison of endovenous radiofrequency versus 810 nm diode laser occlusion of large veins in an animal model. *Dermatol Surg*, 2002, 28: 56-61.

8) Oh, C. K., Jung, D. S., Jang, H. S., et al.: Endovenous laser surgery of the incompetent greater saphenous vein with a 980-nm diode laser. *Dermatol Surg*, 2003, 29: 1135-1140.

9) Goldman, M. P., Mauricio, M. and Rao, J.: Intravascular 1320-nm laser closure of the great saphenous vein: a 6- to 12-month follow-up study. *Dermatol Surg*, 2004, 30: 1380-1385.

10) Proebstle, T. M., Moehler, T. and Herdemann, S.: Reduced recanalization rates of the great saphenous vein after endovenous laser treatment with increased energy dosing: definition of a threshold for the endovenous fluence equivalent. *J Vasc Surg*, 2006, 44: 834-839.

11) Mordon, S. R., Wassmer, B. and Zemmouri, J.: Mathematical modeling of 980-nm and 1320-nm endovenous laser treatment. *Lasers Surg Med*, 2007, 39: 256-265.

12) van den Bos, R. R., Kockaert, M. A., Neumann, H. A., et al.: Technical review of endovenous laser therapy for varicose veins. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2008, 35: 88-95.

13) Johnson, C. M. and McLafferty, R. B.: Endovenous laser ablation of varicose veins: review of current

technologies and clinical outcome. *Vascular*, 2007, 15: 250-254.

14) 加賀山知子. 安静立位時の深部静脈と表在静脈の血流速度の比較. *静脈学*, 2008, 19: 108.

15) 荒井武二. レーザー加工の工学: 光ファイバー, レーザー加工の基礎工学: 理論からシミュレーションまで, 東京, 2006, 丸善株式会社, pp.110-113.

16) Jiang, S. C., Ma, N., Li, H. J., et al.: Effects of thermal properties and geometrical dimensions on skin burn injuries. *Burns*, 2002, 28: 713-717.

17) Timperman, P. E., Sichlau, M. and Ryu, R. K.: Greater energy delivery improves treatment success of endovenous laser treatment of incompetent saphenous veins. *J Vasc Interv Radiol*, 2004, 15: 1061-1063.

18) Black, J. F. and Barton, J. K.: Chemical and structural changes in blood undergoing laser photocoagulation. *Photochem Photobiol*, 2004, 80: 89-97.

19) van Leeuwen, T. G. J., E.D. Motamed, M. Borst, C. Welch, A. J. Pulsed laser ablation of soft tissue. *Optical-thermal response of laser-irradiated tissue*, 1995: 709-763.

20) Verdaasdonk RM, v. S. C., Grimbergen MC, Rem AI. Imaging techniques for research and education of thermal and mechanical interactions of lasers with biological and model tissues. *J Bio Optics*, 2006, 11: 1-15.

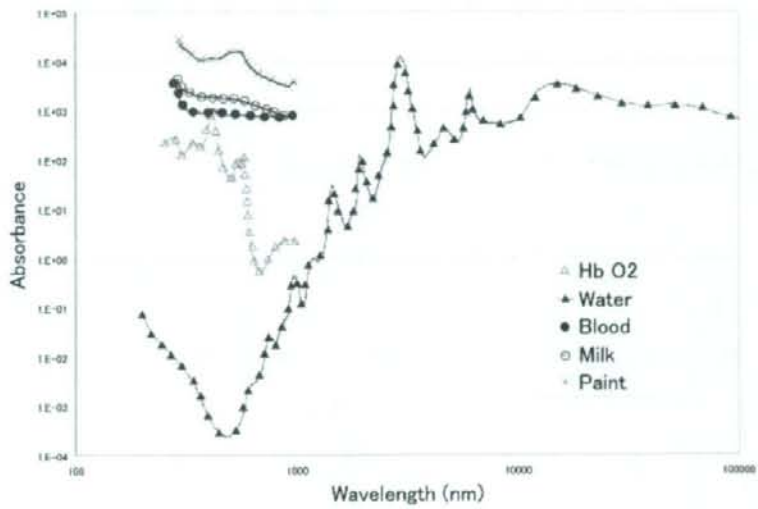


Fig.1 Absorbance curves of water, oxygenated hemoglobin, blood, milk and paint as a function of wavelength.

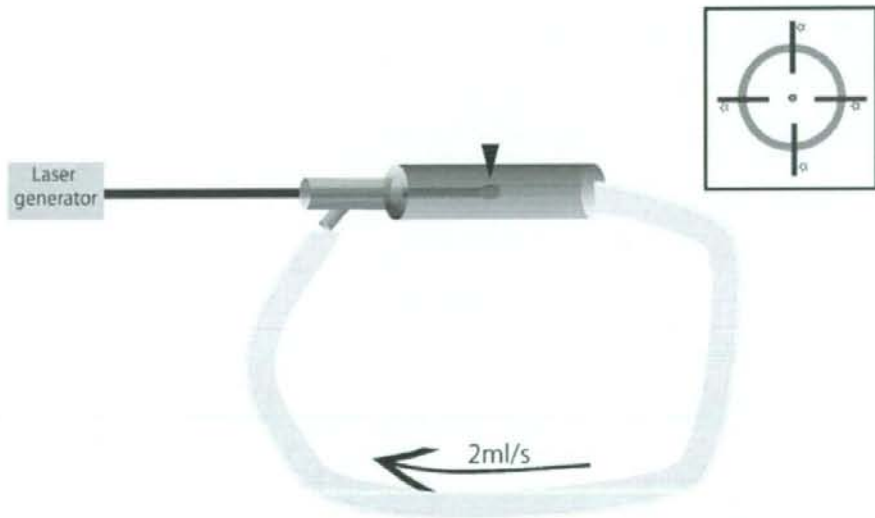


Fig.2 Experimental set-up of endovenous laser ablation
Black triangle shows 4 measurement points(white star) of platinum resistance temperature detectors.

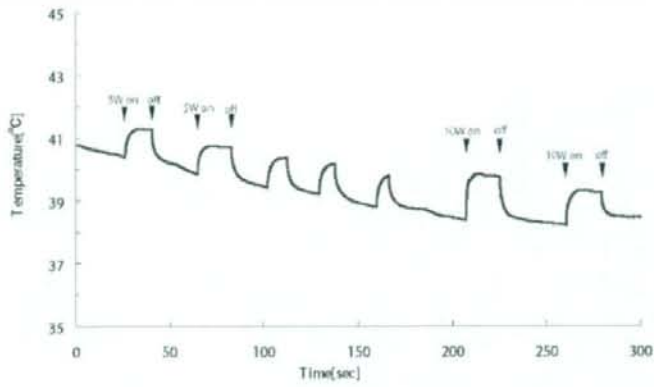


Fig.3
Early phase of peripheral temperature around the end of fiber by platinum(PT) resistance temperature detectors in absorption material of 810nm laser photon.

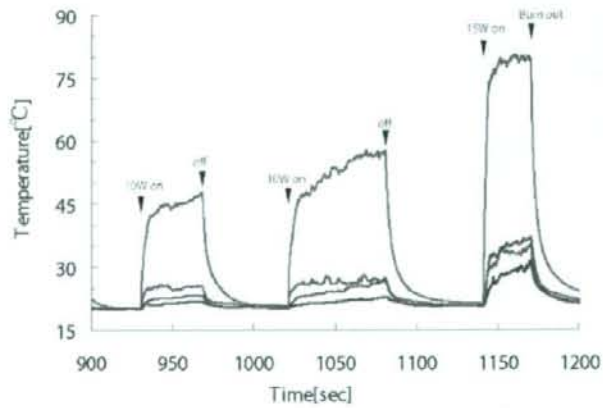


Fig.4
Late phase of peripheral temperature around the end of fiber measured by platinum resistance temperature detectors in absorption material of 810 nm laser photon.