

2009/8005A

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して

平成 21 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 笹栗 志朗
平成 22(2010) 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して -----	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及び安全性に関する研究 ----	10
加賀谷 正	
2-1. EVLT におけるレーザー先端の CarbonCap の重要性に関する研究 -----	20
川田 通広	
2-2. EVLT 時の CarbonCap 発育に関する研究 -----	26
川田 通広	
2-3. EVLT におけるレーザー焼灼引き抜き適性速度に関する研究 -----	36
川田 通広	

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	44
---------------------------	----

IV. 研究成果の刊行物・別刷 -----	45
-----------------------	----

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して

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

下肢静脈瘤における根治治療では、主として伏在静脈抜去術そして次にレーザー治療があげられている。今回、検討を行ったレーザー治療は高度先進医療を取得していたが、平成18年10月1日より先進医療に移行したため、再度、下肢静脈瘤レーザー治療 (EVLT: Endovenous laser treatment) の安全性及び有効性について検討をおこなうことになった。

使用確認試験として30例を登録、一年間の追跡調査を行った。30例中、重篤な合併症は認めず、また、再疎通症例もなく術後成績は非常に良好であった。

さらに、下肢静脈瘤レーザー治療の治療成績向上にむけて必要な因子の抽出を行ったところ、レーザーファイバー先端の Carbon Cap が非常に重要な役割であることが明らかになった。

そして、レーザー出力が10W以上で効率的な焼灼状態となること、さらにはレーザー焼灼後、20msec以上であればレーザー光はヘモグロビンでなく Carbon Cap に吸収され、熱へと変化することが判明した。

手技に関しては、レーザーファイバー先端の Carbon Cap 付着が剥がれないよう、一定のスピードでファイバーを牽引することが望ましいと考えられた。

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

1-1 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レーザープローブ DM-4065、市販のカテーテル、穿刺針、ガイドワイヤ等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)を用いて評価した。
- 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て観察された有害事象について、その発生頻度を求めた。

2-1 EVLTにおけるレーザー先端の CarbonCap の重要性

血液500ml内に光ファイバーを挿入し、810nmのレーザー光を出力を5Wから15W、照射時間を1秒から2000秒までそれぞれ変化させていった。それによりファイバー先端の総エネルギー量を変化させて Carbon Cap の変化について検討した。

観察項目として1.ファイバー先端レーザー光の強さ(W)を統一したとき、出力時間に応じた Carbon Cap の大きさ、2.ファイバー先端レーザー光の強さ(W) × 時間(sec) から算出される総エネルギー量(J熱)を統一した場合、産生される Carbon Cap の大きさについて検討を行った。

2-2 EVLT 時の CarbonCap 発育について

血液 500ml 中に光ファイバーを直接挿入し、810nm のレーザー光を出力を 5W から 15W、照射時間を 1 秒から 2000 秒までそれぞれ変化させていった。ファイバー先端から出力される総エネルギー量を変化させてファイバー先端に付着する Carbon Cap について検討を行った。Carbon Cap の大きさ評価としては、50cm 離れた位置に設置したデジタルカメラ CANON EOS20D およびマクロレンズにて撮影を行い、得られた画像を ADOBE PHOTOSHOP CS4 を使用して画像処理および面積計算を行った。

2-3 EVLT におけるレーザー焼灼引き抜き適性速度について

レーザーファイバー先端のわずかな変化によりレーザー吸収のない状態でもレーザーファイバー先端は 1000℃ 越す超高温状態となり、瞬時に発熱、発火が確認される状態となることが判明した。また、微小の血液付着がある場合はなおさらであり瞬時にしてファイバー先端は焼灼可能状態となる。

これらより血液が付着した紙の上でレーザーファイバー引き抜き実験を行った。

使用機器は、オリンパス社製医用半導体レーザー装置 UDL-15、レーザープローブはファイバーコア径 400um のオリンパス社製 DM-4065 を使用した。

可変式引き抜きデバイス (自作) を使用し、設定スピードを 1mm/sec, 10mm/sec, 20mm/sec とし、それぞれ引き抜いた。5W, 10W それぞれの速度に応じて 6 回ずつ、そして 15W で 1 回焼灼を行った。

焼灼毎にファイバー先端には carbon の付着していない状態を確認した。各実験後、ファイバー先端を鋭利に切断し、ファイバー先端部分の変化を観察した。

倫理面への配慮

研究参加者は、本研究への参加または不参加を自由に選択できること、また、いつでも同意の撤回ができること、さらには、たとえ本研究に協力しなくても、あるいは、途中で参加を中止しても何ら不利な取り扱いを受けないことが保障される。また、本研究の意義、目的、方法、患者が被りうる不利益および危険性について説明文書を作成し、文書および口頭で十分な説明を行い、同意書への記載を依頼した。

C. 研究結果

1-1 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%) および再疎通例 0/30 例 (0%) であった。

2-1 EVLT におけるレーザー先端の CarbonCap の重要性

レーザー出力を 5W として照射時間を 50 秒から 400 秒 (250J~2000J) まで変化させていった場合、200 秒までは Carbon Cap の大きさは急速に増大していったが、その後の大きさの変化は少なくなった。10W で焼灼した場合でも 5W と同様に変化し、75 秒までは Carbon Cap が急速に増大していったが、その後、増大変化は少なくなった。

15W で焼灼した場合、最初の立ち上がりは急峻となり、Carbon Cap の大きさは増大傾向を認めた。

また、1000J 以降は一定の割合で増大稽古を認める変化であった。

レーザー先端のエネルギー量を 500J、1000J までの熱量設定を行った場合、レーザー出力を 1W, 5W, 10W, 15W と増加させると、ほぼ直線的に増加傾向となることが判明した。

いっぽうで、熱量設定を 1500J、2000J すると、1W, 5W では直線的な増加傾向であったが、10W, 15W ではレーザー光の強さに応じて指数的に増えていることが認められた。

2-2 EVLT 時の CarbonCap 発育について

1. Hb に対するレーザー光熱反応
2. コアギュラム産生 phase
3. Coagulum 上に炭化を生じ、炭化しが生じ、LIA が炭化で覆われる early Carbon Sealing phase
4. Carbon Cap から発生する高熱で新たな Coagulum

が生じる late Carbon sealing phase

5. 周辺の Coagulam と炭化は加速的な増加、Carbon Cap は指数的に増大し、ファイバーそのものが炭化で覆われ、高熱を発するようになる phase

上記5つの反応はレーザー光出力開始より数秒以内より始まっており、EVLT では十数秒かかる為、治療のほとんどがこの carbon cap による熱出力によるものであると結論できた。

2-3 EVLT におけるレーザー焼灼引き抜き適性速度について

5W 出力で焼灼した場合、引っ張り速度を 1mm/sec では $0.28 \pm 0.09\text{cm}$ 、5mm/sec では $1.72 \pm 1.04\text{cm}$ 、10mm/sec では $1.0 \pm 0.87\text{cm}$ 、20mm/sec では $2.88 \pm 0.48\text{cm}$ であり、最長 3.5cm 部より焼灼が始まった。時間で計算すると平均 $0.23 \pm 0.04\text{sec}$ 、最小 0.05sec (10mm/sec)、最大 0.6sec (5mm/sec) より焼灼が始まった。又、引っ張り速度 1mm/sec、5mm/sec に比し 10mm/sec、20mm/sec では 0.2sec 以内で焼灼が始まった。

いっぽう 10W で出力し、焼灼した場合の引っ張り速度では 1mm/sec で $0.13 \pm 0.1\text{cm}$ 、5mm/sec では $0.58 \pm 0.36\text{cm}$ 、10mm では $0.17 \pm 0.2\text{cm}$ 、20mm/sec では $0.53 \pm 0.47\text{cm}$ であり、最長 1.1cm 部より焼灼が始まった。

時間で計算すると平均 $0.07 \pm 0.08\text{sec}$ 、最小 $0(1\text{mm/sec})$ 、最大 0.22sec (5mm/sec) であり、5W 出力に比べ焼灼開始時間は有意 ($p < 0.05$) に早かった。

移動曲線より 5W での焼灼では $0.4\ln(x)+0.593$ となり、10W では $0.041\ln(x)+0.14444$ であり、10W において焼灼開始距離は 5W 時と比較しても、引き抜き速度に依存することなく、より一定して焼灼が行われていた。

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 年間の追跡調査が終了した。われわれの施設では全国に先駆けて 2002 年より下肢静脈瘤に対してレーザー治療を行ってきた。その経験より高度先進医療における安全性および有効性は十分確認されていたと考えている。平成 18 年 10 月 1 日の健康保険法の一部改正に伴ない、高度先進医療から改編され、先進医

療が開始された。この時点でそれぞれの薬事承認の無い機器ならびに適応外で使用されている医療機器が多数、存在していた。

当初、オリンパス社 UDL-15 も静脈瘤治療に対する使用は許可されていたが、実際には食道静脈瘤に対するレーザー治療であり、この機器を下肢静脈瘤に対して応用利用が行われていたという背景がある。

これら医療機器は平成 18 年まで利用されており、安全性も確認されてきたが、これらすべてまとめて“適応外技術”とされ、“臨床的な使用確認試験”とすることで、保険外併用療法制度の評価療養とする仕組みを厚労省は設けた(2007 年 9 月 薬事日報より改変)。

http://rookery5.aviary.com/storagev12/3319500/3319802_c653_625x625.jpg

今回、われわれが検討した下肢静脈瘤に対するレーザー治療では使用周波数が 810nm であり、これは Hb、HbO₂ にもっとも吸収されやすい特性を有しており、レーザー光熱反応に適した波長と言われている[1-7]。

この周波数帯より長波長となる領域では Hb、水分には比較的吸収されにくくなってきており、熱へと変換されにくい結果となる。

しかしながら、さまざまなレーザー治療機器が受け入れられた背景には、機器性能の向上を謳ったものや『血液への影響は少なく、血管壁へ反応しやすい』、『血液への影響は受けにくい』等、真空中におけるレーザー波長だけの特性がひとり歩きを始めてしまい、それを盲信してしまっている発言が多々見受けられた[8-10]。

この背景としては下肢静脈瘤に対するレーザー治療では、先進医療から外れた施設(高知大学医学部附属病院、新東京病院以外)では、全例が自費診療による運用が行われており、薬事承認が得られていない治療機器を医師個人が輸入し、使用しているという事情があった。レーザー光熱反応の発生している部位はレーザーファイバー先端の Carbon Cap が非常に重要な位置を占めているということが前年度の研究[1]で判明した。

今年度は、その Carbon Cap の産生時期、産生状態、そしてその発生メカニズムについての詳細な検討が行われた。

まとめると、① Carbon Cap はレーザー出力後、20msec 程度で血液中に産生される。②レーザー出力が 10W 以上の高出力で効率良く Carbon Cap が産

生される。③レーザー光はHbに吸収されることに比べ、Carbonへの吸収による熱発生が重要、との結論に達した。

レーザーファイバー先端の付着したCarbonは剥がれやすく、一定の状態を保持するためには直線的に一定のスピードでファイバーを牽引する必要がある。

以上より、下肢静脈瘤におけるレーザー治療では今回、利用したbare fiberによるレーザー焼灼であるが、そのほとんど(99%以上)がCarbon Capに対するレーザー光の吸収によるものであるといえる。

近年ではレーザーファイバー先端にCarbon Cap付着しにくいRadial Fiberが注目されているが、この方式によるレーザー光熱反応及びCarbon Cap産生の研究など、本研究と同様の実験は必要となるであろうと考えている。

今回、実験で用いたUDL-15を標準としてレーザー光熱反応の割合を検討し、より効率的にかつ安全に焼灼が行える治療機器の評価を早急に行われる必要があると考えている。

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UDL-15は治療機器焼灼性能評価の基準となりうる。

F. 健康危険情報

なし

G. 論文、研究発表

川田 通広, 伊藤 基己紀, 木村 正廣, 笹栗 志朗: 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ついて ~ 810nm 半導体レーザーによる実験的検討 ~. 静脈学 20(4): 299-305, 2009.

川田 通広, 岡崎 泰長, 西森 秀明, 笹栗 志朗: 下肢静脈瘤 EVLT 治療におけるピットフォール. 第 16 回クリニカル ビデオ フォーラム, 東京, 2009.3.21.

川田 通広, 岡崎 泰長, 西森 秀明, 笹栗 志朗: 下肢静脈瘤治療におけるファイバー先端温度変化について. 第 109 回日本外科学会, 福岡, 2009.4.2.

川田 通広, 岡崎 泰長, 西森 秀明, 笹栗 志朗: Endovenous laser treatment(EVLT)における長期成績とその問題点について. 第 37 回日本血管外科学会総会, 名古屋, 2009.5.13.

Michihiro Kawada, Shiro Sasaguri: Relationship between thermal effect and carbon cap formed at the end of laser fiber for 810nm EVLT procedure. XVI World Meeting of the Union Internationale de Phlebologie, Monaco, 2009.8.31.

Michihiro Kawada, Nobuo Kondo, Shiro Sasaguri: New theory for the mechanism of action on 810nm EVLT procedure. China-Japan Cardiovascular Forum, China, 2009.10.10.

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

なし

reference

1. 川田通広, 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ついて ~ 810nm 半導体レーザーによる実験的検討 ~ 静脈学, 2009.
2. Weiss, R.A., Comparison of endovenous radiofrequency versus 810 nm diode laser occlusion of large veins in an animal model. Dermatol Surg, 2002. 28(1): p. 56-61.
3. Proebstle, T.M., Comment on R. A. Weiss : "comparison of endovenous radiofrequency versus 810 nm diode laser occlusion of large veins in an animal model". Dermatol Surg, 2002. 28(7): p. 648.
4. Mordon, S.R., B. Wassmer, and J. Zemmouri, Mathematical modeling of endovenous laser treatment (ELT). Biomed Eng Online, 2006. 5: p. 26.
5. Goldman, M.P., Endovenous laser treatment of the greater saphenous vein at 810nm. Lasers Surg Med, 2002.
6. Optical Properties of Circulating Human Blood in the Wavelength Range 400-2500 nm.

1998.

7. Black, J.F., N. Wade, and J.K. Barton, Mechanistic comparison of blood undergoing laser photo-coagulation at 532 and 1,064 nm. *Lasers Surg Med*, 2005. 36(2); p. 155-65.

8. Proebstle, T.M., 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(4); p. 729-36.

9. Proebstle, T.M., et al., Endovenous treatment of the great saphenous vein using a 1,320 nm Nd:YAG laser causes fewer side effects than using a 940 nm diode laser. *Dermatol Surg*, 2005. 31(12); p. 1678-83; discussion 1683-4.

10. Goldman, M.P., M. Mauricio, and J. Rao, Intravascular 1320-nm laser closure of the great saphenous vein: a 6- to 12-month follow-up study. *Dermatol Surg*, 2004. 30(11); p. 1380-5.

Ⅱ. 分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）
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
研究分担者 川田 通広 高知大学外科2 助教

下肢静脈瘤レーザー治療 (EVL: endovenous laser treatment) は 2001 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。世界各地で行われるに従い、種々のレーザー機器が開発、導入され良好な治療成績が報告されてきた。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 30 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は安全であり有効なオプションであると結論できた。

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 EVLT 法）の安全性と有効性について検討する。

B. 研究方法

使用機器はレーザープローブ DM-4065 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) 膝下部より局所麻酔下に静脈内へ穿刺針を挿入、逆流血を確認後、ガイドワイヤーを挿入。さらにカテーテルを挿入後、レーザープローブを血管内に刺入。
- 4) 術中超音波検査にて深部静脈より 5 cm 離れた位置にレーザープローブ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) レーザープローブでの照射終了後、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。

倫理面への配慮

研究参加者は、本研究への参加または不参加を自由に選択できること、また、いつでも同意の撤回ができること、さらには、たとえ本研究に協力しなくても、あるいは、途中で参加を中止しても何ら不利な取り扱いを受けないことが保障される。また、本研究の意義、目的、方法、患者が被りうる不利益および危険性について説明文書 (別紙 1) を作成し、文書および口頭で十分な説明を行い、同意書への記載を依頼した。

C. 研究結果

症例数 累計 30 例 30 本、男女比 14 : 16 (Fig.1)

脱落症例：0 例 (0%)

施行部位内訳 (Fig.2)：

Lt-GSV11 例 Lt-SSV2 例 Rt-GSV16 例 Lt-SSV1 例

1 肢に対して平均レーザー量 $3157.5 \pm 739.4J$ 及び平均照射時間 526.3 ± 123.2 秒で治療を行った。術後平均観察期間 758 ± 24 日、初回閉塞成功例は $30 / 30$ (100%) で術後静脈閉塞率は $30 / 30$ (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除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 変化は術前に比べて男女とも 1 ヶ月、3 ヶ月、6 ヶ月、1 年後ともに有意 ($P < 0.05$) に低値であった。また、VCSS 値は時間とともに低下傾向を認めた (Fig.3)

D. 考察

下肢静脈瘤に対する治療ではレーザー治療が 2001 年より Min, Navarro ら [9-11] により臨床応用され、その後も広く応用されてきた。原理としてはレーザー光を血液に吸収させ、ファイバー先端より生じる発生熱で血管内皮を焼灼させていくことによる。この高熱により血管は縮小していき、損傷した内膜周囲の残存した内腔では血液凝固が始まる。その後、静脈内には血栓閉塞となり、血栓自体が器質化することで静脈血逆流遮断するといわれている。

よって血液逆流により下腿のだるさ、攣り感など下腿筋肉内静脈血鬱滞症状、さらには、皮膚への静脈血液停滞により皮膚炎症などの認められる場合がある。場合によっては皮膚の痒みが出現したり、局所炎症から皮膚の発赤、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場合がある。

これら下肢静脈血の鬱血に対して、保存的治療である弾性ストッキング圧迫療法が長期間、行われる場合が多い。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、術前、術後に装着が行われる。しかしながら深部静脈逆流による鬱血症状がある患者の場合、長期にわたり弾性ストッキングを装着する必要がある。その場合はストッキング長期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。

よって、今回の VCSS 結果から検討すると、深部静脈弁不全のない患者に対しては伏在静脈に対するレーザー治療により、下腿血液鬱血が解除され、1 か月目にはほとんどの患者 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しても根治性の面から同等であるといっても過言ではない。しかし、現在の段階では先進医療で行われているため、治療費の面では静脈剥去術が有利である。

今後、全国的にレーザー治療手技の統一化が望まれており、なかでも静脈壁の完全焼灼が可能となれば根治性の面でも静脈剥去術と同等となり、さらには多くの施設でも行われるようになると考えられる。

また穿刺だけによる EVLT 法では整容性が非常に優れており、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行える術式になると考えられる。

今回の全例 30 例の使用確認試験により安全性および有効性が証明された。

問題点としては、現在において治療費が第一に挙げられることとなる。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る、保険診療による治療が広く浸透している本邦では、EVLT 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のですが、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。

自費診療での治療については、各医療機関でそれぞれの医師が個人輸入という形で各社より出ているレーザー治療機器を購入して使用、減価償却を余儀なくされるために、最終的に患者本人の自費負担額に影響してしまうという悪循環に陥っていることが現在の問題である。

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、海外製造メーカーの HP によると、欧米では治

療手技の 60% 以上 [12] で行われている。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 30 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. 下肢静脈瘤に対する治療ではレーザー光による焼灼法は安全かつ有用である。

F. 論文、研究発表

川田 通広, 伊藤 基巳紀, 木村 正廣, 笹栗 志朗:

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ついて～810nm半導体レーザーによる実験的検討～. 静脈学 20(4): 299-305, 2009.

川田 通広, 岡崎 泰長, 西森 秀明, 笹栗 志朗: 下肢静脈瘤 EVLT 治療におけるピットフォール. 第 16 回クリニカル ビデオ フォーラム, 東京, 2009.3.21.

川田 通広, 岡崎 泰長, 西森 秀明, 笹栗 志朗: 下肢静脈瘤治療におけるファイバー先端温度変化について. 第 109 回日本外科学会, 福岡, 2009.4.2.

川田 通広, 岡崎 泰長, 西森 秀明, 笹栗 志朗: Endovenous laser treatment(EVLT) における長期成績とその問題点について. 第 37 回日本血管外科学会総会, 名古屋, 2009.5.13.

Michihiro Kawada, Shiro Sasaguri: Relationship between thermal effect and carbon cap formed at the end of laser fiber for 810nm EVLT procedure. XVI World Meeting of the Union Internationale de Phlebologie, Monaco, 2009.8.31.

Michihiro Kawada, Nobuo Kondo, Shiro Sasaguri: New theory for the mechanism of action on 810nm EVLT procedure. China-Japan Cardiovascular Forum, China, 2009.10.10.

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

なし

reference

[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.

(cases)

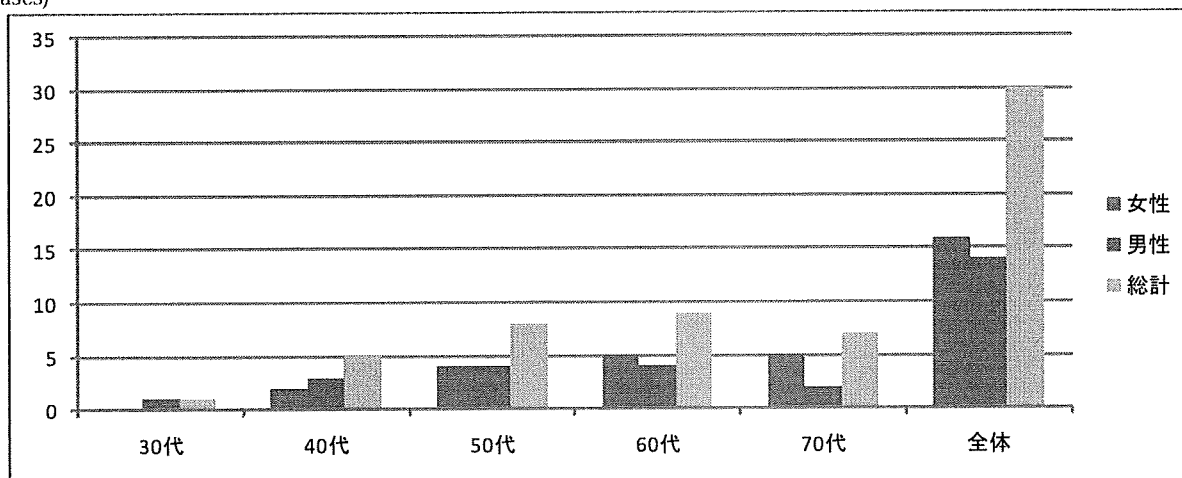


Fig.1 EVLT 施行患者年代別推移

(cases)

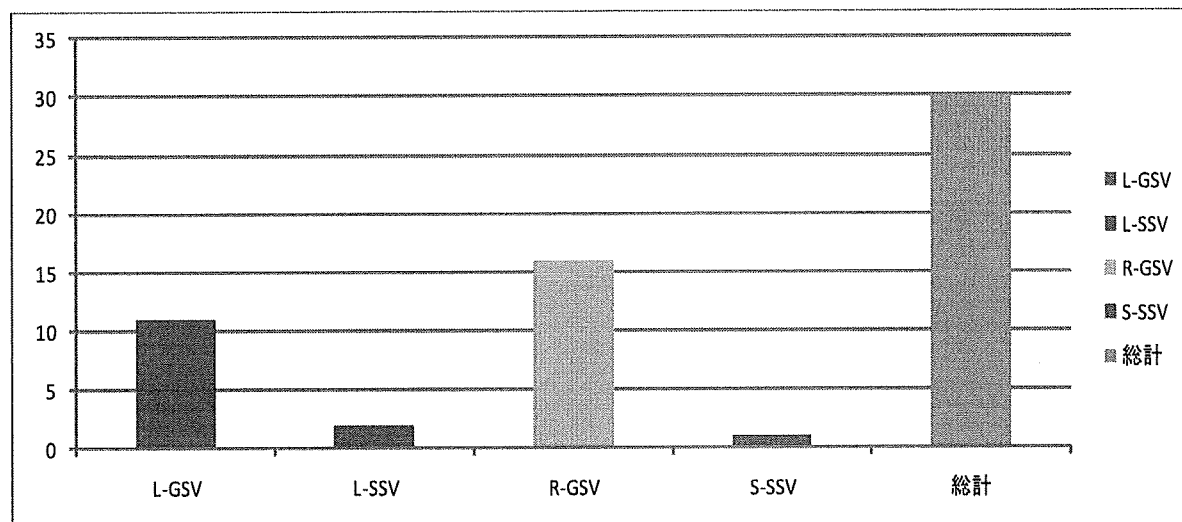
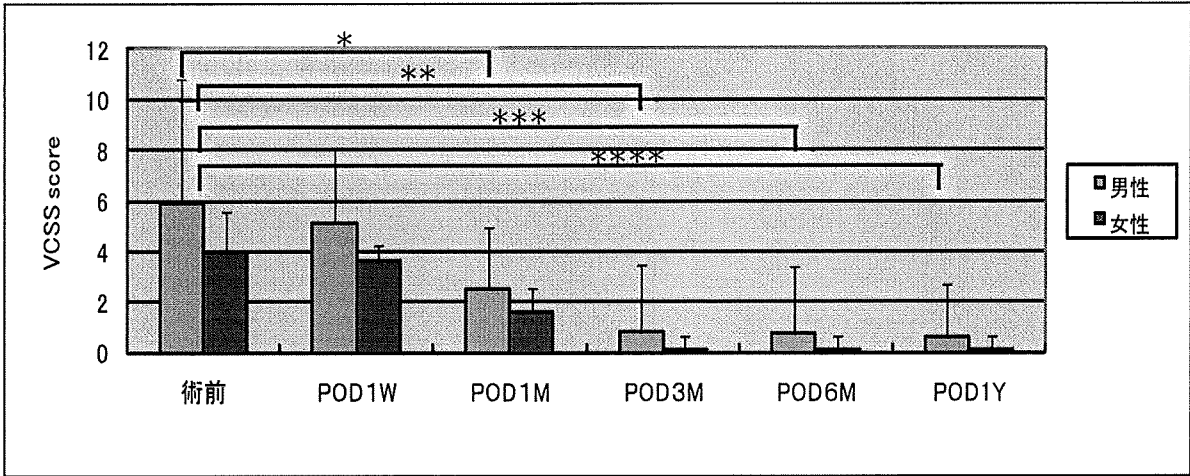


Fig.2 EVLT 施行部位別集計



* p<0.05

** p<0.01

*** p<0.001

**** p<0.0001

Fig.3 EVLT 施行後 男女別 VCSS 値推移

治療に関する説明および同意書

1. 名称

下肢静脈瘤に対する血管内レーザー治療法

2. 治療内容

下肢の血管(静脈)内にレーザー照射を行い、熱を発生させて血管の壁自体を焼くことで血管を閉塞(詰まらせる)治療

3. 治療の必要性

静脈には深部血管と浅部血管の2種類の血管があります。深部血管は体の深い部分を走行し、筋肉などに囲まれています。浅部血管は皮膚のすぐ下の脂肪に囲まれた場所を走行しており、ここの静脈の弁が壊れることで膨れて見えています。

この弁が壊れていることで静脈の血液が心臓に帰りにくくなり下肢に血液がたまってしまっています。この状態が慢性化することで静脈瘤の拡大、および皮膚に対する悪影響が及ぶ場合があります。

ひとによっては静脈血液の逆流により皮膚炎のみならず色素沈着により一部皮膚の色が変わってきいたり、炎症が繰り返し起こることで皮膚自体が硬くなったしまったり、その皮膚にかゆみなどが出現したときに爪で傷をつけてしまったりすると潰瘍といわれる“穴”ができてしまう場合があります。その場合は、さらに日常生活に支障が生じることもありえます。

この悪くなった静脈の逆流を止める治療の必要性があります。

なお、逆流が止まったのちに下肢の血液は迂回路をとおり深部静脈より心臓に帰っていくことで血液の循環は行われます。

4. 安全性について

平成19年9月現在、約350名の患者さんにこの治療を行いました。治療を必要とするような重篤な合併症(静脈血栓症、肺塞栓症、心肺異常など)は生じていませんし、治療直後より全員が歩行可能でした。このことから安全性はかなり高いものと考えています。

また、この治療に使う麻酔は局所麻酔で行われますが、通常の局所麻酔に比べ約10分の1程度に薄めることで広い範囲に使うことができるように工夫されています。

この低濃度大量浸潤局所麻酔法は、そのほかの外科領域の麻酔でも広く行われており、その安全性に関しても大きな問題はないと考えています。

5. この治療を受けることに関する適格である理由

超音波検査において下肢深部静脈には血栓および弁不全となってません。

また、採血結果でも血液凝固異常でないためにレーザー治療をより安全に受けることができると考えてます。

6. 他の治療法について

保険診療で認められている治療方法で安全に、かつ、根治性が得られると考えられている治療方法は現在のところ、静脈抜去術のみとなります。

しかし、この手術方法は多くの施設において、全身麻酔または脊椎麻酔下で行われるために、局所麻酔の治療に比べて侵襲が大きい(からだに負担がかかりやすい)と考えられます。

そのため、当院では最近、局所麻酔下静脈抜去術を行い侵襲をかけないよう治療を行っています。

その他、局所麻酔下での高位結紮術や静脈硬化療法は一時的に静脈瘤を小さくすることは可能ですが、比較的早期に再発(瘤の拡大)を認める場合が多いです。

7. 使用確認試験への任意参加について

この治療法に関しては高知大学医学部附属病院外科2は、高度先進医療で350例程度の治療を行ってきましたが、良好な成績できわめて安全であると考えられます。

今回、医療法の改正にあたり、先進医療における「使用確認試験」として行われ、レーザー治療の有効性及び安全性の確認を目的に2008年1月より2009年1月の期間行われます。この治療法が、他の治療法に比べて安全かつ有効であることを検証するものです。

よって患者さんの自由意志でこの治療法を選択することができます。

また、この治療法を受けることによる不利益はありません。

8. 同意の撤回の自由

この研究に協力していただけるかどうかは、自由意志であり強制されるものではありません。

いったん同意された後でも、いつでも同意を取り消すことはできます。

また、同意されない場合や同意を取り消した場合でも患者さんの不利益になることは一切ありません。

9. 予測される副作用および合併症に関して

抗生剤の予防投与を行います。それでも切開創の感染がある場合、抗生剤の変更などを行います。

リンパ漏を認める場合、超音波検査にて量を評価した後に適正に処理を行います。

血栓性静脈炎、術後疼痛を有する場合、冷却もしくは鎮痛剤を使用させていただきます。

局所麻酔アレルギーを予防するために問診を行います。

深部静脈血栓症および肺塞栓症を予防するために弾性ストッキングを履き、術後積極的な歩行を行っていただきます。

レーザー治療を行った患者さんの約2-3%に血管内血液逆流が再度認めました。適切なレーザーファイバーの選択や注意深いレーザー照射にて成功率を高める工夫を行っています。

なお、当院の治療はレーザー照射に加えて高位結紮切離術という治療を加えていますので、より安全で再発が起こりにくい工夫を行っています。

ただし、嚴重な経過観察をおこない、万一再発を早期発見した場合、その原因に対して適切な対処を行う体制を整えています。

また、術後に残っている静脈瘤はこの治療の後、圧迫のみで3ヶ月でほぼ気にならない程度まで小さくなっていきます。

しかし、気になるよう場合は外来で硬化療法(局所麻酔下で残っている血管に薬を入れてつぶす方法。5-10分程度)を行います。

10. 資料請求や研究の進行状況の開示について

希望に応じて今回の研究の計画や試験方法についての資料をお渡しします。

11. 研究成果の公表や他の医療機関への提供について

得られた研究成果は、個人が特定できないようにした上で、学会、学術雑誌などで公表させていただきます。

また、当院倫理委員会で検討したのちに、臨床研究結果を他の機関へ提供する場合があります。

12. 研究から生じる知的所有権について

研究結果に基づいて、特許などの知的所有権が生じる可能性があります。この知的所有権は、研究者らが研究やその成果の応用を行うことによって初めて生まれてきた価値に対するものです。したがって、研究参加者に知的所有権は発生しませんし、また、その知的所有権により経済的利益が生じて、研究参加者にその利益を獲得する権利はございません。

13. 費用について

下腿1肢につき 129,150円

なお、診療・検査・投薬・入院など一般治療と共通する部分に関しては保険適用となります。

14. 有害事象への保障について

「重篤な有害事象」もしくは「予期されない有害事象」が発生した場合、患者さんおよびそのご家族に可能な限り客観的かつ正確な情報提供し、医学的に最善と考えうる対処を行います。保障に関しては当院の規定に従って行います。

15. 診療記録やプライバシー保護について

本試験での登録はデータベースとしては行わず、すべて当施設電子カルテ内に記載保存を行います。

16. 倫理委員会および調査審議に関して

この治療法は2003年11月20日高知大学医学部倫理委員会で承認されて高度先進医療として施行され、2007年10月15日同委員会で使用確認試験としても承認されています。
年一回進行状況を倫理委員会に報告します。

17. 問い合わせ先

〒783-8505 高知県南国市岡豊町小蓮

高知大学医学部付属病院 外科二

川田 通広(電話088-866-5811)

同意書

高知大学医学部附属病院長 殿

私は、「下肢静脈瘤に対する血管内レーザー治療法」の内容について下記項目を含め十分な説明を受け、理解しましたのでその実施に同意いたします。

- 本治療の概要について（名称、治療内容）
- 治療の必要性
- 治療の安全性
- 治療に適格である理由
- 他の治療法について
- 被験者の利益・不利益およびそれに対する対応について（同意しなくても不利益がないこと、同意の撤回について）
- 予測される副作用及び合併症に関して
- 研究成果の公表とプライバシー保護について
- 研究から生じる知的所有権について
- 費用について
- 有害事象への保障について

平成 年 月 日

本人署名及び捺印

⑩

住所

電話

代諾者署名及び捺印

⑩

代諾者と本人との関係

住所

電話

説明者

高知大学医学部附属病院外科二

⑩

研究責任者

高知大学医学部附属病院外科二

⑩

〒783-8505 高知大学医学部歯科岡豊町小連
電話：088-866-5811、FAX：088-880-2227

EVLT におけるレーザー先端の CarbonCap の重要性 ～レーザー出力、J熱と Carbon Cap の大きさとの関係～

研究分担者 川田 通広 高知大学外科2 助教

下肢静脈瘤に対する血管内レーザー治療 (EVLT: Endovenous laser treatment) は 1 次性の拡張性静脈瘤に対して直接、血管内にレーザーファイバーを挿入し、直接血管壁をレーザー光を照射し静脈閉塞をさせる低侵襲な治療として広く行われている。しかし、ファイバー先端の炭化物の役割は不明瞭であり、温度変化に対して形成される Carbon Cap についての検討を行なった。

血液中に光ファイバーを挿入し、810nm のレーザー光を出力を 5W から 15W、照射時間を 1 秒から 2000 秒までそれぞれ変化させ、ファイバー先端から出力される総エネルギー量を変化させることで、先端に付着する Carbon Cap の大きさについて検討した。

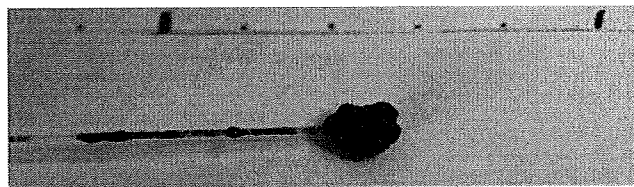
CarbonCap の大きさはレーザー出力総エネルギー量が 500 ~ 1500J までは、比例的に増加するが、2000J 以上では指数的に増えていくことが判明した。

The picture of carbon cap with constant energy (2000J) with increasing laser power from 5 to 15 watt

15W



10W



5W

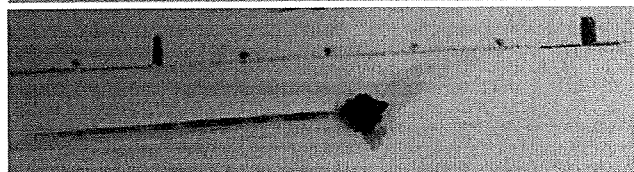


Fig.1 Photograph shows various CarbonCap growing with laser power from 5w to 15w.