特別解説**下肢静脈瘤に対する血管内レーザー焼灼術の臨床治験に携わった経験について**

小川 智弘

福島第一病院 心臓血管外科

(平成 24 年 5 月 26 日受理, 平成 24 年 5 月 28 日掲載決定)

Experience in the Clinical Trial of Endovenous Laser Ablation for Varicose Vein

Tomohiro Ogawa

Department of Cardiovascular Surgery, Fukushima Daiichi Hospital

(Received May 26, 2012, Accepted May 28, 2012)

要 旨

下肢静脈瘤に対する血管内レーザー焼灼術装置 (ELVeS 980 nm Diode レーザー) の販売承認申請のための臨床治験を行い、治験計画より約 6 年かけて 2011 年 1 月より保険適応となった。新規医療器具にあたるため、従来手術手技である静脈剥去術との多施設無作為比較試験を必要とした。血管内レーザー焼灼術は静脈剥去術と同様の安全性と効果を示した上に、より入院期間の短縮ができることが示された。また承認後は PMDA の指導にもあるが機器使用のラーニングカーブ高め、より安全かつ効果的使用に、関係医学会が教育および情報の共有が重要であると考えられた。

キーワード：血管内レーザー焼灼術，下肢静脈瘤，臨床治験

Abstract

Endovenous laser system (ELVeS 980 nm diode laser system) for primary varicose vein with the Japanese clinical trial was approved by the Japanese health and welfare ministry on January, 2011. It took approximately 6 years to get an approval of reimbursement for the technical and device fee from the preparation of applying to the authority. This clinical trial was set up a multicenter comparative study between endovenous laser ablation and stripping which is commonly performed. This study showed that endovenous laser ablation is as safe and effective as stripping with less duration of hospital admission. The education, analysis and distribution of information about endovenous ablation for varicose vein from the side of medical associations are important after this approval.

Key words：endovenous laser ablation, varicose vein, clinical trial

1. はじめに

下肢静脈瘤は血管疾患の中では最も多い疾患の一つであり、その病態は下肢静脈弁不全に伴う静脈逆流により、下肢静脈鬱滞と静脈高血圧が生じ、下肢静脈の拡大、蛇行に加えて下肢のだるさ、痛み、さらには皮膚の色素沈着、潰瘍などの臨床症状が認められるようになる。静脈弁不全は表在静脈である伏在静脈に認められることが多く、治療は伏在静脈逆流遮断として、1900 年前半からは伏在静脈結紮、抜去術行われているが、その中でも伏在静脈抜去術は全身麻酔や腰椎麻酔下に行われる比較的侵襲度が高い外科治療である。1930 年台ぐらいより硬化剤を注入して、静脈を閉鎖するといった低侵襲的な下肢静脈硬化療法が臨床に応用され急速に普及したが¹⁾、その後、再発率が外科的治療法より多いことが認められるようになり、低侵襲かつ外科的治療に匹敵する効果的な伏在静脈遮断が期待されるようになっていた。その中で血管内静脈焼灼術が欧米を中心として行われるようになり、本邦でも血管内レーザー焼灼術に対する臨床治験を行い、ようやく 2011 年 1 月より保険適応として使用できるようになった。

2. 血管内レーザー焼灼術

2.1 下肢静脈瘤に対する血管内焼灼術の歴史

高周波を利用した血管内焼灼術が 1964 年に報告され²⁾、その後ラジオ波血管内焼灼にて、拡大した静脈を収縮させることで静脈弁接合より静脈逆流を減少させることも試みられたが、静脈抜去に代わって静脈閉塞し、静脈逆流を遮断する方法が臨床応用されるようになり³⁾、1998 年に欧州で、1999 年に USA の FDA で認可され、その後急速に普及している。レーザーを使用した血管内焼灼術は 1989 年に報告され⁴⁾、1998 年に欧州で、1999 年に USA の FDA で認可され、ラジオ波と同様に普及している。本邦では血管内レーザー焼灼術が 2003 年⁵⁾、ラジオ波血管内焼灼術が 2004 年に報告され⁶⁾、それ以後高度先進医療または自費診療として細々と施行されていた。

2.2 血管内レーザー焼灼術における静脈閉塞

照射されるレーザーの先端周囲温度は 300℃ 以上に上昇する。その熱により血管壁を障害するが、静脈閉塞は血管内皮障害、中膜の膠原線維変性および血栓閉塞により起こる⁷⁾。遠隔期には線維化した静脈が収縮していく⁸⁾。

2.3 血管内レーザー焼灼術の波長

初期のレーザー血管内焼灼術はヘモグロビンに吸収性が高いとされる 810 nm の波長が利用され、その後ヘモグロビンと水に吸収性が高いとされる 940, 980 nm が、さらに現在では水により吸収性が高いとされる 1319, 1320, 1470 nm の波長が使用される傾向にある。現在、本邦で保険適応として使用できるものは波長 980 nm の半導体レーザーのみである。

2.4 低侵襲化へ向けたレーザーの工夫

血管内レーザー焼灼術では熱による焼灼静脈の穿孔、血管周囲組織の熱損傷などから、皮下出血や術後疼痛が少な

からず認められる。それらの一原因として、レーザー照射部位が直接静脈壁に当たることが考えられているが、先端にキャップを被せたり、レーザーが血管全体に照射されるように加工され、従来のレーザー装置より皮下出血や術後疼痛が軽減することも報告されるようになってきた⁹⁾。

2.5 下肢静脈瘤に対する血管内レーザー焼灼術の実際

血管内レーザー焼灼術は主に伏在静脈逆流を有する一次性下肢静脈瘤に適応となるが (Table1)、静脈拡大が大きく、蛇行が強い場合、血栓症の既往がある場合などは適応から除外されることが多い。本術式は多くが局所麻酔下に、大伏在静脈逆流に対しては膝部または下腿部大伏在静脈に穿刺または小切開にてシースを中枢側に挿入する (Fig.1)。次いで、焼灼予定部位の大伏在静脈周囲にエコーガイド下で、浸潤麻酔を注入する (Fig.2)。これにより、レーザー照射中の熱による疼痛と周囲組織の損傷を防止することができる。レーザーカテーテルをシースから挿入し、大伏在静脈—大腿静脈接合部より 1 cm 程度末梢側に留置する (Fig.3)。カテーテルの先端が大腿静脈を超えた位置でレーザーが照射されると深部静脈である大腿静脈の損傷や血栓症の発症といった重大な合併症を引き起こすことがあり、また大腿静脈接合部よりかなり末梢よりレーザーが照射されると大伏在静脈の再疎通をきたす原因となるため、レーザーカテーテル先端の位置確認はエコーガイド下で慎重に行う必要がある。レーザーカテーテルの適切な位置の確認後にレーザーを照射しながら、末梢にカテーテルを一定の速度で牽引する (Fig.4)。レーザーは連続または間欠的に照射され

Table1 Indication of endovenous ablation

- Primary varicose vein (saphenous type)
- With patients complaints or skin change, ulcer related varicose vein
- Without uncollectable coagulopathy
- Without ischemia in the leg and systemic infection

Fig.1 Catheter access: 18G needle is inserted for catheter access from great saphenous vein at knee under sitting position

Fig.2 Tumesent (local anesthesia) is put around saphenous vein for reduction of pain and prevention of the tissue injury surround saphenous vein

Fig.3 The positioning of laser fiber in a case of great saphenous vein reflux under duplex ultrasound

Fig.4 Steam babbles are produced in great saphenous vein during laser emission

Fig.5 Confirmation of intact of common femoral vein and complete obstruction of great saphenous vein using Duplex ultrasound

No color flow of great saphenous vein and homogeneous color flow of common femoral vein showed intact of common femoral vein and complete obstruction of great saphenous vein 7 mm distal from sapheno-femoral junction

るが、効果は照射エネルギー密度 (LEED, J/cm) が大きく関与していることが報告されている¹⁰⁾。

レーザー照射後にエコーにて深部静脈の損傷、血栓症がないことと大伏在静脈の閉塞を確認する (Fig.5)。最後に圧迫帯または弾性ストッキング着用させ、全身、局所状態が安定していることを確認後に帰宅させる。

術後の経過観察として、術 48 時間以内にエコーにて深部静脈の損傷、血栓症がないことと大伏在静脈の閉塞を確認、その後も定期的に経過観察することが望ましい。

2.6 術後成績との合併症

血管内レーザー焼灼術後の伏在静脈再疎通はほぼ 10% 以下¹⁾で、そのほとんどは術後 3 カ月以内に発症することが報告されている¹¹⁾。

合併症の多くは皮下出血、疼痛、表在性血栓性静脈炎、感覚障害であるが、重大な合併症として深部静脈血栓症、熱傷などが報告されている¹⁾。

3. 下肢静脈瘤に対する血管内レーザー焼灼術の臨床治験に至る経緯¹²⁾

欧州、米国の当局に認可されて以降、急速に血管内焼灼術が普及され、国際学会では血管内焼灼術の良好な臨床報告が多数認められるようになっていた。著者もレーザーとラジオ波血管内焼灼器具を個人輸入し、厳格なインフォームド Consent のもと臨床使用を行ったが、その使用に対しては完全自費診療のもと限られた症例のみへの施行にせざるを得なかった。医師主導下として外科系保険連合会を通

しての下肢静脈瘤に対する血管内焼灼術の手技料の保険申請も考慮されたが、実際に行われたのは治験中にずれ込み、結果的には効果があったかどうかは不明である。2004 年当時では医療機器販売会社よりの臨床機器使用申請から保険認可を獲得していく方法が一番早いと考えていた。そのころ複数の会社より下肢静脈瘤に対する血管内焼灼術について相談をうけ、現在の血管内焼灼術の臨床使用状態を変えるためには、厚生労働省より血管内焼灼機器の販売許可と保険認可を得ることを勧めた。またちょうどそのころは新規臨床機器の申請においても、以前の申請より厳しくなった時期で、申請に躊躇する企業がある中、株式会社インテグラルがその当時は最新の血管内レーザー焼灼術装置(Biolitic 社製 ELVeS 980 nm Diode laser system, Germany) の新規臨床機器の申請を行い、2004 年 9 月の医薬品医療機器総合機構 (Pharmaceutical and Medical Devices Agency; PMDA) との臨床治験相談にこぎつけた。

4. PMDA と治験相談¹²⁾

PMDA との初回相談では下肢静脈瘤に対する血管内レーザー焼灼術の安全性と効果を示すべく、多施設非比較試験を計画した。安全性には合併症を、効果および成績はレーザー焼灼術の成否が焼灼静脈の閉塞にあるため、焼灼静脈の閉塞率の検討を予定した。しかし、PMDA 側より本装置は新規医療器具あるため、既存の治療法との比較試験の実施を勧められた。初回の治験相談に基づいて、現在最も一般的と考えられる静脈剥去術との比較試験をするべく、治験計画を再考した。血管内レーザー焼灼術の特徴として低侵襲で効果的な静脈逆流遮断効果が得られる治療法との位置づけのもと主評価項目として低侵襲性を客観的に評価可能な下肢静脈瘤に特異的な QOL を点数化する CIVIQ 質問表¹³⁾ と静脈逆流を無侵襲的に評価できる空気脈波法の静脈逆流指標を設定した。副次評価項目としては安全性の評価として合併症、効果として焼灼静脈の閉塞率および医療経済評価との一部として入院日数を設定した。症例の観察期間はこれまでの報告により焼灼静脈の再疎通のほとんどが術後 3 カ月以内に起こることと¹⁰⁾、術後 6 カ月までとし、術 1 年後は非強制的な観察とした。

症例数はこれまでの報告を参考に、血管内レーザー焼灼術の合併症を綿密に観察するために、血管内レーザー焼灼術を少なくとも 60 例、静脈剥去術を 30 例とした。実施施設はこれまでに下肢静脈瘤治療に精通した 5 施設を選択し、多施設研究とした。

2005 年 11 月に二度目の PMDA と治験相談を行い、治験計画が承認され、2006 年 4 月より治験が開始された。

5. 多施設無作為比較試験¹²⁾

血管内レーザー焼灼術の経験がない 3 施設に対して、実技講習を行ったのちに治験を開始した。無作為に血管内レーザー焼灼術か静脈剥去術を振り分けたもの 3 例において、静脈剥去術に振り分けられた症例が治験を辞退することもあったが、結果的には症例に偏りは認められなかった。薬物の試験と異なり、治療法をブラインドにできず、バイアスを生じさせる可能性が高くなると考え

られた。血管内レーザー焼灼術は基本的には一術式であり、その結果は術者の技量にも左右される可能性が高く、一方で静脈剥去術については全参加施設において、経験が豊富であるといったバイアスも考えられた。比較試験は症例のエントリー期間も含めて 18 カ月で終了した。

結果、血管内レーザー焼灼術群が静脈剥去術群と同様に静脈逆流遮断効果を示し、静脈剥去術群に対し非劣性を証明したが、QOL の評価では当初期待した血管内レーザー焼灼術群が静脈剥去術群に比し、術後 QOL が高いことを証明することができなかった。合併症については両群とも重篤な合併症を認めなかったものの、治療肢の血腫の頻度が血管内レーザー焼灼術群で少ないことが示された。また、入院日数については静脈剥去術群で全身麻酔の比率が高い一方、血管内レーザー焼灼術群では局所麻酔下に行われていたこともあり、入院日数を短縮できた。

6. 臨床治験後より保険認可まで

臨床治験結果を当局に提出後、販売許可を得るまで 2 年、その後 6 カ月後に保険認可がおりた。本治験により血管内レーザー焼灼術の効果は静脈剥去術と同等であることが証明されたが、低侵襲性についてはレーザー焼灼術の優位性が証明されなかった。しかし、安全性、手技の習熟度に大きく影響される可能性、経済的効果、および世界的な使用状況などが考慮され、下肢静脈瘤に対する血管内レーザー焼灼術が認められたものと推測される。

効果的かつ安全に本装置を使用するため、販売後の追跡調査と販売するにあたり、本治療を理解し、講習を受けた医師に販売する付帯条項が付けられた。それを受け、日本静脈学会を中心とした関連 6 学会が血管内レーザー焼灼術実施管理基準を作成し、実施医、実施施設認定をうけた。医師および施設にレーザー機器を販売する方向になっている。本術式においてもラーニングカーブが認められ (Fig.6)、頻度は少ないながらも深部静脈血栓症の合併症を認めていることから、関連医学会が協力して、実施医の認定、教育、関連情報の共有を行うことは、安全かつ効果的な治療法として確立していくためには重要と思われる。

Fig.6 Learning curve of endovenous laser ablation (the rate of complications and pain after endovenous laser ablation at Fukushima Daiichi Hospital)

7. 最後に

ELVeS 980 nm Diode laser system を使用した下肢静脈瘤に対する血管内レーザー焼灼術は保険適応となり今後急速に普及していくことが考えられるが、レーザー医療機器については日進月歩の改良改善が続いており、すでに他の先進国ではより低侵襲と考えられる次世代のレーザー機器が臨床使用されている。新規術式を必要とする医療機器については審査および認可に時間がかかることはやむ負えないものの、レーザーの波長や装置の改良に対する新規医療機器の申請については効果的かつ効率的な審査および認可が望まれる。

参考文献

- 1) P. Gloviczki, A.J. Comerota, M.C. Dalsing, B.G. Eklof, et al.: The care of patients with varicose veins and associated chronic venous diseases: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum. J Vasc Surg, 53(5 Suppl): 2S-48S, 2011.
- 2) G. Werner, H. Alexnder, H.O. McPheetere: Electrofulguration, new surgical method for varicose veins. Minn. Med. J, 47: 255-257, 1964.
- 3) S. Maniffrini, V. Gasbarro, G. Danielsson, J.G. Chadler, A.F. Lennox, Z.A. Zarka, A. Nicolaides: Endovenous management of saphenous vein reflux. J Vasc Surg, 32: 330-342, 2000.
- 4) B. Puglisi, A. Tacconi, F. San Filippo: L'Application du Laser Nd: YAG dans le Traitement du syndrome variqueux: X Cong. Mond. UIP Strasbourg, Phlebologie, 839-842, 1989.
- 5) 小田勝志, 松本康久, 笹栗志郎. エンドレーザー法を用いた下肢静脈瘤に対する新しい低侵襲手術の経験. 脈管学, 43: 27-31, 2003.
- 6) 小川智弘, 星野俊一, 緑川博文. 下肢静脈瘤に対する高周波静脈焼灼術(radiofrequency endovenous obliteration)の成績—静脈剥去術との比較—. 静脈学, 15:315-320, 2004.
- 7) C.M. Fan, R. Rox-Anderson. Endovenous laser ablation: mechanism of action. Phlebology, 23: 206-213, 2008.
- 8) J. Desmytère, C. Grard, B. Wassmer, S. Mordon: Endovenous 980-nm laser treatment of saphenous veins in a series of 500 patients. J Vasc Surg, 46(6): 1242-7, 2007.
- 9) T.M. Proebstle, T. Moehler, S. Herdemann: 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, 44(4): 834-9, 2006.
- 10) M. Sadek, L.S. Kabnick, T. Berland, N.S. Cayne, et al.: Update on endovenous laser ablation: 2011. Perspect Vasc Surg Endovasc Ther, (4):233-7, 2011.
- 11) R.J. Min, N. Khilnani, S.E. Zimmet: Endovenous laser treatment of the saphenous vein reflux: Longterm results. J Vasc Interv Radiol, 14: 991-996, 2003.
- 12) 小川智弘. 下肢静脈瘤レーザー手術の治験が通るまで. O plus E, 34:131-134, 2012.
- 13) R. Launois, J. Reboul-Marry, B. Henry: Construction and validation of a quality of life questionnaire in chronic lower limb venous insufficiency (CIVIQ). Quality Life Res, 5: 539-554, 1996.

著者紹介

小川 智弘 (Tomohiro Ogawa)

平成 3 年 3 月, 福島県立医科大学 卒業.
平成 7 年 3 月, 福島県立医科大学大学院 卒業. 平成 7 年 4 月, 福島県立医科大学附属病院 心臓血管外科 入局. 平成 11 年 2 月, アメリカ合衆国 ハワイ州ハワイ大学ストラウブ病院 留学. 平成 12 年 9 月, 特別医療法人福島厚生会福島第一病院 循環器科部長. 平成 16 年, American Forum Member, 現在に至る. 日本心臓血管外科専門医, 日本循環器学会専門医, 日本外科学会専門医, 日本胸部外科学会認定医, 身体障害者福祉法指定医.