総説**REVIEW ARTICLE****下肢静脈瘤に対する血管内焼灼術におけるパルスレーザーの現在と未来**

榊原 直樹

江戸川病院心臓血管外科 下肢静脈瘤センター

(平成 26 年 5 月 12 日受理, 平成 26 年 8 月 24 日掲載決定)

The Present and Future of Pulse Laser in Endovenous Ablation for Varicose Vein

Naoki Sakakibara

Department of Cardiovascular Surgery, Varicose Vein Center, Edogawa Hospital.

(Received May 12, 2014, Accepted August 24, 2014)

要 旨

下肢静脈瘤に対する血管内レーザー焼灼術 (EVLA) を安全かつ有効に行うためには, 凝血塊形成, 熱制御, 血液侵達度, 静脈壁のレーザー生体反応を解明する必要がある。現況では連続波レーザーが主流であるが, 著者らはパルスレーザーのパルス幅をマイクロパルセーション化する clear tip mode (CTM) を開発した。本稿ではパルスレーザーの光学特性から CTM 初期臨床成績までの経緯を論じたい。

キーワード: 下肢静脈瘤, パルスレーザー, パルス幅, マイクロパルセーション, 臨床成績

Abstract

Coagulation, thermal control, penetration in blood and laser-vein wall interaction are key factors for endovenous laser ablation. Although continuous-wave laser is popularly used, we have introduced a new concept of clear tip mode according to the micropulsation theory as pulse duration is limited in microsecond. Details of clear tip mode based on laser-tissue optics and initial clinical experience are discussed.

Key words: varicose vein, pulsed laser, pulse duration, micropulsation, clinical outcome

1. 緒言

日本人における下肢静脈瘤の頻度は43%と言われ、女性に多い疾患である¹⁾。弾性ストッキング、硬化療法、外科治療による組み合わせが主流であったが、2000年代に入り血管内治療が盛んになった。主な血管内治療として、レーザー焼灼術 (endovenous laser ablation: 以下 EVLA) と高周波焼灼術 (radiofrequency ablation) がある。

EVLAの原点は、1985年頃に冠動脈や末梢動脈の動脈硬化性病変に対する低侵襲的治療として行われ始めたレーザー血管形成術である。この時代に、血管内でレーザー照射を行う上で重要な知見が基礎実験で数多く検証され、血管内でのレーザー生体反応が少しずつ解明されてきた。EVLAとして歴史に登場したのは、1989年に Puglisi ら²⁾が行った静脈内レーザー照射の臨床応用である。1999年に Boné³⁾が diode レーザーを用いた治療を、2001年に Navarro ら⁴⁾が大伏在静脈 (great saphenous vein: 以下 GSV) に対して波長 810 nm diode レーザーによる EVLA の有用性を報告した。その後、米国食品医薬品局 (FDA) は 2002 年に波長 810 nm, 980 nm, 940 nm の diode レーザー、2004 年に波長 1320 nm Nd:YAG レーザー、2006 年に波長 1319 nm Nd:YAG レーザー、2008 年に 1470 nm diode レーザーを認可した。我が国でも、2003 年に小田ら⁵⁾が波長 810 nm diode レーザーによる EVLA を初めて報告し、高度先進医療による臨床試験が国内 2 施設で行われた。その後、波長 980 nm diode レーザーが 2010 年 6 月に薬事承認を受け、2011 年 1 月に保険収載された。この承認機器により国内では爆発的に EVLA が普及したが、有害事象も散見され満足できるものではなかった。2014 年に入り、波長 1470 nm diode レーザーとプリズムで全周性側方照射する radial 2Ring-tip fiber を組み合わせたシステムの薬事承認が下り、保険収載された。

このように EVLA は波長を中心に医療機器の発展を遂げてきたが、肝心の治療メカニズムが解明される前に、臨床応用が先行してしまった医療技術である。医学系論文では、照射パワー、波長、diode や YAG のようなレーザー発振装置の種類でレーザー治療を表現することが多い。臨床成績の比較でも、波長のみで単純に並べられていることが多く、連続波 (CW) レーザーやパルス (PW) レーザーなどの発振法が混同されている。一方、工学系論文では照射パワーや波長以外に、発振法、照射エネルギー密度 (フルエンス)、照射スポットサイズなどの情報がないと、議論のテーブルにつけない。Neumann ら⁶⁾が指摘するように、物理学者 (あるいは工学者) と医師は、異なる用語や定義でレーザー治療を論じているため議論がかみ合わない事が多く、アカデミアの医工連携が不十分であることを痛感する。

こうした背景のもと、2007 年より 1320 nm Nd:YAG PW レーザーを用いた EVLA 照射条件を独自の *in-vitro* 実験で検証しながら、臨床応用を積んできた。海外でも、PW レーザーによる EVLA の臨床報告⁷⁻¹⁰⁾はそれほど多くなく、治療メカニズムに関する基礎実験¹¹⁻¹³⁾もわずかである。本稿では、EVLA の治療メカニズムからみた PW レーザーの位置づけを検討し、新しく開発したマイクロバルセーションとその臨床応用について論じる。

2. 治療メカニズム

EVLA を普及させるためには、合併症や再疎通の原因を突き詰めながら、治療機器の改良を進める努力が必要である。とくに、皮下出血、疼痛、静脈内熱関連血栓症 (endovenous heat-induced thrombosis: 以下 EHIT) などの合併症は、治療メカニズムを解明しない限り、回避することはできない。

2.1 直接接触説 (Direct contact theory)

2002 年に Navarro ら¹⁴⁾が米国特許申請書に最初に記載した説で、ファイバー先端に形成される高熱を帯びた炭化凝血塊の直接接触により、静脈壁が熱変性を起こすメカニズムである。凝血塊にレーザー光が吸収され続けると、血液が炭素とガスに分離して黒色の炭素層が発生する¹⁵⁾。この炭素層はあらゆる波長の光を吸収するため、1000°C を越える高熱層に変化する。高熱層周囲の血液温度が急上昇すると、血球成分が蛋白変性を起こして凝血塊がその周囲に付着する。この繰り返しによって、ファイバー先端にマッチ棒の先のような球状の高熱体が形成される。さらに高熱体から周囲への熱拡散が起こらないと、ファイバーは高熱により融解する。しかし、高熱炭化凝血塊が直接接触していない部位にも組織学的に熱変性を起こしていること、0.6 mm の带状の熱変性があれば静脈収縮を起こせることから、直接接触説のみでは説明がつかないという意見がある¹⁶⁾。

2.2 静脈内におけるレーザー光熱反応 (optical-thermal response)

標的組織にレーザーが吸収され、それにより発生する熱が組織変性を起こすレーザー本来の治療メカニズムである。その解明には、標的組織に至るまでに起こる吸収・散乱によるレーザー光の減衰、到達した標的組織への侵達度、レーザー光吸収による組織傷害を段階的に論じる必要がある。EVLA では、レーザー光がファーストコンタクトする生体組織は血液で、血液中を侵達してから標的組織である静脈壁に到達する。Hegar ら¹⁷⁾は EVLA による静脈閉塞のメカニズムを治療中からその後の経過を含めて、光熱生体反応期 (治療中)、早期閉塞リモデリング期 (0-1 週間)、中期閉塞リモデリング期 (1-3 週間)、長期閉塞リモデリング期 (3 週間以上) の 4 段階に分類している。静脈に何らかの非可逆的な傷害機構が発生すれば、Hegar らの静脈閉塞リモデリングは起こる。EVLA では血液と静脈壁の侵達度とそれによる熱発生が治療メカニズムの中核をなす。以下に、照射されて数秒以内に血液と静脈壁に起こるレーザー光熱生体反応をまとめる。

2.2.1 血液のレーザー生体反応

レーザー光が血液に暴露された時の生体反応は、吸収係数 (μ_a)、散乱係数 (μ_s)、減衰係数 (μ_{eff}) などの光学特性から伺い知ることができる。Table 1 上段は Vuylsteke ら¹⁸⁾が報告した血液の光学特性である。波長 1320 nm 以上では、基本的にヘモグロビンには吸収されない水分選択的吸収特性 (water-selective wavelength: 以下 WSWL) を示す波長であるが、血液への吸収係数はむしろ高い。とくに波長 1500 nm では μ_s は小さいが、 μ_{eff} は他の波長

Table1 Extinction coefficient related to wavelength in blood and vein wall. (from Vuylsteke *et al.*¹⁸⁾)

		810 nm	940 nm	980 nm	1320nm	1500 nm
Blood	μ_a (mm ⁻¹)	0.16	0.25	0.28	0.38	3.0
	μ'_s (mm ⁻¹)	0.73	0.64	0.6	0.54	0.52
	μ_{eff} (mm ⁻¹)	0.65	0.82	0.86	1.02	5.63
Vein wall	μ_a (mm ⁻¹)	0.2	0.12	0.1	0.3	2.4
	μ'_s (mm ⁻¹)	2.4	2.13	2.0	1.8	1.7
	μ_{eff} (mm ⁻¹)	1.25	0.9	0.79	1.37	5.43

μ_a : absorption coefficient in blood or vein wall

μ'_s : reduced scattering coefficient in blood or vein wall

μ_{eff} : optical extinction in blood or vein wall

よりも5倍以上大きい。波長940 nmは血液中を0.3 mmしか侵達できないことから¹⁶⁾、波長1320 nmでは0.24 mm、波長1500 nmでは0.04 mmしか侵達できず、ファイバーから照射された瞬間にほとんどが血液に吸収されてしまうことになる。血液のレーザー生体反応は熱による血球破壊と蛋白凝固で、凝血塊を形成しファイバー先端に付着する。それにより、ファイバー先端のレーザー照射効率は劇的に低下し、凝血塊の蓄熱により温度は瞬時に300℃以上に上昇して炭化する。以上から、WSWLでも血液中を侵達することができず、血液がある限り静脈壁のレーザーによる焼灼は起こりえない。

2.2.2 静脈壁のレーザー生体反応

Table1 下段はVuylstekeら¹⁸⁾が報告した血管壁の光学特性である。各係数は血液と同じ傾向を示し、波長1500 nmの μ_{eff} はヘモグロビン選択吸収波長 (Hemoglobin selective wavelength: 以下 HSWL) の6倍大きい。野添ら¹⁹⁾も、実験にて静脈壁の μ_a が波長980 nmで0.22 mm⁻¹、波長1470 nmで2.01 mm⁻¹とあるため、エネルギーの吸収については、波長1470 nmの方が波長980 nmよりも6倍大きくなる。また、 μ'_s がそれぞれ0.74 mm⁻¹、1.55 mm⁻¹、静脈壁への侵達度は1.26 mm、0.22 mmであった。したがって、静脈壁の厚さをおよそ1 mmと仮定すれば、波長1470 nmの光のエネルギーのほとんどが静脈壁にとどまり、かつ、吸収されやすいため炭化に至りやすい。一方、波長980 nmの光は侵達度も高く、静脈壁へのエネルギーの吸収は波長1470 nmの光に比べ小さいと考えられる。しかし、平均パワー密度910 W/cm²で10秒間照射したところ、波長980 nmは静脈収縮のみだったが、波長1470 nmでは静脈収縮と静脈穿孔を認めた。同じ平均エネルギー密度で焼灼したはずなのに、静脈壁侵達度の浅い波長1470 nmの方が穿孔した理由は何であろうか。著者は以下のように、説明したい。

レーザーは標的組織に到達すると、吸収・散乱を繰り返しながら組織の深部に向かって侵達する。照射された光エネルギーは、侵達可能な深さに至るまでに組織に吸収されて、熱を発生する。パワー密度、照射時間、およびスポットサイズが同じであれば、エネルギーを吸収した組織容積は侵達度が浅ければ小さく、深かければ大きくなる。従って、組織体積が小さいほど吸収されたエネ

Fig.1 Schematic drawing of laser penetration into tissue and heat production. Shallow penetration may produce high temperature because of high density of heat accumulation and carbonization.

ルギー密度が高くなるため、組織は高い温度まで上昇すると考えられる。静脈壁にはヘモグロビンが存在しないため理論的には HSWL は吸収されないはずであるが、実際には穿孔を起こす程度まで静脈が焼灼されることが分かっている。波長980 nmは波長1470 nmよりも6倍深く侵達するため、エネルギーを吸収する組織容積も6倍大きい。そのため、吸収されたエネルギー密度は低くなり、熱エネルギーの発生は少なくなり温度上昇は少ない。一方、波長1470 nmは吸収される組織容積が小さいため、吸収されたエネルギー密度が高くなり、高い熱エネルギーが発生する (Fig.1)。この熱エネルギーが静脈壁外膜に向かって伝搬するため、静脈収縮が波長980 nmよりも波長1470 nmの方が強く起こりやすいと考えられる。さらに過剰な熱蓄積が小さな組織容積に起こると、表層は黒色に炭化する。この炭化が起こると μ_a は飛躍的に高くなり、一気に熱エネルギーの伝搬が加速して静脈穿孔を招く。波長1470 nmの方が内膜の蒸散による楔状の内膜欠損像が目立っていることも、波長980 nmよりも内膜表面に吸収されて高温になった証拠と言えよう。レーザー光の侵達度が浅いことが、静脈穿孔を起こしにくい理由にならないことに注意すべきである。

2.3 Steam bubble 説 (heat pipe 説)

EVLAを開始すると、レーザー誘起気泡 (Laser-induced bubble: 以下 LIB) が発生して、静脈内腔が埋め尽くされエコー輝度が高くなる。静脈壁にもレーザーが吸収されると空砲形成を認めるが、組織学的には血液内に発生する気泡よりもはるかに少なく、正常なエコー画像を遮るほどの空砲は静脈壁には認めない。焼灼開始直後には LIB が GSV 中枢側に移動して、GSV 起始部から大腿静脈へ流れ込む像をしばしば観察する。LIB の集団は次第に散り散りの気泡に分散して、ファイバー先端の末梢側にもファイバーの周囲を抜けて移動していく。これはパイプの中で、高温領域から低温領域に気泡が移動する様子と似ていることから、heat pipe 現象と言われている。

る²⁰⁾。LIBは100℃の水蒸気とされ、静脈内腔をLIBが移動することで静脈内膜が熱変性を起こすと説明された。また、その近傍の血液にもLIBの熱が伝搬するため、高温化した血液が静脈内膜の熱変性を誘導するとも言われている。しかし、LIBの熱量が照射エネルギーの1.6%しかないことがわかり²¹⁾、LIBが焼灼メカニズムの主体ではないと考えられるようになった。LIBにより血液が70℃以上の高温に暴露されれば、血球成分はすぐに崩壊して血液蛋白は熱変性による血液凝固を起こすはずである。著者の経験では、大腿静脈へ流れ出たLIBによって深部静脈血栓症を起こした症例はなく、EVLAを施行中に静脈瘤切除後の側枝断端から漏れ出てきた気泡による熱傷も起きていない。以上から、heat pipe現象のように動いているLIBには、静脈壁を熱変性させるような熱エネルギーは存在しない可能性がある。それでは、熱のない発泡現象とは何であろうか。

液体の発泡現象には2通りの発生機序が考えられている。ひとつは液体が加熱されて起こる沸騰で、もうひとつは液体が加減圧されて起こるキャビテーションである。後者は炭酸飲料を振ってから栓を抜くときに泡立った液体が勢よく飛び出す現象で、液体には熱は加えられていない。自然界では高速の流体または高速の物体が水中を運動するときに見られる現象である。PWレーザーによるEVLAでは、ファイバー先端で高エネルギーのレーザーが血液と瞬時に接触するため、熱と同時に高速の血液流動現象が発生している可能性がある。最初はクラウド・キャビテーションが発生しているが、次第に消滅しながら大きめの気泡のみが残ってトラベリング・キャビテーションに変わる。静脈内を動いているトラベリング・キャビテーションをheat pipe現象と見間違えているのではないか。

3. パルスレーザーの位置づけ

3.1 選択的光熱破壊理論 (Selective photothermolysis)

1983年にRox-Andersonら²²⁾により提唱された選択的光熱破壊理論(以下SP理論)では、第一にレーザー光が標的組織に到達して選択的に吸収されること、第二に熱の拡散が周囲組織に及ばず標的組織のみに止まること、第三に標的組織を破壊するのに十分な照射エネルギーを与えることが基本とされ、波長、照射時間、照射エネルギーを三つの条件に挙げた。SP理論は主に皮膚科領域の治療を念頭に考えられた理論であるが、EVLAでは標的組織は静脈壁、そこに到達するまでの組織が血液にあたる。まず、レーザー光を標的組織へ到達させる必要があるが、EVLAでは血液中での侵達度がほとんどない波長が使われているため、そのままでは静脈壁には到達できない。今まではWSWLの方が血液に吸収されないため、HSWLよりも血液中を侵達しやすいと考えられていたが、最近では波長を変えても差がないことが実験的に証明されている²³⁾。また、高いピークパワーをもつレーザー照射ならば光機械作用が加わるため、血液中での侵達度を高める効果があると考えられる。このように、SP理論はEVLAの本質を解明する上でも重要な概念であり、その意味でEVLAは皮膚科レーザー治療よりも30年後塵を拝している。

3.2 熱緩和時間

標的組織にレーザー光を照射しただけでは、選択的な破壊をすることはできない。連続照射時間が長いと、標的組織で発生した熱エネルギーが周囲組織へ急激に拡散して、熱傷害を及ぼすからである。これを解決するには、連続照射時間を短縮して過剰な熱エネルギー産生を抑制することと、照射休止時間を長くにとって周囲への緩やかな放熱により標的組織に熱傷害を限局させることである。一般的に、周囲組織への放熱によりピーク温度の1/e(約37%)まで温度が下がるのに要する時間を熱緩和時間と呼んでいる。熱拡散理論で計算すると、皮膚の毛細血管の熱緩和時間は480マイクロ秒²²⁾とされている。EVLAの治療対象となる表在静脈の血管径(5 mm前後)は毛細血管よりもかなり大きいので、熱緩和時間は長いと推察される。レーザーが侵達する血液についても、過剰な熱産生を抑制するためには血液の熱緩和時間を考える必要がある。連続照射中も放熱をしながら熱の蓄積を防がないと、組織破綻(EVLAでは炭化や静脈穿孔)をきたす。従って、熱緩和時間よりもかなり短い連続照射時間(パルス幅)と、それよりも十分長い照射休止時間(パルス間隔)が必要である。レーザー加工での加工材料の発熱制御をする指標として、パルス1周期(パルス幅+パルス間隔)におけるパルス幅の割合を表すデューティ比がある。EVLAでもデューティ比を導入すべきで、この概念がないCWレーザーでは熱制御がない過剰焼灼による合併症を起こしかねない。

3.3 パルス幅とパルス間隔

前節2.2.1で、血液中照射による凝血塊形成に触れたが、照射時間や照射休止時間は言及していない。そこで、臨床で用いられている波長980 nmおよび1470 nm CWレーザーと波長1320 nm PWレーザーを臨床で使われている出力で血液中照射して凝血塊形成を比較した(Fig.2)。2波長のCWレーザーは照射3秒後には径10 mm前後の凝血塊がファイバー先端に形成され、エイミングの赤色可視光線が遮られ見えなかった。PWレーザーでは照射5秒後でもファイバー先端に凝血塊はできず、ファイバーからの出射効率を測定しても低下していなかった。この結果から、波長1320 nmと波長1470 nmはいずれもWSWLであるが、発振法の違いにより血液の生体反応が異なることが示された。すなわち、PWレーザーは熱緩和時間よりも十分短いパルス幅と長いパルス間隔であれば、血液中の熱制御ができると考えられる。

Fig.2 Coagulum formation during laser emission in blood. CW lasers exclusively generate large coagulum for 3 seconds emission. PW laser does not produce any coagulum and the aiming light emission can be observed.

3.4 レーザー誘起水蒸気泡と衝撃波

Leeuwen ら²⁴⁾ はレーザーが水中照射されて 10 ～ 20 マイクロ秒後にファイバー先端に LIB が発生し、200 ～ 300 マイクロ秒後に最大径に達すると消滅すると報告した。さらに Jansen ら²⁵⁾ によると、パルス幅が 500 ナノ秒から 1100 マイクロ秒ではパルス幅が長いほど LIB は長い円柱状の気泡になり、その拡張速度は遅くなる。また、LIB が消滅するときには圧力が生じるが、その圧波の大きさは長いパルス幅であるほど小さくなる。LIB が消滅する際に生じる圧波は衝撃波として水中を伝搬していく。中川ら²⁶⁾ はパルス幅 350 マイクロ秒で水中発振したところ、LIB はレーザー照射方向に一定時間成長を続けることから、LIB 内をさらにレーザー光が直進していると考えた。山下ら²⁷⁾ はこの性質を利用して、血管内光学診断のために LIB による血管内血液除去を試みている。適切なパルスエネルギーとパルス幅 (最短で 240 マイクロ秒) による LIB を利用すれば、ほとんど血管内皮障害を起こさずに血管内視鏡による観察が可能であった。これらの LIB は steam bubble ではなく、キャビテーションと考えれば理解しやすい。気泡が消滅する瞬間に高い圧が生じて、小さな爆発のような力が流体機器の表面に働き、凹みや傷をつけるキャビテーション・エロージョンを起こすことは知られている。波長 2100 nm の Ho:YAG laser 照射で形成された単一気泡が崩壊する過程でマイクロジェットが出る様子が観察されており、衝突の際に発生する衝撃波により血栓溶解や組織損傷ができることも示されている²⁸⁾。これらの非熱性の静脈内膜損傷は、水中照射よりも血液中照射の方が発生しやすいという報告²⁹⁾ もあり、血管内における衝撃波の作用についても今後検討する必要がある。

4. マイクロパルセーション

短いパルス幅による血管内照射は、連続照射と比べて熱の制御、凝血塊の防止、レーザー透過性の向上、衝撃波などが期待できる。しかし、パルスエネルギーが一定であればパルス幅が短くなるにつれて、ピークパワーが高くなる。高いピークパワーにより新たな血管損傷や凝血塊形成が起こるかは未だに報告がない。

一般的に高いピークパワーによる照射は衝撃波による光機械作用が加わるため、液体中の標的組織に対する侵達度が深くなると推測される。高いピークパワー照射は産業界ではレーザー加工プロセスのひとつとして用いられているが、医学領域ではほとんど文献が見当たらない。そこで、EVLA に特化して、パルス幅 300 マイクロ秒以下、ピークパワー 4000 W 以上のマイクロパルセーションを検証した。マイクロパルセーションのパラメーターは、EVLA を想定したパルス幅、繰り返し周波数、出力の組み合わせで考えた (Table2)。ベアファイバーを用いて、波長 1320 nm Nd:YAG PW レーザーを 10 秒間にわたり水中照射と血液中照射を行った。

4.1 水中照射

Fig.3 (a) はピークパワーを 600 W と 5000 W で照射したときの Duplex エコー画像である。水中ではいずれも大量の LIB が観察されたが、LIB の動きは 5000 W の方

Table2 Peak power of each pulse duration.

Valuables	100 μ sec	300 μ sec	500 μ sec
12 W, 40 Hz 300 mJ *	3000 W	1000 W	600 W
15 W, 30 Hz 500 mJ *	5000 W	1667 W	1000 W
18 W, 40 Hz 450 mJ *	4500 W	1500 W	900 W

* Energy of single pulse.

Fig.3 Duplex ultrasonography of laser emission in water 3(a) and in blood (3(b)). In water emission, more vigorous laser-induced bubbles (LIBs) are observed especially with 100 μ sec-pulse duration. Acoustic transient signals are also frequently seen, either. In blood emission, LIB free area is observed at the vicinity of fiber tip because of clearing fiber window possibly by shock wave.

が速い速度で長く吹き出ているように見えた。さらに、5000 W では acoustic transient と思われる直線状のシグナルが多数発生していた。

4.2 血液中照射

Fig.3 (b) は直径 10 mm のシリンジ内にヘパリン加ヒト血液を入れて、同じピークパワーで血液中照射した Duplex エコー画像である。水中照射と比べると LIB の動きは緩慢で、ファイバー先端の近傍で留まっていた。LIB は水中照射ではすぐに消失したが、血液中照射では血液の上層に移動して消失せずに渦巻きながら残っていた。パルス幅 100 マイクロ秒 (ピークパワー 5000 W) ではファイバー先端周囲約 3 mm は LIB のない血液層があり、その外側に LIB が発生しているように見えた。10 秒照射でシリンジ内はうごめく LIB で充満し、ファイバーは観察できなくなった。一方、パルス幅 500 マイクロ秒 (600 W) の方は血液上層にたまった LIB によってエコー画像の画質が落ちたが、ファイバー先端に気泡を含んだ塊がみえた。

Fig.4 Coagulum formation after 10 seconds-emission in blood. 100 μ sec-pulse duration shows no coagulum, although 500 μ sec-pulse duration does large coagulum.

照射後のシリンジ内の血液を調べると、100 マイクロ秒では凝血塊は認めなかったが、500 マイクロ秒では最長径 10 mm くらいの凝血塊を認めた (Fig.4). パルス幅 100 マイクロ秒では凝血塊は認めず、ピークパワー 1000 W 以下かつパルス幅 500 マイクロ秒であると、比較的大きな凝血塊ができることが分かった (Table3).

以上より、パルス幅 100 マイクロ秒による照射では、凝血塊ができずに効率の良いファイバー照射ウィンドウが維持できることから、Clear tip mode (以下 CTM) と命名した。凝血塊ができなかった理由としては、①血液の熱緩和時間よりかなり短いパルス幅であったため、熱の蓄積がなく血液蛋白の熱変性を回避できた、②ファイバー先端周囲に LIB (キャビテーション) がない領域があったことから、高速の血液渦流が存在することで凝血塊ができにくかったこと、などが推測される。

5. 臨床成績

5.1 CTM の初期臨床成績

大腿静脈と GSV の接合部の静脈弁逆流、および平均径 4 mm 以上で GSV 本幹逆流を認める 87 例 (87 肢) を対象に、波長 1320 nm CTM による EVLA を施行した。大腿中部以下の GSV 径が 6 mm 以上であった 4 例は 15 W、それ以下であった 83 例は 12 W で焼灼した。術式として、EVLA 単独が 19 例、静脈瘤切除追加が 68 例で、平均手術時間は 39 分であった。平均照射エネルギー 3024 J、平均パルス数 7450、焼灼時間 249 秒、静脈 1 cm 当たりのエネルギー密度は 121.4 J/cm、平均焼灼静脈長 25 cm であった。患者アンケート調査により quality of life を客観的に評価する CIVIQ2³⁰⁾ の補正スコア (快適な生活: 0 ~ これ以上ない不快な状態: 100) は、術前 25.7、1 週間後 13.5、1 カ月後 6.7 と低下し、臨床症状の改善を認めた。Duplex エコー検査による術後 6 か月までの静脈閉塞率は 100% で、術後 3 か月以降では静脈内腔が確認できない症例がほとんどであった (Fig.5)。有害事象である皮下出血は、ファイバー挿入や局所膨潤麻酔液注入時の注射針穿刺による淡い出血を除けば、レーザーに関連のある出血斑はなかった。疼痛評価は、EVLA を施行した大腿部疼痛を対象として、Visual analogue scale (VAS) により疼痛スコア (無痛: 0 ~ 最大疼痛: 100) で評価した。その結果、平均疼痛スコアは 1 週間後 2.1、1 カ月後 0.2 であった。大腿部疼痛に対して鎮痛剤を全く服用しなかった症例は 88 例 (98.9%) であった。EHIT や深部静脈血栓症など血栓性合併症や表在性静脈炎は全く認めていない。EVLA

Table3 Coagulum formation during laser emission in blood.

	100 μ sec	300 μ sec	500 μ sec
12 W, 40Hz 300 mJ *	—	±	++
15 W, 30 Hz 500 mJ *	—	±	±
18 W, 40Hz 450 mJ *	—	±	++

* Energy of single pulse.

Fig.5 Duplex ultrasonography images of GSV before, 1 month, 3 months and 6 months after CTM EVLA. White arrows show the outer diameter of GSV; white triangle shows the inner diameter of GSV. Within one month, vein wall is thickened and vein lumen gets narrow without any blood stream. After 3 months, vein lumen is invisible.

直後に採取できた焼灼静脈の組織所見をみると、静脈外膜まで及ぶ熱変性、炭化や穿孔所見は認めなかった。

5.2 海外における EVLA 新技術との比較

海外では CW レーザーによる EVLA が主流であり、術後の有害事象の報告のほとんどが CW レーザーによるものである³¹⁾。CW レーザーは熱制御ができないため、ベアファイバーでは凝血塊形成と静脈穿孔を起こす。そこで、ファイバー先端の形状や光照射パターンを加工することで、合併症を減らす試みがなされた。現在、①ファイバーが静脈壁に直接接触しないような petal が花弁のように突き出している Tulip fiber³²⁾、②ベアファイバーの先端から数 cm を gold sheath で被覆し、先端照射面にレンズをつけてレーザー光の拡散を 1.6 倍に高めた Jacket-tip fiber³³⁾、③ベアファイバーの先端にプリズムを配置して全周性に側方照射する Radial-tip fiber³⁴⁾ などが開発されている。

Tulip fiber は petal によりファイバー先端を静脈の中心に置くことができるが、静脈壁との距離が長くなり petal で囲まれた空間に血液が存在する。そこに CW レーザーが照射されると、瞬時に凝血塊が形成され高熱炭化凝血塊へと変貌する。この高熱炭化凝血塊から血液に熱伝導が起こると血液凝固が起こる。従って、ファイバー先端が静脈壁に接触しなくても、ベアファイバーと同じメカニズムで焼灼することになる。

Jacket-tip fiber と Radial-tip fiber は、ベアファイバーより広い面積にレーザー光を照射することで、照射エネルギー密度を低下させて炭化や穿孔といった過剰な焼灼を防いでいる。とくに後者は、光照射方向が静脈壁に垂直に向うことで、静脈壁との距離がさらに短くなり血液の影響を受けないと考えられた。しかし、EHIT は 211 肢

中 33 肢 (15.6%) に認め、その内 8 例 (3.8%) が Class 2 (血栓が大腿静脈の中に突出している) 以上であった報告もある³⁵⁾。CTM では EHIT を全く認めていないことから、CW レーザーでは照射開始直後に発生する凝血塊が EHIT 形成の起点になっているのかもしれない。

もうひとつの問題点は、ファイバー先端径が太いことである。静脈壁とレーザー出射口との距離が短い利点はあるが、静脈収縮が先端径で制限されてしまい内腔が残存してしまう。ファイバーをゆっくり移動させて十分な収縮を得るまで焼灼すると、過剰収縮した静脈壁がファイバー先端に接着してしまう。この接着と内腔残存のバランスが微妙であり、扱うには learning curve が必要と思われる。

現在、2 リング側方照射が可能な Radial 2 ring-tip fiber が最先端技術として臨床現場に登場している。Maurins ら³⁶⁾によると、術後 1 週間目の VAS による疼痛スコアは 7.0 (最小: 0-最大: 100) で、88% の患者で鎮痛剤が不要であった。Rits ら³⁷⁾は術後 10 日目において 78% の患者は鎮痛剤を不要とし、94% の患者に皮下出血を認めなかった。これらの臨床成績はベアファイバーよりも格段に改善しており、大きな進歩である。しかし、CTM はベアファイバーでも疼痛スコアが少なく、ほとんどの症例で鎮痛剤が不要であったことから、コスト面と安全性から次世代 EVLA として期待できる。

6. まとめ

CW レーザーと CTM の作用機序の違いを Table4 にまとめた。その根本的な違いは、熱緩和時間よりもかなり短いレーザー照射時間と長い照射休止時間で得られる熱制御と、血液内のレーザー侵達性である。

CW レーザーは血液に吸収された瞬間に急速な温度上昇が起こり、熱による血液内蛋白の熱変性を主体とした凝固物が発生して、ファイバー出射口にこびりつく。これが起点となって大きな凝血塊が発生し、さらに過剰な熱が蓄積して 300℃ 以上の黒色炭化体へと変貌する。黒色炭化体はさらに指数関数的なレーザー吸収を誘導し、過剰な熱エネルギーが接触により周囲に伝搬して、静脈壁を熱変性 (凝固) させる。血液中では波長に関係なくこの生体反応を起こすが、実際の EVLA では静脈内腔を移動する LIB が観察される。臨床では低濃度キシロカイン膨潤麻酔液が静脈を周囲から圧迫するため、静脈内腔は狭小化してファイバー周辺にしか血液が残らない。そのため、大きな凝血塊を作るような豊富な血液がなく、熱で血液や静脈壁が蒸散して LIB を作っている可能性はある。しかし、100℃ 前後の LIB が血液に流れ込めば瞬時に血液凝固を起こして動けなくなる。LIB が生体組織や水が蒸散したガスなのか、それとも未知の機序で発生した常温キャビテーションなのかは今後の研究に期待したい。

一方、CTM は過剰な熱の蓄積なしに、高いピークパワーによる光機械作用が高速に噴出するような血液流動を作り出し、凝血塊は形成されずファイバー先端のクリアウインドウ化が起こる。ファイバー先端の近接組織ではファイバーの直接接触による蒸散は起こるが、狭小化した静脈内腔ではクラウドキャビテーションで充満し、さらに血液が排除されると考えられる。これにより、血

Table4 Comparison of clear tip mode and CW laser with bare or radial tip fiber

	Clear tip mode	CW laser	CW laser
Fiber configuration	bare	bare	radial- tip
Wavelength	1320 nm	980 nm 1470 nm	1470 nm
Laser source	Nd: YAG	diode	diode
Thermal control	+	—	—
Blood coagulation	—	+	+
Vein perforation	—	+	—
Postoperative pain	rare	occasionally	rare
Analgesic free	+(99%*)	—	+(82%**)
Diameter of fiber tip	0.6 mm	0.6 mm	1.8 mm
Vein sticking to fiber	—	—	+
Fiber pull	automated	manual	manual
Fiber cost	low	low	high
Vein occlusion efficiency	acceptable	acceptable	acceptable

*Our clinical data

**Maurins *et al.*³⁶⁾

液中の侵達度が短くても、キャビテーションの中を散乱しながらレーザー光は静脈壁に到達し、その吸収により静脈壁の凝固が起こる。加えて、5000 W に及ぶピークパワーであれば、血液のジョット様噴出や衝撃波で静脈内膜が機械的に損傷を受ける可能性も考えられる。以上から、CTM は凝血塊抑制、静脈内レーザー侵達向上、熱緩和時間に応じた静脈壁の熱凝固、高いピークパワーによる機械的損傷作用を特徴としたマイクロパルセーション法として開発された。

2004 年、EVLA 専用治療機器として FDA により初めて認可された PW レーザーを発展させたが、臨床成績は満足いくものであった。CW レーザー自体では熱制御が困難であるため、ファイバーの加工で熱制御を試みられている。海外で開発されている加工ファイバーは、プリズムやレンズなどを装備させているが、精密な加工技術を要するため製造費用も高くなる。CTM は加工が不要で安価なベアファイバーをそのまま使える利点がある。優れた臨床成績と費用対効果がある最新技術として、今後の研究開発が期待される。

利益相反の開示

本稿の著者において、申告すべき利益相反はない。

参考文献

- 1) 平井正文, 久保田 仁, 川村陽一, 他: 下肢一次性静脈瘤の頻度と危険因子に関する検討. 脈管学, 28: 415-420, 1998.
- 2) B. Puglisi, A. Tacconi, F. San Filippo: L'Application du Laser Nd: YAG dans le Traitement du syndrome variqueux: X Cong. Mond. UIP Strasbourg, Phlébologie, 839-842, 1989.
- 3) C. Boné: Tratamiento endoluminal de las varices con laser de Diodo. Estudio preliminary. Rev. Patol. Vasc., 5: 35-46, 1999.

- 4) L. Navarro, R.J. Min, C. Boné: Endovenous laser: a new minimally invasive method of treatment for varicose veins — preliminary observations using an 810nm diode laser. *Dermatol. Surg.*, 27: 117-122, 2001.
- 5) 小田勝志, 松本康久, 笹栗志朗, 他: 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) H.A.M. Neumann, M.J.C. van Gemert: Ins and outs of endovenous laser ablation: afterthoughts. *Lasers. Med. Sci.*, 29: 513-518, 2014.
- 7) M.P. Goldman, M. Mauricio, J. Rao: Intravascular 1320-nm laser closure of the great saphenous vein: a 6- to 12-month follow-up study. *Dermatol. Surg.*, 30: 1380-1385, 2004.
- 8) T.M. Proebstle, T. Moehler, D. Gul, *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.*, 31: 1678-1683, 2005.
- 9) R.A. Weiss, G. Munavalli: Endovenous ablation of truncal veins. *Semin. Cutan. Med. Surg.*, 24: 193-199, 2005.
- 10) C.H. Yang, H.S. Chou, Y.F. Lo: Incompetent great saphenous veins treated with endovenous 1,320-nm laser: results for 71 legs and morphologic evolvement study. *Dermatol. Surg.*, 32: 1453-1457, 2006.
- 11) M.P. Goldman, S.P. Detwiler: Endovenous 1064-nm and 1320-nm Nd:YAG laser treatment of the porcine greater saphenous vein. *Cosmet. Dermatol.*, 16: 25-28, 2003.
- 12) A.B.M.N. Massaki, M.G. Kiripolsky, S.P. Detwiler: Endoluminal laser delivery mode and wavelength effects on varicose veins: an *ex vivo* model. *Laser. Surg. Med.*, 45: 123-129, 2013.
- 13) T. Hennings, D. Hennings, C. Lindsay: Thrombus formation using endovenous lasers: an *in vitro* experiment. *Phlebology*, 29: 171-178, 2014.
- 14) L. Navarro, N. Navarro, C.B. Salat, *et al.*: Endovascular laser device and treatment of varicose veins. USA Patent No. US6398777 B1, 2002.
- 15) M.E. Vuylsteke, J. Van Dorpe, J. Roelens, *et al.*: Intraluminal fibre-tip centering can improve endovenous laser ablation: a histological study. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*, 40: 110-116, 2010.
- 16) T.M. Proebstle, M. Sandhofer, A. Kargl, *et al.*: Thermal damage of the inner vein wall during endovenous laser treatment: key role of energy absorption by intravascular blood. *Dermatol. Surg.*, 28: 596-600, 2002.
- 17) M. Heger, R.F. van Golen, M. Broekgaarden, *et al.*: Endovascular laser-tissue interactions and biological responses in relation to endovenous laser therapy. *Lasers. Med. Sci.*, 29: 405-422, 2014.
- 18) M.E. Vuylsteke, P.J. Vandekerckhove, Th. De Bo, *et al.*: Use of a new endovenous laser device: results of the 1500 nm laser. *Ann. Vasc. Surg.*, 24: 205-211, 2010.
- 19) 野添紗希, 本多典広, 石井 克典, 他: 下肢静脈瘤に対する血管内レーザー治療における波長980 nmおよび1470 nmレーザーの有効性および安全性の光学特性値に基づいた比較. *日本レーザー医学会誌*, 33: 7-14, 2012.
- 20) C.W.M. van der Geld, R.R. van den Bos, P.W.M. van Ruijven, *et al.*: The heat-pipe resembling action of boiling bubbles in endovenous laser ablation. *Laser. Med. Sci.*, 25: 907-909, 2010.
- 21) C.M. Fan, R. Rox-Anderson: Endovenous laser ablation: mechanism of action. *Phlebology*, 23: 206-213, 2008.
- 22) R. Rox-Anderson, J.A. Parrish: Selective photothermolysis: precise microsurgery by selective absorption of pulsed radiation. *Science*, 220: 524-527, 1983.
- 23) R.R. van den Bos, P.W.M. van Ruijven, C.W.M. van der Geld, *et al.*: Endovenous simulated laser experiments at 940 nm and 1470 nm suggest wavelength-independent temperature profiles. *Euro. J. Vasc. Endovasc. Surg.*, 44: 77-81, 2012.
- 24) T.G. van Leeuwen, M.J. van der Veen, R.M. Verdaasdonk, *et al.*: Noncontact tissue ablation by holmium:YSGG laser pulses in blood. *Laser. Surg. Med.*, 11: 26-34, 1991.
- 25) E.D. Jansen, T. Asshauer, M. Frenz, *et al.*: Effect of pulse duration on bubble formation and laser-induced pressure waves during holmium laser ablation. *Laser. Surg. Med.*, 18: 278-293, 1996.
- 26) 中川敦寛, 隈部俊宏, 小川欣一, 他: パルスHo:YAGレーザーを用いた微小ジェットの原理開発と臨床応用: 東北大学における医工産学連携の取り組み. *日本レーザー医学会誌*, 30: 119-125, 2009.
- 27) 山下恵理香, 中谷絵里子, 二見 光, 他: 血管内光学診断のためのHo:YAGレーザー誘起水蒸気気泡による血液排除法. *生体医工学*, 44: 278-285, 2006.
- 28) T. Hirano, M. Komatsu, M. Ezura, *et al.*: Formation of a Liquid Jet by Interaction between a Laser-induced Bubble and a Shock Wave. *Interv. Neuroradiol.*, 7(Suppl 1): 35-40, 2001.
- 29) T. Tomaru, H.J. Geschwind, G. Boussignac, *et al.*: Characteristics of shock waves induced by pulsed lasers and their effects on arterial tissue: Comparison of excimer, pulse dye, and holmium YAG lasers. *Am. Heart J.*, 123: 896-904, 1992.
- 30) R. Launois, J. Reboul-Marty, B. Henry: Construction and validation of a quality of life questionnaire in chronic lower limb venous insufficiency (CIVIQ). *Qual. Life Res.*, 5: 539-554, 1996.
- 31) R.R. Van Den Bos, M. Neumann, K.P. De Roos, *et al.*: Endovenous laser ablation-induced complications: review of the literature and new cases. *Dermatol. Surg.*, 35: 1206-1214, 2009.
- 32) M.E. Vuylsteke, S. Thomis, P. Mahieu, *et al.*: Endovenous laser ablation of the great saphenous vein using a bare fibre versus a tulip fibre: a randomised clinical trial. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*, 44: 587-592, 2012.
- 33) E.A. Prince, G.M. Soares, M. Silva, *et al.*: Impact of laser fiber design on outcome of endovenous ablation of lower-extremity varicose veins: results from a single practice. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.*, 34: 536-41, 2011.
- 34) R. Sroka, K. Weick, M. Sadeghi-Azandaryani, *et al.*: Endovenous laser therapy-application studies and latest investigations. *J. Biophotonics*, 3: 269-276, 2010.
- 35) 広川雅之, 栗原伸久: 波長1470 nm レーザーによる下肢静脈瘤に対する血管内レーザー焼灼術—bare-tip fiber と radial fiber の比較—. *日本血管外科学会誌*, 22: 615-621, 2013.
- 36) U. Maurins, J. Rits, A. Kadiss, *et al.*: Prospective randomized trial of endovenous laser ablation of great saphenous veins with 1470 nm diode laser and 2Ring fibers comparing compression therapy 0 days, 7 days and 28 days after therapy: Preliminary report. *Phlebology*, 28: 386, 2013.
- 37) J. Rits, E. Rabe, F. Pannier, *et al.*: Endovenous laser ablation with 1470 nm diode laser and 2Ring radial fiber: 1 year follow-up. *Intern. Angiol.*, 32(suppl.1): 118, 2013.

著者紹介

榊原 直樹 (Naoki Sakakibara)

1983 年, 金沢大学医学部卒業. 1988 年, 金沢大学大学院医学研究科博士課程卒業. 1986 年, 国立循環器病センター研究所人工臓器部外来研究員. 1987 年, 米国オハイオ州クリーブランドクリニック人工臓器研究所留学. 1999 年, 金沢大学医学部講師. 同年, 金沢大学医学部附属病院第一外科医局長. 2001 年, 石川県立中央病院心臓血管外科診療部長. 2004 年, 江戸川病院心臓血管外科部長, 順天堂大学心臓血管外科非常勤講師. 2011 年, 江戸川病院下肢静脈瘤センター長兼任. 2013 年メディカルプラザ市川駅下肢静脈瘤センター長兼任. 2014 年江戸川病院心臓血管外科統括部長, 先端医療開発推進室室長を兼任し現在に至る. 受賞歴は 35th Annual Meeting, American Society for Artificial Internal Organ (Dallas) にて ASAIO Travel Fellowship Award 受賞 (1989 年 5 月). 第 17 回日本心臓財団研究奨励賞受賞 (1991 年 12 月). XVII World Congress of the International Union of Phlebology (Boston) にて Electric Abstract Presentation Competition 第 2 位受賞 (2013 年 9 月). 第 33 回日本静脈学会 (倉敷) における選考会の結果, 第 2 回 Integral EVF Travelers Award 受賞 (2013 年 12 月). 15th Annual Meeting, European Venous Forum (Paris) に お い て Prize winning presentations from Japanese Society of Phlebology として発表 (2014 年 6 月). 医学博士, 血管内レーザー焼灼術指導医, 脈管専門医, 日本外科学会認定外科専門医・指導医, 循環器専門医. 独立行政法人宇宙航空研究開発機構 (JAXA) 大学共同利用システム研究員. 心臓血管外科を専門とするが, 最近は下肢静脈瘤診療に取り組み, 血管内レーザー焼灼術の臨床のみならず, 医工連携を意識した新しいレーザー治療法の開発を行っている.