原著

ORIGINAL ARTICLE

マイクロパルス波レーザーの特性を利用した新しい血管内焼灼術

榊原 直樹

江戸川病院 心臓血管外科

(平成 27 年 9 月 13 日受理, 平成 28 年 6 月 29 日掲載決定)

New Endovenous Thermal Ablation Using the Micro-Pulse Laser

Naoki Sakakibara

Department of Cardiovascular Surgery, Edogawa Hospital

(Received September 13, 2015, Accepted June 29, 2016)

要 旨

パルス幅を 100 マイクロ秒に短縮した波長 1320 nm マイクロパルス波レーザー (Micro PW) による血管内レーザー焼灼術 (EVLA) の有効性と安全性を 188 例 200 肢の大伏在静脈および副伏在静脈を対象に検討した。1 年観察期間 (120 肢) で血管閉塞率 99.7%, 血管収縮率 23.7%, 術後疼痛 0%, 鎮痛剤不要 97%, 皮下出血 0%, EHIT Class2 以上 2.0% であった。Micro PW EVLA は従来にない安全性と確実な有効性があり, 次世代の血管内治療として有望である。

キーワード: マイクロパルス波, 血管内レーザー焼灼術, EHIT, 1320 nm

Abstract

The objective of this study is to evaluate the efficacy and safety of 1320 nm Micro-Pulsed Nd:YAG laser (Micro PW) for endovenous laser ablation (EVLA) in 188 patients (200 legs) with incompetent great or accessory saphenous veins. In the efficacy evaluation in 120 legs for 12 months, ablated vein occlusion rate was 99.7% and their shrinkage rate was 23.7%. In the safety evaluation, no significant pain and bruising with analgesic free rate of 97% and minimal endovenous heat-induced thrombus (EHIT) was observed. In conclusion, the Micro PW EVLA is effective and safe without overheating blood and perforating vein walls.

Key words: micro-pulse, endovenous laser ablation, EHIT, 1320 nm

1. 緒言

一次性下肢静脈瘤に対する血管内レーザー焼灼術 (EVLA) は平成 26 年 5 月に保険収載された波長 1470 nm ダイオードレーザーと Radial 2ring fiber® (2Ring) の登場により, ストリッピング手術より有害事象が多かった波長 980 nm の時代から, 名実ともに患者に受け入れられる EVLA の時代へと変わった。時期を同じくして, 欧州臨床試験で有害事象が少なかった高周波焼灼術¹⁾ も

保険収載され, 患者の選択肢はさらに広がってきた。術後疼痛や皮下出血などの臨床症状は, 両者ともほぼ同じレベルまで少なくなっている²⁾。しかし, 有害事象が完全になくなった訳ではなく, レーザー照射による有害な生体反応をさらに削減する技術革新を常に探求する必要がある。有害な生体反応の中で, 血栓性合併症, とくに Endovenous heat induced thrombus (EHIT)³⁾ が最も重要である。この発生を回避するためには, レーザー光自体

の生体組織に対する作用と照射媒体となるファイバーと静脈壁との関わり合いを解明して、できるだけ適切な照射法を見出さねばならない。この視点から、著者らはダイオードレーザーに代表される連続波レーザー (CW) よりも、熱緩和時間よりかなり短いパルス幅で過剰な熱蓄積を低減することができるマイクロパルス波レーザー (Micro PW) の開発を進めてきた。Micro PW はパルス幅を 100 マイクロ秒まで短縮して、高い尖頭出力を実現する発振法であるため、従来の CW とは生体反応が大きく異なる⁴⁾。

2. 目的

Micro PW による世界初の EVLA 臨床成績を単施設、後ろ向きに調査し、血栓性合併症を中心とした有害事象と中期成績を検討し、CW とは異なる Micro PW に特化した至適照射法を考察した。

3. 対象と方法

2013 年 5 月から 2015 年 8 月までに一次性下肢静脈瘤に対して、波長 1320 nm の Nd:YAG レーザー (Micro-Pulse) にて大伏在静脈 (GSV) を血管内焼灼した 188 例 200 肢を対象とした。平均年齢 66.9 ± 10.4 歳、男性 53 例、女性 135 例、術前 CEAP 分類では C2:63 肢、C3:109 肢、C4:24 肢、C5:1 肢、C6:3 肢で、両側施行例は 12 例であった (Table 1)。

Table 1 Patient profile.

Number of patients	188
Number of treated limbs	200
Gender (male:female)	53 : 135
Average age (range)	66.9±10.4 (26-89)
Treated Veins	
GSV	200
CEAP Classification	
C2	63
C3	109
C4a	19
C4b	5
C5	1
C6	3

GSV, great saphenous vein; ASV, accessory saphenous vein; CEAP, clinical etiological anatomical pathological classification

手術適応と除外基準は日本静脈学会で提言された「下肢静脈瘤に対する血管内治療のガイドライン」⁵⁾に準じた。基本的には、症状があり一次性伏在型静脈瘤 (最大血管径 20 mm 以下) または GSV 弁逆流が原因となっている側枝静脈瘤をもつ症例を対象とした。本治療は未承認機器を用いる自由診療である。なお、本臨床研究は当院臨床試験倫理委員会第 22 号 (平成 24 年 12 月 26 日承認) にて承認を得た。

3.1 レーザー装置、光ファイバー

治療機器は波長 1320 nm の Nd:YAG レーザー (CoolTouch NEXT®2013, Syneron Candela, USA) および

Round Tip fiber (SaphFire™ fiber, Syneron Candela, USA) を使用した。

Micro-Pulse® 発振方式はパルス幅 100 マイクロ秒に短縮し、標準出力 12 W、繰り返し周波数 30 Hz で、尖頭出力は 4000 W と従来の 10 倍になる。ファイバーの掃引は標準装備のジュールトラッカーで機械的に定速引き抜きが行える。Round Tip fiber (以下ファイバー) は、外径 600 μm のベアファイバーで穿刺針による直接の損傷を避け超音波ガイド下の視認性を高めるため、テフロンで被覆されている。さらに、ファイバー先端には、テフロン製の丸い錨があり、GSV の蛇行や血管径の急激な変化、太い側枝などにより挿入困難になりやすいベアファイバーを、ガイドワイヤーやガイドリング・カテーテルなしに操作できるファイバーへと改良したものである。しかし、covered fiber と言われるレーザー出射口を血液から隔絶させた訳ではなく、出射機構はベアファイバーと同じである。

3.2 超音波検査装置

術前診断と術後経過観察には Aplio™ 500 (東芝) または Aplio™ XG (東芝) を用い、術中操作には Venue 40 Anesthesia (GE ヘルスケア・ジャパン) を使用した。

3.3 手術方法

手術は患者の希望と医学的必要性に応じて、静脈瘤切除、高位結紮術、不全穿通枝結紮術を併用したが、硬化療法は行わなかった。

手術直前に患者と相談しながら、治療を希望する静脈瘤を立位にて皮膚にマーキングを行った。患者を仰臥位にして消毒およびドレーピングを行ってから、超音波画像観察下に治療する GSV の走行を更にマーキングした。静脈へのアクセスは、焼灼予定部位のさらに遠位側から超音波ガイド下穿刺する経皮的アプローチを基本とした。ガイドワイヤーやイントロデューサーシースは一切使わず、エピネフリン添加 1% リドカイン液を 30G 針で穿刺予定部位を皮内麻酔し、18G 外套付き注射針で静脈を穿刺した。内針を抜去後、ファイバーを外套から GSV 内へ挿入し、そのまま GSV 内を大伏在静脈大腿静脈接合部 (SFJ) まで先端を進めた。局所麻酔注入予定部位には前述と同じように皮内麻酔を行い、tumescant local anesthesia (TLA) 液を注入専用ポンプ (Klein pump®, HK Surgical Inc., USA) を用いて、超音波ガイド下に 23G カテラン針 (テルモ) を用いて GSV 周囲に膨潤麻酔を行った。TLA 液の組成は、生理的食塩液 500 mL にエピネフリン添加 1% リドカイン 50 mL、7% 炭酸水素ナトリウム 10 mL を混合して総量 560 mL とした。基本的に、TLA は超音波短軸像で GSV がほぼ円形に収縮して静脈内血液の残存が極力少なくなるまで注入した。

ファイバーの先端は浅腹壁静脈 (SEV) 分枝部より 1 ~ 2 cm 末梢まで挿入した。標準的な照射パラメータはレーザー出力 12 W、繰り返し周波数 30 Hz で、ファイバー掃引速度は 1 mm/s とし、照射エネルギー密度 (linear endovenous energy density: LEED) は 120 J/cm で、超音波観察下で 1 回のみ焼灼した。ただし、TLA を十分に注入しても GSV 径が収縮せず静脈内腔に血液が残存して

いたり、静脈壁が扁平に潰れてファイバー先端からの照射が不均等になる場合は、出力のみを 15 W に上げて尖頭出力 5000 W, LEED150 J/cm で焼灼した。

術後は、ファイバーの経皮挿入部位と皮膚切開部位に創傷用シリコンゲルドレッシング(エスアイエイド®, アルケア)を貼付してガーゼを被せたあと、ポリエステル製綿包帯(3M™ キャストパッド, 3M)を創部の末梢から巻いた。さらに吸水シート(モイスキップパッド, 白十字)を TLA 注入部にあてて、自着性包帯で足背から大腿部を圧迫した。48 時間以内に外来にて創部のチェックを行ってから、創部にはフィルムドレッシングを貼付して、術後 4 週間まで膝下までの弾性ストッキングを装着させた。鎮痛剤は、前半期は屯用でロキソプロフェンナトリウム(60 mg)を 5 錠処方した。しかし、後半期では一切処方せず、有痛時は市販の鎮痛剤を内服するよう説明し、内服した場合は外来にて報告してもらった。

Fig.1 Serial change of diameter at the proximal and mid-thigh GSV.

3.4 評価項目と評価法

3.4.1 主要評価項目と評価法

有効性の主要評価項目は術後 12 か月における治療静脈の血流遮断率とした。術後 48 時間以内、7 日後、1 か月、3 か月、6 か月、12 か月に超音波検査で、血流遮断の有無を判定した。超音波プローブによる圧迫で潰れる部位を開存とし、それが 5 cm 以上認められた場合、焼灼静脈よりも遠位での圧迫により焼灼静脈内腔に血流シグナルが検出された場合を「血流遮断なし」とした。また、SFJ 近傍と大腿中央部の血管外径も同時に測定して、血管収縮率を算定した。超音波検査は治療に関与しなかった検査技師 3 名(血管診療技師を含む)のいずれかにより行われ、治療医師も超音波装置にて外来診察室で再確認した。なお、今回の超音波検査の最終評価は、検査技師の評価とした。

3.4.2 副次評価項目と評価法

有効性の副次項目は患者 QOL のアンケート調査である CIVIQ2 (chronic venous insufficiency questionnaire 2: 20-100) を術後 12 か月まで行った。安全性の副次評価項目は治療部位の疼痛出現率、疼痛の visual analogue scale (VAS)、鎮痛剤の内服率、鎮痛剤内服錠数とし、皮下出

血、EHIT 発生率、その他の有害事象の発生率とした。

疼痛評価は EVLA を行った大腿部において、術後 1 か月までに疼痛を認めても自製内であり、鎮痛剤を内服しなかった場合は「疼痛陰性」とした。一方で、鎮痛剤を 1 錠でも内服した場合、局所のクーリングなどの処置が必要だった場合、日常生活に支障が出た場合は「疼痛陽性」とした。疼痛の VAS 測定は 1 週間後と 1 か月後に評価した。VAS は痛みなし(左端: 0 mm)と想像できる最高の痛み(右端: 100 mm)で、外来受診時に患者に線を引きてもらい、左端から患者が引いた線までの距離(mm)を VAS とした。

皮下出血は 1 週間後と 1 か月後に写真撮影を外来で行い、どちらかで皮下出血を認めた場合を「皮下出血陽性」とした。皮下出血の評価は、治療範囲の 25 % 以下でも濃い出血斑があれば皮下出血と判定した。一方で、薄い出血斑や TLA 穿刺部位または皮膚切開部位に一致した出血は「皮下出血なし」と判定した。

EHIT は 1 週間までに超音波検査で認めた場合を陽性とし、Kabnick らの分類⁵⁾に従い、血栓の重症度を Class 1 (大腿静脈まで及ばないもの)、Class 2 (大腿静脈径の半分以下で血栓がとどまるもの)、Class 3 (大腿静脈径の半分以上に血栓が及ぶもの)、Class 4 (大腿静脈を閉塞する血栓)とした。

その他の有害事象では、深部静脈血栓症(DVT)や肺動脈血栓塞栓症(PE)を重症型とし、腫脹、発赤、血栓性静脈炎や神経障害などは軽症型とした。

3.4.3 統計学的手法

継続的な数値の変化に対する統計学的検討は対応のある *t* 検定を行い、*P* < 0.05 を有意差ありとした。

4. 結果

平均の手術時間 39 分、LEED 128 J/cm、焼灼静脈長 30.7 cm、使用した TLA 液量 436 mL であった(Table 2)。静脈のアクセスは経皮アプローチ 135 肢(67.5%)、小切開法 65 肢(32.5%)であった。同時手術として、静脈瘤切除 160 肢(80%)、不全穿通枝結紮 9 肢(4.5%)、高位

Table 2 Clinical outcome for patients with Micro-Pulse EVLA.

Operative time (range)	39±15 min (15-95)
Ablated vein length (range)	30.7±33.3 cm (6.9-60.2)
No. of total pulse	8129±2403
Total energy	3410±1067 J
LEED (range)	128±30 J/cm (93.6-161)
TLA volume (range)	436±115 mL (218-875)
Approach*	
Puncture	135
Incision	65
Concomitant procedure*	
Non	34
Ambulatory phlebectomy	160
Ligation of IPV	9
High ligation	1

LEED, linear endovenous energy density; TLA, tumescent local anesthesia

*Number of treated limbs (%)

結紮1肢 (0.5%)を追加した。TLA注入後に静脈が十分収縮できた平均術前SFJ近傍径9.1 mm (5.7 ~ 15.7 mm) の159肢には12 W焼灼、静脈収縮が不十分で扁平化して静脈内腔に血液が残存した径10.5 mm (5.9 ~ 14.1 mm) の41肢には15 W焼灼を行った。

術後観察期間は平均454日 (4日 ~ 840日, 中央値460日) で、1年以上観察できたのは120肢 (60%)であった。

4.1 有効性の評価

主要評価項目である血流遮断率は12か月後で99.7%であった。1肢のみ術後3か月より収縮した焼灼静脈のSFJ近傍から5 cm末梢まで内腔に血流信号を認め、穿通枝により深部静脈へと流れていた。この症例は、術前SFJ径が13.1 mmで術後1か月のときにEHIT class 2と形態が似た血栓を認めた。抗凝固療法 (ワーファリン3 mg/日, アスピリン100 mg/日) を内服し、術後3か月で血栓は消失したが再疎通を認めた。術後12か月における血管収縮率は、SFJから3 cm末梢外径では術前 9.3 ± 2.0 mmから 2.2 ± 1.0 mm (23.7%) ($P < 0.01$)、大腿中央部外径では術前 6.0 ± 1.2 mmから 1.4 ± 0.8 mm (23.3%) ($P < 0.01$) と有意に収縮していた (Fig.1)。焼灼された静脈壁厚は術後48時間の時点ですでに1.4 ~ 1.6 mmに肥厚していることがほとんどであった。術後3か月の大腿中央部外径は 3.3 ± 1.2 mmであることから、この時点で静脈内腔はほぼ消失している。

副次評価項目のCIVIQ2は術前 34.2 ± 12.3 から12か月後に 25.9 ± 7.6 へと有意に改善していた ($P < 0.05$) (Fig.2)。術後にCIVIQ2スコアが高かった症例は、術前から本治療と関係がない腰痛や膝関節痛などの整形外科的併存症や経過観察中に他の疼痛性合併症を認めていた。これらの疼痛性併存症を除いた148肢 (74%) では術前 32.9 ± 11.7 から12か月後 21.3 ± 2.0 ($P < 0.01$) と著明に改善している。

Fig.2 Serial change of CIVIQ2 score after EVLA. CIVIQ: chronic venous insufficiency questionnaire.

4.2 安全性の評価

治療部位で穿刺や切開部以外の疼痛出現率は0%で、治療部位に対して鎮痛剤の追加処方が必要だった症例はなかった。平均鎮痛剤内服錠数は0.5錠/患者で、大腿における穿刺部や切開部も含めた疼痛に対する鎮痛剤不

要率は97%であった (Table 3)。VASの平均値は1週間後3.9, 1か月後0.7であったが、EVLA単独ではそれぞれ2.3, 0と疼痛レベルはかなり低かった (Fig.3)。皮下出血は全観察期間で術後1週間が最も多くみられたが、TLA針穿刺部位や切開創周囲を除くと皮下出血は0%であった。EHITはclass 1が8肢 (4.0%), class 2が2肢 (1.0%) で全発生率は5.0%であったが、class 3以上は認めなかった。他の有害事象は、遺残側枝静脈瘤の血栓性静脈炎3肢、下腿知覚鈍麻2肢などの軽症型のみで、DVTやPEなどの重症型はなかった。なお、本システムは高い尖頭値で静脈内照射を行ったが、それに起因する合併症も認めていない。

Table 3 Undesired side effects after Micro-Pulsed EVLA.

Undesired side effect	No. of limbs (%)
Bruising	0 (0%)
Pain (with additional analgesics)	0 (0%)
Analgesic free for any pain	166 (83%)
Analgesic free for thigh pain	194 (97%)
EHIT Class 1	8 (4%)
Class 2	2 (1%)*
Class 3	0 (0%)
Class 4	0 (0%)
DVT/PE	0 (0%)
Skin burns	0 (0%)
Paresthesia	5 (2.5%)
Wound infection	1 (0.5%)

EHIT, endovenous heat-induced thrombus; DVT, deep vein thrombosis; PE, pulmonary embolism

*Oral anticoagulant was administered.

Fig.3 VAS at 1 week and 1 month after Micro PW EVLA. VAS, visual analogue scale.

5. 考察

1999年にBoné⁶⁾が初めて行った半導体レーザーによるEVLAではCW (波長810 ~ 980 nm) が主流であったが、一方で高周波焼灼術 (RF) も1998年から使われ始めていた。2006年に改良された双極型カテーテルを用いたClosureFASTが、2014年に日本で薬事承認が下りた。EVLAでは波長810 nmから980 nmなどヘモグロビン選択的吸収特性波長のCWが主流であったため、有害事象はRFよりも多かった⁷⁾。これを克服するため、波長1064 nm ~ 1470 nmの水選択的吸収特性波長のCWが登

場してきた。

CW から遅れて、2004 年に波長 1320 nm の PW モデルが米国 FDA の承認を受けた。Goldman らの初期成績⁸⁾では 1 年静脈閉塞 100%、術後疼痛発現 0%、皮下出血 0% であった。これは当時のラジオ波焼灼の成績と同等で、波長 810 nm や 940 nm CW よりも術後日常生活までの復帰時間が短く、血栓性静脈炎も起きなかった。Proebstle ら⁹⁾も、波長 1320 nm PW の方が 940 nm CW よりも、術後疼痛と鎮痛剤内服、皮下出血が少ないと報告した。このように臨床的な有効性と安全性が報告されていたが、PW の安全性が高い理由は波長の違いでしか議論されていなかった。

一般的に CW にはない PW の特徴は、熱緩和時間を利用して熱の閉じ込め効果を得られることで、選択的な組織破壊が可能であることである¹⁰⁾。熱緩和時間とは、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である。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。連続照射時間を短縮すれば、過剰な熱エネルギー産生を抑制し、照射休止時間を長くすることで周囲への緩やかな放熱により熱蓄積による傷害を標的組織に局限できる。

EVLA でも、静脈内での過剰な熱産生を抑制するため、血液と静脈壁の熱緩和時間を考える必要がある。熱拡散理論によると、皮膚の毛細血管の熱緩和時間は 480 マイクロ秒と言われている¹⁰⁾。ただし EVLA では血管内からレーザーを照射するため、皮膚表面から照射する場合と熱緩和時間が異なると考えられる。Massaki ら¹¹⁾は *in-vitro* 静脈焼灼実験にて、静脈穿孔発生率は波長 1320 nm PW で 14%、波長 1310 nm CW で 64% であることから、静脈穿孔は波長ではなく CW が関係していることを示した。また、著者は波長 980 nm CW、1470 nm CW と 1320 nm PW を血液内で照射して凝血塊ができるか実験を行った¹²⁾。CW では 3 秒後に直径 10 mm 程度の凝血塊がファイバー先端に現れたが、PW では 10 秒以上照射しても認めなかった。熱緩和時間の概念がない CW では熱が蓄積するため、血液は蛋白質熱変性による炭化凝血塊(血栓)や静脈壁の蒸散による静脈穿孔を容易におこしやすいと考える。凝血塊は静脈血栓塞栓症、静脈壁穿孔は術後の皮下出血の原因となるため、より安全性が高い発振法が求められる。

PW の照射時間と休止時間の関係を示す指標にデューティー比がある¹³⁾。これは、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。CW には照射休止時間がないため、デューティー比は 1.0 である。一方、パルス幅 350 マイクロ秒、繰り返し周数 50 Hz (50 パルス数/秒)の PW では 0.0175 となる。CW ではデューティー比がかなり高いことから、熱は蓄積しやすいことがわかる。ところが、PW でデューティー比をさらに下げて凝血塊がなくなるためには、パルス幅をどこまで短縮したらよいかは不明であった。PW の特性を示す指標に、尖頭値(ピークパワー)がある。これは単一パルスが達する最大出力で、CW には存在しない。単一パルスエネルギーが一定だとすると、パルス幅と尖頭値は反

比例関係にある。すなわち、パルス幅を短縮することで、尖頭値は高くなる。Hennings ら¹⁴⁾は波長 1320 nm PW (出力 7 W、繰り返し周波数 20 ~ 50 Hz)で 100 ~ 1000 マイクロ秒にパルス幅を変動させて血液内照射し、ファイバー先端にできた凝血塊の重量を測定した。ファイバー断面積あたりの尖頭値を示す尖頭値密度は、196 kW/cm² で 0.16 g、446 kW/cm² で 0.05 g、1237 kW/cm² で 0 g であった。同様に、パルス幅 1000 マイクロ秒では 0.22 g であったが、100 マイクロ秒では 0 g であった。著者も、出力 12 W (30 Hz)、15 W (30 Hz)、18 W (40 Hz)で、パルス幅を 100、300、500 マイクロ秒に変化させて 15 秒間血液内照射を行った。すべての出力で尖頭値が 3000 W (最大値 5000 W)を超えた 100 マイクロ秒では凝血塊ができなかった。しかし、500 マイクロ秒では尖頭値は 1000 W を下回り、凝血塊はすべての出力で発生した。300 マイクロ秒では尖頭値は 1000 ~ 1667 W であったが、凝血塊は 30%に見られた⁴⁾。以上から、デューティー比が 0.003 (本研究で用いた 30 Hz の場合)に低下するパルス幅 100 マイクロ秒であるならば、ファイバー先端の凝血塊がなくなることが示唆された。この知見から、パルス幅 100 マイクロ秒の PW を Micro PW と呼ぶようにした。

Micro PW で凝血塊ができない理由は熱緩和時間だけではなく、高い尖頭値による光機械作用が関係している可能性がある。著者らは、黒紙に向けて PW 空中照射実験を行いデジタルカメラで動画撮影したところ、衝撃波が原因と思われる画像の乱れを確認している¹⁵⁾。衝撃波は血液中でも超音波やキャビテーションバブルなどの物理現象を起こすため、凝血塊形成抑制への関与が示唆される。臨床前基礎実験として、水中と血液中における Micro PW 照射を Duplex エコーにて観察した⁴⁾。水中照射では尖頭値が 3000 W を超えると、大量のレーザー誘起水泡 (laser-induced bubbles: LIB) がファイバー先端から勢いよく吹き出ているようにみえた。また、クラウド化した LIB の間を、直線状の軌跡を描く一過性音響シグナル (acoustic transient) がランダムに発生していた。血液内照射では水中よりも LIB の動きは緩慢で、ファイバー先端の近傍で渦巻いているようにみえた。また、尖頭値 5000 W ではファイバー先端周囲約 3 mm には 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。一方、尖頭値 600 W (パルス幅 500 マイクロ秒)では LIB の動きはさらに緩慢になり、ファイバー先端に気泡を含んだ凝血塊がみえた。パルスエネルギーと尖頭値は PW による衝撃波発生の指標として重要であるが、Micro PW のような 3000 W を超える尖頭値の血管内での安全性についてはまだ報告がない。しかし、著者らの *in vitro* 実験からは過剰な熱や血液チャンバーの損傷がなく、また超音波画像でも危険なイメージがとらえられていない。また、本臨床研究でも副作用がなかったことから、臨床的には問題ないと考えている。

厚さ 1 mm の血液層における波長別のレーザー透過率は、波長 980 nm が 2%、波長 1320 nm が 12%、波長 1470 nm が 0% という報告¹⁶⁾があり、いくら波長を長く

しても血液にほとんど吸収されてしまう。そうした中、PWで血液中に発生したLIBの意義として、レーザー透過路の血液排除が示唆されている。Jansenら¹⁷⁾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¹⁸⁾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¹⁹⁾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とした。血液中ではたとえ水分選択的吸収波長でもほとんど透過できない¹⁶⁾。血管内でLIBが充満することで、レーザー透過路から血液を排除して、散乱しながら静脈壁にレーザー光が到達しやすくなると思われる。

また、Micro PWでは充満するLIBの中でも凝血塊ができないことから、気泡温度は蛋白変性が始まる50℃以上ではないと考えられる。すなわち、100℃の水蒸気気泡(steam bubble)とは異なることから、生体温の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²⁰⁾。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²¹⁾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。

こうしたレーザー技術を背景にして、臨床でどのような成績の差異がでるか検討した。本研究はPW単群後ろ向き臨床研究であるため、CWとの比較はヒストリカルデータに基づくことになる。1470 nm CWと980 nm CWの多施設共同並行群間比較試験²²⁾の結果と本研究の成績を比較した(Table 4)。980 nm CWのみに鎮痛剤の追加が必要な疼痛を認めただけであった。Micro PWと1470 nm CWには疼痛はなかったが、後者は全員が術後鎮痛剤を服用していた。Maximum VASは鎮痛剤をほとんど服用していないMicro PWが最も少なかった。皮下出血もMicro PWでは認めなかったが、CWでは両波長とも認めている。EHITはClass 2は3群とも2.0%以下であったが、Class 3についてはCWにしか認めていない。別の1470 nm + 2Ringを用いた単施設後ろ向き臨床研究²³⁾で、EHIT class 1が75肢中21肢(28.0%)に認めたと報告がある。Micro PWでは200肢中8肢(4.0%)しかなく、PWの抗血栓性に関する理論的背景が臨床研究でも反映していた。一般的には、Class 2以上が静脈

Table 4. Comparison in clinical outcome among Micro PW, 1470 nm CW and 980 nm CW.

	1320 nm Micro PW	1470 nm CW	980 nm CW
Fiber type	bare	Radial 2 ring	bare
Number of treated legs	200	57	56
GSV diameter (mm)	6.0±1.2	6.7±1.5	6.5±1.6
12 weeks occlusion rate	100%	100%	100%
Pain, number of legs (%)	0	0	14 (25%)
Analgesic intake for thigh pain (%)	6 (3%)	57 (100%)	56 (100%)
Maximum VAS	3.9±8.7	6.3±9.6	22.8±19.6
Bruising, number of legs (%)	0	4 (7.0%)	32 (57.1%)
EHIT class 2	2 (1.0%)	1 (1.8%)	2 (3.6%)
EHIT class 3	0	1 (1.8%)	1 (1.8%)

血栓塞栓症の危険性があるが、Class 1は問題ないとされている。しかし、著者はEHIT Class 1が術後3か月でClass 2レベルに進展した症例を経験しており、Class 1も少ないことが望ましいと考えている。

波長1470 nm CW+ 2Ringの本邦臨床成績によると、LEEDは50～150 J/cmと幅が広い²³⁾。もともとCWでは熱が蓄積しやすいかったベアファイバーの経験から、2Ringではレーザー光をプリズムで広い面積へ回折させて、相対的にフルエンスを下げた。もともと超音波画像では不鮮明になる静脈収縮を見ながら手動でファイバーを牽引するため、LEEDの幅広さは術者の判断によるところが大きい。また同一術者でも患者の静脈の形態により引き抜き速度が変わってしまうため、一定範囲内のLEEDに納められなかったと考えられる。さらに、径がベアファイバーより太い2Ringはファイバーの静脈壁への付着を起こすため術者は速く引き抜く傾向になる。その結果として、不十分な焼灼となり静脈収縮不全(血栓閉塞のみ)や再疎通を起こすという矛盾をはらんでいる。一方、Micro PWでは自動制御でファイバーを引き抜くため、術者による差が出ずほぼ120 J/cm前後に納めることができるうえ合併症が少なかった。

2RingではLEEDを70～85 J/cmになるよう焼灼するのが推奨されている²²⁾が、Micro PWでは120 J/cmと高いLEEDを著者らは推奨する。LEEDが高いのはエネルギーロスではなく、光熱作用による熱凝固と光機械的作用による衝撃波と高い尖頭値などにエネルギーが変換されているからである。もし、エネルギーロスがあるならば、過剰な熱がファイバーに発生して溶解などの破損を起こすはずである。事実、Radial ringファイバー(シングル・リング)でCWを照射した際、プリズムに熱が蓄積して15 Wで連続20秒照射するとファイバーが破損したという報告がある²⁴⁾。Micro PWでは、高いエネルギーが必要というわけではなく、高いエネルギーでも安全で安定した焼灼ができることが優れていると考える。

Micro PWでEHITを起こさないためにはキャビテーションバブルの到達距離に注意を払う必要がある。Micro PWでは大量のキャビテーションバブルが静脈内を充満して分枝にも流れていくのが観察できる。クラウド状に充満したキャビテーションは血液を排除して、散

乱と減衰を起こしながらレーザー光は血液中を透過する。つまり、キャビテーションが及んだ領域の血管壁には、レーザー光が到達して熱変性が起きている可能性がある。従って、EHIT Class 1を防ぐためには、キャビテーションバブルがSEVを越えてSFJ側に流れ込まないように、SEV分岐部よりもさらに1 cm以上離れた末梢から照射を開始することが重要だと考えている。

しかし、焼灼時はTLAでGSVは圧迫されているため目立たないが、TLAが消退した後にSFJ付近が拡大してくる症例がある。この場合、末梢側のGSV本幹がEVLAで収縮していても、血流停滞による血栓がGSV接合にできやすくなる。この血栓は熱によって発生したものではないため、EHITと分類するかは議論が必要であろう。SFJ近傍における静脈径拡大はうっ滞性血栓ができやすいため、高位結紮を併用して静脈径を縮小する必要があるかもしれない。

Micro PWは皮膚科領域で提唱された選択的熱融解理論¹⁰⁾をEVLAに初めて導入した新しい技術で、CWとは異なりレーザー光自体が凝血塊形成や血管穿孔を起こりしづらい。従って、特殊なファイバーを使わずに、ベアファイバーでも有害事象はかなり少ない。現在、欧米ではTLAを必要としないNon-thermal, non-tumescent (NTNT)治療が臨床に採用され始めている²⁵⁾が、1年成績を見る限りEVLAの方が有効性はまだ高そうである²⁶⁾。しかし、いずれわが国でもNTNT治療は導入されるため、EVLAが治療法の選択肢として生き残るためには、有効性と安全性をさらに高く維持する必要がある。その意味で、Micro PWは次世代のEVLAとして有望な技術と考える。

6. 結論

Micro PW EVLAの初期臨床成績は、術後12か月までの血管遮断率と血管収縮率が良好であることから有効性はかなり高い。安全性も疼痛や皮下出血など症状として出現する有害事象だけではなく、静脈血栓塞栓症を起こすEHITもほとんどなかった。従って、Micro PWで照射する場合は、SEVより2 cm末梢から焼灼開始するとEHITを予防できると考えられた。また、TLAを注入しても静脈径が縮小せず扁平化する場合は、高位結紮を追加した方が血栓形成は少ないと思われた。Micro PWはCWよりもレーザー光自体が血液内照射に優れ、ベアファイバーでも有効性と安全性が期待できる先進技術と考えている。

利益相反の開示

本論文に関する利益相反なし。

参考文献

- 1) T.M. Proebstle, B.J. Alm, O. Göckeritz, C. Wenzel, T. Noppeney, C. Lebard, C. Sessa, D. Creton, O. Pichot: Five-year results from the prospective European multicentre cohort study on radiofrequency segmental thermal ablation for incompetent great saphenous veins. *Br J Surg*, 102: 212-218, 2015.
- 2) A. Puggioni, M. Kalra, M. Carmo, G. Mozes, P. Gloviczki: Endovenous laser therapy and radiofrequency ablation of the great saphenous vein: analysis of early efficacy and complications. *J Vasc Surg*, 42: 488-93, 2005.
- 3) L.S. Kabnick, T.L. Berland: Endothermal heat induced thrombosis (EHIT), Presented at the 38th Annual Vascular and Endovascular Issues, Techniques and Horizons (VEITH symposium), November 16-20, 2011, New York City.
- 4) 榊原直樹: 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. *日本レーザー医学会誌*, 35: 171-179, 2014.
- 5) 佐戸川弘之, 杉山 悟, 広川雅之, 小畑貴司, 小長井直樹: 下肢静脈瘤に対する血管内治療のガイドライン, 2009-2010年小委員会報告. *静脈学*, 21: 289-309, 2010.
- 6) C. Boné: Tratamiento endoluminal de las varices con laser de Diodo. Estudio preliminary. *Rev Patol Vasc*, 5: 35-46, 1999.
- 7) J. Almeida, J. Kaufman, O. Göckeritz, P. Chopra, M.T. Evans, D.F. Hoheim, R.G. Makhoul, T. Richards, C. Wenzel, J.K. Raines: Radiofrequency endovenous ClosureFAST versus laser ablation for the treatment of great saphenous reflux: a multicenter, single-blinded, randomized study (RECOVERY study). *J Vasc Interv Radiol*, 20: 752-759, 2009.
- 8) M.P. Goldman: Intravascular lasers in the treatment of varicose veins. *J. Cosmet. Dermatol*, 3: 162-166, 2004.
- 9) T.M. Proebstle, T. Moehler, D. Gül, S. Herdemann: 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.
- 10) R. Rox-Anderson, J. A. Parrish: Selective photothermolysis: precise microsurgery by selective absorption of pulsed radiation. *Science*, 220: 524-527, 1983.
- 11) 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.
- 12) 榊原直樹: 血管内レーザー焼灼術におけるエコーの実践. 下肢静脈瘤血管内焼灼術実施・管理委員会編, 下肢静脈瘤に対する血管内焼灼術テキスト-血管内焼灼研修会のまとめ一, 47-54, 2015, メディカルトリビューン社.
- 13) 栗津邦男, 間 久直: 光と生体組織との相互作用. 栗津邦男監修, 次世代光医療-レーザー技術の臨床への橋渡し一, 24-33, 2010, シーエムシー出版.
- 14) T. Hennings, D. Hennings, C. Lindsay: Thrombus formation using endovenous lasers: an *in vitro* experiment. *Phlebology*, 29: 171-178, 2014.
- 15) 榊原直樹: 下肢静脈瘤に対するレーザー焼灼術の作用機序と問題点. 岡田昌義, 菊地眞監修・著, 下肢静脈瘤レーザーの正しい知識と血管内レーザーの治療法, 125-169, 2013, EDITEX.
- 16) J.A. Fernandez, R. Pozzo: A mathematical analysis using 1470 nm and radial emitting fiber. Endovenous laser ablation of varicose veins 10 years after: past, present & future, selected papers, IUA World Congress Buenos Aires-Argentina, April 21-25, 18-25, 2010, International Endovenous Laser Working Group.
- 17) E.D. Jansen, T. Asshauer, M. Frenz, M. Motamedi, G. Delacrétaz, A.J. Welch: Effect of pulse duration on bubble formation and laser-induced pressure waves during holmium laser ablation. *Lasers Surg Med*, 18: 278-293, 1996.
- 18) 中川敦寛, 隈部俊宏, 小川欣一, 平野孝幸, 金森政之, 斎藤竜太, 渡辺みか, 橋本時忠, 中野 徹, 亀井 尚, 上之原広司, 高山和喜, 富永悌二: 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.

- 19) 山下恵理香, 中谷絵里子, 二見 光, 岡 泰延, 荒井恒憲: 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.
- 20) T. Hirano, M. Komatsu, M. Ezura, H. Uenohara, A. Takahashi, K. Takayama, T. Yoshimoto: Formation of a Liquid Jet by Interaction between a Laser-induced Bubble and a Shock Wave. Interv Neuroradiol, 7(Suppl 1): 35-40, 2001.
- 21) T. Tomaru, H. J. Geschwind, G. Boussignac, F. Lange, S. J. Tahk: 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.
- 22) 広川雅之, 小川智弘, 菅原弘光, 諸国真太郎, 佐藤彰治: 下肢静脈瘤患者に対する波長1470 nmレーザーおよびRadial 2ring fiberによる血管内レーザー焼灼術の多施設共同並行群間比較試験. 日本血管外科学会誌, 23: 964-971, 2014.
- 23) 栗原伸久, 広川雅之: 波長1470 nm レーザーおよびradial 2ring fiberを用いた下肢静脈瘤に対する血管内レーザー焼灼術—その初期成績—. 静脈学, 26: 34-40, 2015.
- 24) R. Sroka, K. Weick, M. Sadeghi-Azandaryani, B. Steckmeier, C.G. Schmedt: Endovenous laser therapy – application studies and latest investigations. J Biophoton, 3: 269-276, 2010.
- 25) M. Sadek, L.S. Kabnick: Are non-tumescent ablation procedures ready to take over?. Phlebology, 29(1 suppl): 55-60, 2014.
- 26) J.I. Almeida, J.J. Javier, E.G. Mackay, C. Bautista, D.J. Cher, T.M. Proebstle: Two-year follow-up of first human use of cyanoacrylate adhesive for treatment of saphenous vein incompetence. Phlebology, 30: 397-404, 2015.

Meeting, European Venous Forum (Paris)において Prize winning presentations from Japanese Society of Phlebology として発表. 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, 日本胸部外科学会指導医. 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し, 最近は下肢静脈瘤診療に精力的に取り組んでいる. 血管内レーザー焼灼術の臨床に携わりながら, 医工連携を意識した新しい治療機器の研究開発を行っている.

著者紹介

榊原 直樹 (Naoki Sakakibara)

1983 年, 金沢大学医学部医学科卒業. 医師免許取得. 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. 2015 年, 国立研究開発法人 宇宙航空研究開発機構 (JAXA). 宇宙科学研究所 (ISAS) 宇宙機応用工学研究系客員教授. になり現在に至る. 1989 年 35th Annual Meeting, American Society for Artificial Internal Organ (Dallas) にて ASAIO Travel Fellowship Award 受賞. 1991 年 第 17 回日本心臓財団研究奨励賞受賞. 2013 年 XVII World Congress of the International Union of Phlebology (Boston) にて Electric Abstract Presentation Competition 第 2 位受賞. 2013 年 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. 2014 年 15th Annual