総説**REVIEW ARTICLE****下肢静脈瘤血管内レーザー焼灼術の
計算機シミュレーションモデルによる評価**間 久直¹, 吉森 優登¹, 本多 典広², 栗津 邦男^{1,3,4}¹ 大阪大学 大学院 工学研究科² 大阪大学 未来戦略機構³ 大阪大学 大学院 生命機能研究科⁴ 大阪大学 国際医工情報センター

(平成 27 年 10 月 7 日受理, 平成 27 年 10 月 28 日掲載決定)

**Evaluation of Endovenous Laser Ablation
for Varicose Veins Using a Computer Simulation Model**Hisanao Hazama¹, Masato Yoshimori¹, Norihiro Honda², Kunio Awazu^{1,3,4}¹ Graduate School of Engineering, Osaka University² Institute for Academic Initiatives, Osaka University³ Graduate School of Frontier Biosciences, Osaka University⁴ Global Center for Medical Engineering and Informatics

(Received October 7, 2015, Accepted October 28, 2015)

要 旨

波長 1470 nm の半導体レーザーと, CeramOptec 社により開発されたラディアルファイバー, またはラディアル 2 リングファイバーを用いた血管内レーザー焼灼術についてモンテカルロ法を用いた光伝搬の計算と熱伝導方程式を用いた温度分布計算とを組み合わせた光・熱伝搬シミュレーションによる評価を行った. ラディアル 2 リングファイバーを用いることで, ラディアルファイバーを用いた場合と比べて静脈の過度な温度上昇を避けることができ, 治療中の炭化や固着を避けられることが, 計算機シミュレーションと *ex vivo* 実験の双方から確認された.

キーワード: 下肢静脈瘤, 血管内レーザー焼灼術, 計算機シミュレーション, モンテカルロ法, 熱伝導方程式

Abstract

Endovenous laser ablation using a laser diode at the wavelength of 1470 nm, and a RadialTM fiber or Radial 2ringTM fiber developed by CeramOptec was evaluated using a computer simulation model taking account of light propagation with the Monte Carlo method and temperature distribution with the heat transfer equation. It was confirmed from both the simulation model and an *ex vivo* experiment that carbonization and sticking caused by excess temperature rise can be avoided by using the Radial 2ring fiber instead of the Radial fiber.

Key words: varicose veins, endovenous laser ablation, computer simulation, Monte Carlo method, heat transfer equation

1. 緒言

下肢静脈瘤の血管内レーザー焼灼術 (endovenous laser ablation; EVLA) は伏在静脈不全に対する低侵襲かつ効果的な治療法であり、治療後の静脈閉塞率は約 95% と良好な成績が報告されている¹⁾。これまでに臨床で使用されてきた機器は主に波長 810, 940, 980, 1064, 1320, 1470 nm, または 2 μm の近赤外線レーザーと、出射端面が単なる平面であるベアファイバーとの組み合わせである。これらのレーザーに対する吸収物質は波長によって異なるが、大きく 2 種類に分類できる。波長 810 ~ 1064 nm のレーザーはヘモグロビンに吸収され、水の影響を大きく受けずに軟組織の深部まで凝固させることが可能である。一方、波長 1320, 1470 nm および 2 μm のレーザーは血液および血管壁に多く含まれる水に強く吸収され、より少ないエネルギーで血管を収縮させることができることに加え、組織深部まで光が到達しないため、より高効率で安全な治療が期待できる。EVLA の合併症として大腿部の疼痛、皮下出血、血栓性静脈炎、深部静脈血栓症、肺塞栓症、神経障害および動静脈瘻が報告されているが²⁾、水の吸収が強い波長のレーザーでは術後の疼痛や皮下出血の軽減が期待できる。また、近年、レーザーの波長だけではなく、その照射方式によっても治療効果や大腿部の疼痛、皮下出血等の術後合併症が軽減できることが報告されている³⁻⁷⁾。今後も、波長や照射方法の異なる機器が開発されていく可能性があるが、新たに開発された機器を臨床で用いるためには原則として薬事承認の取得が必要であり、新規性の高いものは非臨床試験や臨床試験に多大な費用と時間が必要となる。さらに、臨床試験は術者の技量に大きく依存するため、有効性と安全性を客観的に評価できるように実施することが重要である。一般に、波長や出力など最適な治療パラメータの検討には多大な費用や時間を要するが、このような検討を計算機シミュレーションを用いて行うことは新規医療機器の薬事承認を速やかに得るために有効であると考えられる。本稿では、波長 1470 nm の半導体レーザーと、側方照射が可能なラディアルファイバー、またはラディアル 2 リングファイバーとを組み合わせた EVLA における静脈の温度について、光伝搬と熱伝導の

計算を組み合わせた光・熱伝搬シミュレーションモデルを用いて解析を行い、摘出静脈を用いた *ex vivo* 実験の結果と比較検討を行った例について解説する。

2. 対象と方法

本稿におけるシミュレーションでは、レーザー光源として波長 1470 nm, 最高出力 15 W の半導体レーザーであり、EVLA に対して国内で薬事承認を取得している ELVeS レーザー 1470 (LEONARDO® 1470, CeramOptec GmbH, Germany) を用いた場合を想定した。また、光ファイバーとして側方への照射が可能であるラディアルファイバー (ELVeS Radial™ fiber, CeramOptec, 国内未承認)、または ELVeS レーザー 1470 と共に薬事承認を取得しているラディアル 2 リングファイバー (ELVeS Radial 2ring™ fiber, CeramOptec) を用いた場合を想定した。Fig.1 に、本シミュレーションで想定した血液、静脈組織、および光ファイバーの位置関係を示す。内径 3.85 mm の円筒形の静脈組織の内部が血液で満たされており、その中心軸上の光ファイバーを速度 1 mm/s で引き抜きながらレーザーを照射すると仮定した⁸⁾。

以下に、モンテカルロ法を用いた血液および静脈組織内における光伝搬の計算、および熱伝導方程式を用いた血液および静脈組織内における熱伝導計算とを組み合わせた光・熱伝搬シミュレーションの原理について述べる。

2.1 光伝搬計算

血液および静脈組織内における光伝搬を計算するために、Wang らが開発したモンテカルロ法を基としたシミュレーションコード MCML (Monte Carlo modeling of light transport in multi-layered tissues)、および CONV (convolution for responses to a finite diameter photon beam incident on multi-layered tissues) を用いた⁹⁻¹¹⁾。MCML は多層構造の物質内における光伝搬を計算することができ、本シミュレーションにおいては、血液および静脈組織が平面かつ均一な構造であると仮定し、血液の厚さ (光ファイバー側面から静脈表面までの距離) を 1 mm, 静脈の厚さを 2 mm とし、直径 3 mm の範囲内における光伝搬を計算した。

Fig.1 Schematic of the simulated conditions for EVLA using (a) Radial fiber and (b) Radial 2ring fiber.

波長 1470 nm における血液, および静脈組織の吸収係数, および散乱係数としては, ブタ静脈血, およびヒト静脈組織に対する実測結果より, それぞれ Table 1 に示した値を用い^{6,7)}, 屈折率¹²⁾, および散乱の異方性因子¹³⁾としては文献値よりそれぞれ 1.38, および 0.9 を用いた. 光ファイバーの屈折率としては, 合成石英の波長 1500 nm における屈折率 1.45 を用いた¹⁴⁾. 今回のシミュレーションでは, ガウス分布に従う強度のレーザー光が, 光ファイバーから血液に対して垂直に入射すると仮定し, レーザービームの中心を軸とした円柱座標系における各座標で組織に吸収されるエネルギー密度を算出した. Fig.2 に, ラディアルファイバー, およびラディアル 2 リングファイバーから出射されるレーザー光強度のファイバー軸方向での分布を, 直径 1 mm の開口を取り付けたパワーセンサー (S122C, Thorlabs) で測定した結果を示す^{6,7)}. この結果より, 入射光強度が最大値の $1/e^2$ ($\approx 13.5\%$) となるビーム直径を, ラディアルファイバーの場

合は 1.5 mm として, ラディアル 2 リングファイバーの場合は Fig.1 (b) で示したコーン 1, および 2 に対してそれぞれ 1.375, および 1.50 mm として計算を行った. ラディアルファイバーの場合は全ての照射パワーが単一のコーンから側方へ出射されると仮定し, ラディアルファイバーの外径が 1.85 mm であることから, Fig.3 のように, 直径 $d = 1.85$ mm, 幅 $w = 1.40$ mm の円筒の面積と, 直径 w と等しい 1.40 mm の円との面積比から, シミュレーションにおいて血液に入射するレーザーのパワーを算出した. ラディアル 2 リングファイバーの場合は, コーン 1, および 2 の幾何学的な断面面積の比から, コーン 1, および 2 から出射されるパワーの比が 16:9 であると仮定した. ラディアル 2 リングファイバーの外径が 1.85 mm であることから, Fig.3 のように, 直径 $d = 1.85$ mm, 幅がコーン 1, または 2 に対して, それぞれ $w = 1.375$, または 1.50 mm である円筒の面積と, 直径がそれぞれ w と等しい 1.375, または 1.50 mm である円との面積比から,

Table 1 Optical properties at the wavelength of 1470 nm and thermal properties of blood and venous wall used in the simulation model taking account of light-heat propagation.

	Absorption coefficient μ_a [cm^{-1}]	Scattering coefficient μ_s [cm^{-1}]	Refractive index	Anisotropy factor	Density ρ [kg/m^3]	Specific heat C_p [$\text{J}/(\text{kg} \cdot \text{K})$]	Thermal conductivity λ [$\text{W}/(\text{m} \cdot \text{K})$]
Blood	18.3	176	1.38	0.9	1048	3598	0.552
Venous wall	18.2	151	1.38	0.9	1020	3450	0.501

Fig.2 Laser power distribution at the surface of the (a) Radial fiber and (b) Radial 2ring fiber along the central axis measured using a power sensor covered by a pinhole with a diameter of 1 mm.

Fig.3 Schematic of the calculation of the laser power used as the input for the computer simulation and the model used in the Monte Carlo simulation.

シミュレーションにおいて、それぞれのコーンから血液に入射するレーザーのパワーを算出した。実際のラディアルファイバー、およびラディアル2リングファイバーでは光ファイバーの前方にも光が出射されることが知られているが^{4,6,7)}、今回のシミュレーションでは簡略化のために前方への照射を無視した。モンテカルロ法での試行回数(入射光子数)を 10^6 とし、計算のグリッドサイズを深さ方向、半径方向、共に $50\text{ }\mu\text{m}$ とした。

2.2 熱伝導計算

熱伝導の計算では、上記モンテカルロシミュレーションで算出した組織内エネルギー密度分布に基づき、温度上昇、および時間経過と共に熱が拡散する過程を数値解析的に計算した。光伝搬計算において、エネルギー密度分布はレーザービームの中心を軸とした円柱座標系で算出されるが、熱伝導計算においては簡略化のため、下式のような2次元熱伝導方程式を使用し、熱源のエネルギー密度 $S\text{ [W/m}^3\text{]}$ に対して、モンテカルロシミュレーションで算出したエネルギー密度を入力し、この熱源がファイバーの引き抜き速度でFig.4のように移動していくと仮定して時刻 t における熱力学温度 $T\text{ [K]}$ を計算した。

$$\rho C_p \frac{\partial T}{\partial t} = \lambda \left(\frac{\partial^2 T}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 T}{\partial y^2} \right) + S$$

ここで、密度 ρ 、比熱 C_p 、および熱伝導率 λ の値としては、血液¹⁵⁻¹⁷⁾と静脈壁¹⁸⁾のそれぞれについて文献値よりTable 1に示した値を用いた。上式を有限差分法であるクラנק・ニコルソン法により時間方向に中央差

Fig.4 Schematic of the computer simulation model to estimate the temperature distribution by solving the heat transfer equation.

分を適用して離散化し、得られた解を逐次緩和法により収束させて、時間ステップ 0.1 s で各座標の温度を逐次算出し、各時刻における温度分布を算出した。光ファイバー、血液、および静脈組織の初期温度は 37°C とし、Fig.4における左右、および下側の境界条件は 37°C で一定として計算を行った。また、光ファイバーと接している血液(Fig.4の $y=0\text{ mm}$)の温度を 0.1 s 後の光ファイバーの温度として用いた。今回のシミュレーションではラディアルファイバーとラディアル2リングファイバーとの比較を可能な限り単純な系で行うために、気泡の発生や静脈組織の変形、凝固に伴う組織変性など複雑な過程は無視した。

3. 結果

Fig.5に、シミュレーション結果の例としてレーザー照射パワーを 5.8 、 8.9 、および 11.8 W 、ファイバーの引き抜き速度を 1 mm/s とした場合の、静脈組織表面近傍(Fig.4における $x=0\text{ mm}$ 、 $y=1.05\text{ mm}$ の位置)における温度の時間変化を示す。いずれの照射パワーでも、ラディアル2リングファイバーを用いた場合の方が、ラディアルファイバーを用いた場合と比べて、静脈の最高温度が低下していることがわかる。EVLAの目的は静脈を凝固変性によって収縮させ、閉塞させることであるため、不要な蒸散や炭化を起こさないためには、ある程度の時間 100°C 未満の温度を保ちながら加熱することが好ましいと考えられる。Fig.5の結果において、ラディアルファイバーで照射パワー 8.9 、および 11.8 W の場合には最高温度が 100°C を大きく上回っており、EVLAの目的に対して過度な温度上昇を引き起こしていると考えられる。一方、ラディアル2リングファイバーを用いた場合は、照射パワー 11.8 W での最高温度がラディアルファイバーの場合と比べて 85°C 低くなっており、同じ照射パワーであっても、ラディアルファイバーより蒸散や炭化を起こしにくくなっていると考えられる。

今回のシミュレーションと同等の条件、すなわち、波長 1470 nm 、引き抜き速度 1 mm/s でブタ静脈血とヒト静脈組織を用いたEVLAの*ex vivo*実験を実施した文献において、ラディアルファイバーを用いた場合には、照

Fig.5 Temporal profiles of the temperature at the vicinity of the surface of the venous wall, i.e., at the position $x=0\text{ mm}$, $y=1.05\text{ mm}$ in Fig.4.

射パワー 5.8 W では組織の炭化や穿孔を起こすことなく静脈の収縮を誘起できたのに対し、照射パワー 8.9, および 11.8 W では、照射中にファイバーの付着がそれぞれ 40, および 60% の確率で観察されたことが報告されている⁷⁾。一方、同文献において、ラディアル 2 リングファイバーを用いた場合には、上記全ての照射パワーで組織の炭化や穿孔、ファイバーの付着を起こすことなく静脈の収縮を誘起できたと報告されている。

今回のシミュレーションでは光ファイバー前方へ出射するレーザー光の影響を無視している他、血液と静脈壁とが平面であると仮定し、気泡の発生や静脈組織の変形、凝固に伴う組織変性など複雑な過程を省略しているため、温度の絶対値としては誤差が大きくなっていると考えられる。特に、血液の気相への変化に伴う潜熱を考慮していないことから、温度を過大に評価していると考えられるが、傾向としては上記 *ex vivo* 実験の結果を説明し得るものと言えるであろう。今後、必要に応じてシミュレーションの精度を高めていくことで、新たな照射用ファイバーやレーザー光源の設計や、臨床での治療計画において役立つものと考えられる。

新規医療機器の臨床応用に向けて、臨床試験にかかる費用や時間を削減することは重要である。シミュレーションでは、臨床試験では行うことが困難な最適なレーザー光照射条件の網羅的な検討や、過酷な条件を想定した場合の評価などに対して、短期間で定量的かつ再現性の高い解析を行うことが可能である。さらに、本シミュレーション手法を用いることで、EVLA において生じた現象を理論的に解釈することができ、臨床応用を促進する役割を果たすことができると考えられる。

4. まとめ

波長 1470 nm の半導体レーザーとラディアル 2 リングファイバーを用いた血管内レーザー焼灼術では、同レーザーとラディアルファイバーを用いた場合と比べて静脈の過度な温度上昇を避けることができ、治療中の炭化や固着を避けられることが、計算機シミュレーションと *ex vivo* 実験の双方から確認された。今後も、異なる波長のレーザーや、異なる照射法の光ファイバーが提案されていく可能性があるが、新たに開発された機器を迅速に臨床で利用できるようにする上で、本稿で述べた、モンテカルロ法を用いた光伝搬の計算と熱伝導方程式を用いた熱伝導計算とを組み合わせた光・熱伝搬シミュレーションによる評価は非常に有用であると考えられる。計算機シミュレーションを活用することで、機器設計の効率を高めることができるだけでなく、非臨床試験や臨床試験で得られた結果の論理的解釈にも役立つと考えられる。レーザー光照射条件の検討などに対して短期間で定量的かつ再現性の高い解析を行うことができるため、血管内レーザー焼灼術に限らず、新たに開発された医療機器の臨床応用を促進する上で重要な役割を果たすことができると考えられる。

利益相反の開示

開示すべき利益相反なし。

参考文献

- 1) R. van den Bos, L. Arends, M. Kockaert, M. Neumann, T. Nijsten: Endovenous therapies of lower extremity varicosities: A meta-analysis. *J. Vasc. Surg.*, 49: 230-239, 2009.
- 2) 広川雅之: 下肢静脈瘤に対する血管内治療の現況. *脈管学*, 49: 239-245, 2009.
- 3) L.S. Kabnick, J.A. Caruso: EVL ablation using jacket-tip laser fibers: Treatment outcomes reveal improved postoperative recovery in endovenous laser ablation patients. *Endovasc. Today*, 77-81, July 2009.
- 4) 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.
- 5) 野添紗希, 本多典広, 石井克典, 栗津邦男: 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.
- 6) 野添紗希: 下肢静脈瘤の血管内レーザー焼灼術に対する波長 980 nm および 1470 nm レーザーを用いた非臨床実験による至適照射条件の検討. *日本レーザー医学会誌*, 34: 372-381, 2014.
- 7) 野添紗希: 下肢静脈瘤の血管内レーザー焼灼術に対する非臨床実験による至適照射条件の検討. 大阪大学大学院工学研究科環境・エネルギー工学専攻平成 24 年度修士論文, 2013.
- 8) R. Blagova, C. Burgmeier, S. Steckmeier, B. Steckmeier, G. Barbaryka, T.J. Beck, V. Hecht, C.G. Schmedt, R. Sroka: *Ex-vivo* investigations on endoluminal laser therapy of varicosis - An optimization process. *Med. Laser Appl.*, 22: 242-247, 2007.
- 9) Monte Carlo Simulation Package, Webpage of Optical Imaging Laboratory at Washington University in St. Louis, <http://oilab.seas.wustl.edu/mc.html>.
- 10) L. Wang, S.L. Jacques, L. Zheng: MCML - Monte Carlo modeling of light transport in multi-layered tissues. *Comput. Methods Programs Biomed.*, 47: 131-146, 1995.
- 11) L. Wang, S.L. Jacques, L. Zheng: CONV - convolution for responses to a finite diameter photon beam incident on multi-layered tissues. *Comput. Methods Programs Biomed.*, 54, 141-150, 1997.
- 12) V.V. Tuchin: 1.6.2 Refractive-index variations of tissue, *Tissue Optics: Light Scattering Methods and Instruments for Medical Diagnosis* (2nd Edition), 104-106, 2007, SPIE Press.
- 13) V.V. Tuchin: 1.8.2 Concepts of phantom construction, *Tissue Optics: Light Scattering Methods and Instruments for Medical Diagnosis* (2nd Edition), 132-137, 2007, SPIE Press.
- 14) シグマ光機株式会社総合カタログ 01 初版, B329, 2014.
- 15) T. Kenner: The measurement of blood density and its meaning. *Basic Res. Cardiol.*, 84: 111-124, 1989.
- 16) M. Mendlowitz: The specific heat of human blood. *Science*, 107: 97-98, 1948.
- 17) 谷下一夫, 長坂雄次, 長島昭, 山口隆美, 菅原基晃: 非定常細線加熱法による血液の熱伝導の測定. *日本機械学会論文集 (B編)*, 47: 1784-1791, 1981.
- 18) B. Choi, A.J. Welch: Analysis of thermal relaxation during laser irradiation of tissue. *Lasers Surg. Med.*, 29: 351-359, 2001.

著者紹介

間 久直 (Hisanao Hazama)
1996 年 3 月, 静岡大学工学部光電機械工学科卒業. 1998 年 3 月, 東京理科大学大学院理工学研究科電気工学専攻修士課程修了. 2001 年 3 月, 同専攻博士後期課程修了, 博士 (工学). 2001 年 4 月, 川崎重工業株式会社技術研究所.

2006 年 6 月, 大阪大学大学院工学研究科環境・エネルギー工学専攻, 特任研究員. 2009 年 6 月, 同研究科附属高度人材育成センター, 助教. 2014 年 4 月, 同研究科環境・エネルギー工学専攻, 講師. 2015 年 4 月, 同専攻, 准教授. 【学会】日本レーザー医学会 (評議員, 安全教育委員会委員), 日本レーザー歯学会 (編集委員会査読委員), 日本レーザー治療学会 (評議員), 日本光線力学学会, 応用物理学会, 電気学会, レーザー学会, 日本質量分析学会, The American Society for Mass Spectrometry 各会員.

吉森 優登 (Masato Yoshimori)

2014 年 3 月, 神戸大学工学部機械工学科卒業. 2016 年 3 月, 大阪大学大学院工学研究科環境・エネルギー工学専攻修了.

本多 典広 (Norihiro Honda)
2008 年 3 月, 筑波大学第三学群卒業.
2012 年 4 月, 日本学術振興会 特別研究員 (DC2). 2013 年 3 月, 大阪大学大学院工学研究科博士後期課程修了, 博士 (工学). 2013 年 4 月, 大阪大学 未来戦略機構 特任助教. 専門は生体組織光学 (Tissue Optics) を基礎としたレーザーと

生体との相互作用の解析. レーザー治療手技の有効性・安全性の解析. 日本レーザー医学会 (編集委員会 幹事), 日本光線力学学会, レーザー学会, SPIE 各会員. 環境システム計測制御学会各会員. 論文賞, 平成 21 年度日本レーザー医学会総会賞, 平成 27 年度日本レーザー医学会総会賞各受賞.

栗津 邦男 (Kunio Awazu)

1984 年 3 月, 神戸大学大学院工学研究科修士課程修了. 1996 年 4 月, 博士 (工学) 神戸大学. 1997 年 3 月, 博士 (医学) 順天堂大学. 2000 年 5 月, 大阪大学大学院工学研究科客員教授. 2005 年 4 月, 同 教授 (環境・エネルギー工学専攻量子エネルギー工学講座量子ビーム応用

工学領域). 2011 年 10 月, 大阪大学大学院生命機能研究科 兼任. 2015 年 4 月, 大阪大学国際医工情報センター 兼任. 専門は生体組織光学, 光生物学, レーザー医療機器のレギュラトリーサイエンス. 日本レーザー医学会 (副理事長・編集委員会 委員長・医用レーザー機器開発推進委員会 委員長), 日本レーザー歯学会 (理事), レーザー学会 (諮問員), 日本光線力学学会 (幹事), 日本レーザー治療学会 (理事), 日本レーザー獣医学研究会 (副会長), 日本生体医工学会, SPIE 等会員.