

超音波検査技術

2020年 vol.45 No.5に

血管外科センター長

今井 崇裕 先生の

論文が掲載されましたので

お知らせ致します。

血管内塞栓促進用補綴材 VenaSeal™ Closure System による 下肢静脈瘤治療

今井 崇裕

■はじめに

2011年、下肢静脈瘤に対する血管内焼灼術が保険適応になり、標準術式はそれまで主流であったストリッピング術から血管内焼灼術へ移行した。この変化に伴い治療現場は病院からクリニックへシフトして、日帰りや短期入院で治療を行うことが可能になった。また手技において、術中にレーザーもしくは高周波カテーテルを超音波で描出しながら治療を行うため、超音波のテクニックが必須になったことも一つの変化である。

2019年、新たにシアノアクリレートを用いた血管内塞栓術が保険適応になり、下肢静脈瘤治療の選択肢が増えた。本治療においても術中にカテーテルを超音波ガイド下で操作するが、治療手技や治療後の画像は血管内焼灼術と異なる。2020年1月、当院では国内で2番目に血管内塞栓術による治療を開始した。今回、まだ本治療法の関する報告が国内であまりされていないことから、新たに開始された血管内塞栓術の実際の手技や超音波の画像所見を報告する。

■下肢静脈瘤治療の進歩

血管内焼灼術が保険収載された2011年以降、ストリッピング術は激減し、血管内焼灼術が治療の主流になった。血管内焼灼術の実施施設と医師の条件は、下肢静脈瘤血管内焼灼術実施管理（基準）委員会により管理され、治療の適応についても「下肢静脈瘤に対する血管内治療のガイドライン」で定められている¹⁾。血管内治療機

器については、レーザー装置は独 Biolitec 社の波長1470 nmレーザー（Leonardo[®]）と先端にプリズムを持つ全周照射型ファイバー、高周波発生装置は米国 Covidien 社の ClosureRFG™ generator とカテーテル（ClosureFast™ catheter）が国内で広く普及している（Fig. 1）。血管内焼灼術はストリッピング術に比べ低侵襲であるが、EHIT（endovenous heat-induced thrombosis）や神経障害の合併症が課題であり、特にEHITについては術後10%程度の発生率と報告されている^{2,3)}。

■血管内塞栓促進用補綴材 VenaSeal™ closure system

以前より脳動静脈奇形（AVM）に対する血管内治療において、シアノアクリレート系薬剤（*n*-butyl-2-cyanoacrylate: NBCA）は用いられている。その他、歯科や美容治療等で医療分野において幅広く使用され、シアノアクリレートは安全性の高い薬剤であると認識されていた。2015



Fig. 1 レーザー装置と高周波装置

A：波長1470 nmレーザー（Leonardo[®]）と先端にプリズムを持つ全周照射型ファイバー、B：米国 Covidien 社の ClosureRFG™ ジェネレーターとカテーテル（ClosureFast™ catheter）（写真提供）株式会社インテグラル、コヴィディエンジャパン株式会社

年よりシアノアクリレートを用いた血管内塞栓促進用補綴材 VenaSeal™ closure system は、新たな下肢静脈瘤治療として国際的に報告された (Fig. 2)。その後、低侵襲で治療成績も良好であったことから⁴⁻¹²⁾、諸外国において幅広く導入されてきた。熱刺激で血管を収縮させる血管内焼灼術を Thermal ablation と総称するのに対して、加熱せず化学薬剤により血管を閉塞させるため

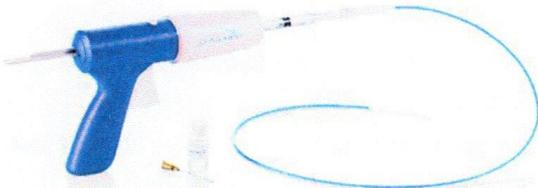


Fig. 2 VenaSeal™ Closure System

接着剤 (シアノアクリレート)、ディスペンサガン、5Fr カテーテル、7Fr イントロドューサ、5Fr ダイレータ、3ml シリンジ、14G ディスペンサーチップ、0.035 インチ J 型ガイドワイヤ 180cm で構成されている。(写真提供) コヴィディエンジャパン株式会社

低濃度大量浸潤局所麻酔 (tumescent local anesthesia : 以下 TLA) が不要であり NTNT ablation (Non-thermal and Non-tumescent ablation) といわれるようになった。この NTNT ablation は熱刺激による術後の皮膚熱傷斑や神経症状を回避できることや、手術時間の短縮と患者の治療負担軽減を可能にすることが最大の特徴である。従来の血管内焼灼術に比べて、この血管内塞栓術は利点が多い (Table 1)。以上のような経緯で、2019年3月に国内で薬事承認を受けた。日本では4年遅れて導入された形である。当院では2020年1月に国内で2番目に本治療を導入した (Fig. 3)。

Table 1 血管内塞栓術の利点

術中・術後の疼痛軽減
大量低濃度浸潤麻酔 (TLA) が不要
皮下出血、色素沈着の軽減
静脈内焼灼術後の血栓 (EHIT) がない
神経損傷の回避
術後の弾性ストッキングの着用が不要
社会復帰が早い
治療器本体が不要



Fig. 3 2020年1月、当院は国内2番目に血管内塞栓術治療を開始した

■血管内塞栓術の実際

事前にシアノアクリレートをシリンジに吸いエア抜きを行う。薬剤は流動性であるが、ハチミツのように粘稠度が高いため、この作業には数分の時間を要する (Fig. 4)。シアノアクリレートを満たしたシリンジをディスペンサガンに接続し、ガンのコックを引きカテーテル内に



Fig. 4 シアノアクリレートのエア抜きの様子。薬剤は流動性であるが、ハチミツのように粘稠度が高いため、この作業には数分の時間を要する。

もシアノアクリレートを満たす (Fig. 5)。手術はまず超音波ガイド下で治療標的血管を穿刺して0.035 inch J型ガイドワイヤーを先導し、イントロデューサとダイレータを挿入する。J型ガイドワイヤーとダイレータを抜去した後、イントロデューサを介してシアノアクリレートを満たしたカテーテルを血管内に挿入する。超音波で確認しながら、カテーテルの先端を伏在大腿静脈接合部 (saphenofemoral junction : 以下SFJ) もしくは伏



Fig. 5 シアノアクリレートを満たしたシリンジをディスペンサガンに接続し、ガンのコックを引きカテーテル内にもシアノアクリレートを満たす

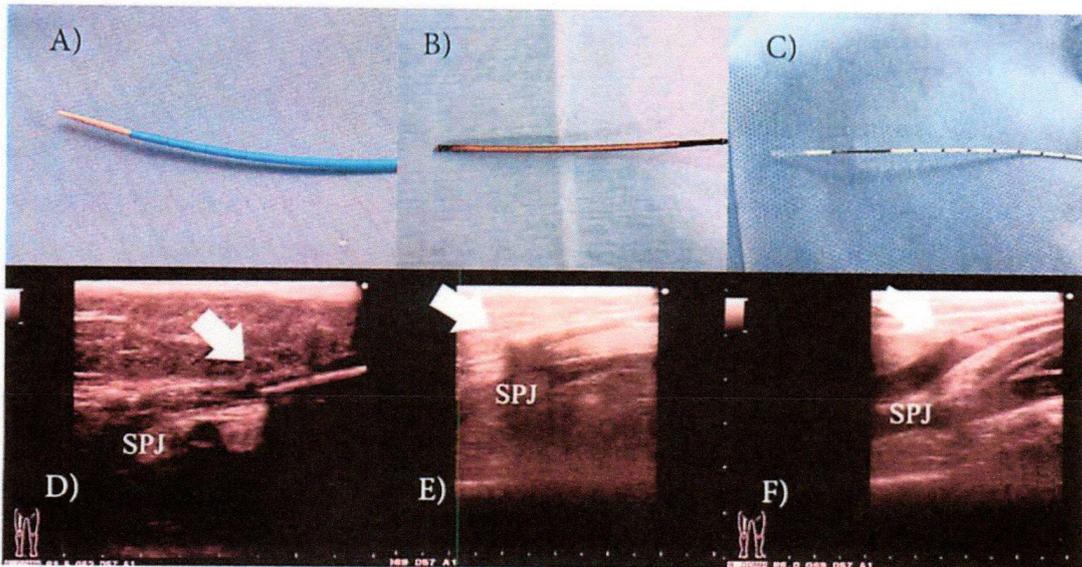


Fig. 6 カテーテル先端の比較

A, D: VenaSeal™ Closure System B, E: 高周波カテーテル (ClosureFast™ catheter) C, F: 1470 nmレーザー (Leonardo®) の全周照射型slim ファイバー SPJ: saphenopopliteal junction, 伏在膝窩静脈接合部

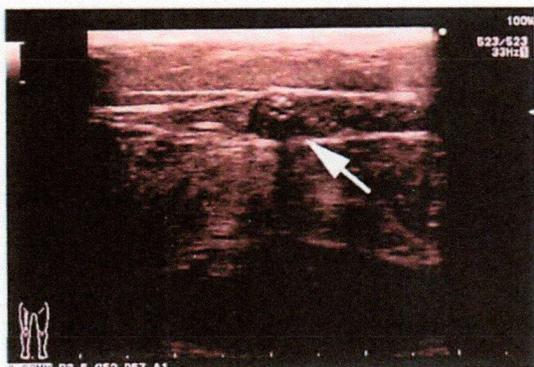


Fig. 7 星状像

カテーテルの先端は空気を満たした微小ルーメンが六つあり、星状像と呼ばれる。

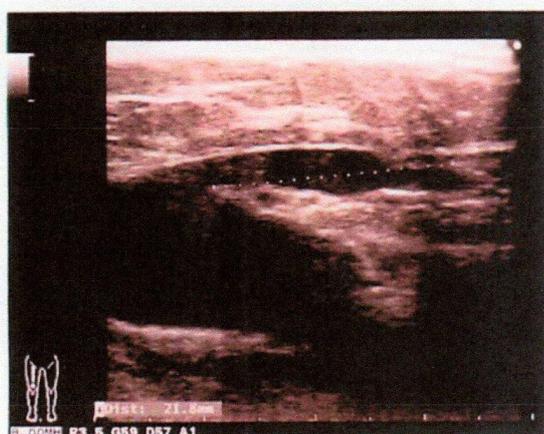


Fig. 8 SFJ近傍のカテーテルの先端

SFJから2cm末梢側にカテーテルの先端を留置し、その後で手元のカテーテルの目盛りを参考に3cm引く。SFJ: saphenofemoral junction, 伏在大腿静脈接合部

在膝窩静脈接合部 (saphenopopliteal junction : 以下SPJ) から5cmの位置に留置する。カテーテルのエコーは輝度が高く、レーザーや高周波と同様に視認性が高い (Fig. 6)。カテーテルの先端は空気を満たした微小なルーメンが六つあり、このポリテトラフルオロエチレン・カテーテルの先端は星状像として確認できる (Fig. 7)。合流部とそこから5cmの距離にあるカテーテルの先端を同時に一画面上に描出することは、超音波の規格上困難なため、当院では合流部から2cmにカテーテルの先端を留置して (Fig. 8)、その後で手元のカテーテルの目盛りを参考に3cm引いて位置を設定している。血管内にシアノアクリレートを注入する前に超音波の短軸画像を用いて、プ



Fig. 9 シアノアクリレートが深部静脈内へ流入することを予防するため、超音波の短軸画像を用いてプローブでカテーテル先端すぐ頭側を圧迫する

ローブをカテーテルの先端のすぐ頭側にあて (合流部から2~3cm)、適度な力で合流部近傍の治療標的血管を圧迫し、シアノアクリレートが深部静脈内へ流入することを予防する (Fig. 9)。超音波プローブで圧迫しながら、ガンのコックを引き3秒間保持して0.10mlのシアノアクリレートを注入する。注入後、素早くカテーテルを1cm引いてからコックを引き3秒間保持し、シアノアクリレートを0.10ml追加注入する。そこから素早くカテーテルを3cm引いてから、同様に3分間の圧迫を加える。その後はシアノアクリレートを0.10ml注入して、3cmカテーテルを引いて、

Table 2 標的治療血管の内訳

	n	Length (cm)	Injection pulls	Volume CA (cc)
Great saphenous vein	19	27.2±6.4 (12-34)	9.3±1.5 (6-13)	0.9±0.2 (0.7-1.3)
Small saphenous vein	7	12.5±4.4 (7-19)	4.8±1.5 (3-7)	0.5±0.1 (0.3-0.6)
All	26	23.6±8.7 (7-34)	7.9±3.2 (3-13)	0.8±0.3 (0.3-1.3)

CA: cyanoacrylate.

Table 3 患者背景

Characteristic	Mean±SD (range) or number (frequency)
Age, years	71.8±9.7 (48-89)
Gender	
Female	12 (66.7%)
Male	6 (33.3%)
Body mass index, kg/m ²	27.4±4.5 (18.6-31.5)
Mean proximal thigh GSV diameter (n=19), mm	6.4±1.6 (3.6-9.2)
Mean largest SSV diameter (n=7), mm	4.4±0.9 (2.9-5.7)
CEAP clinical class	
C2	10 (38.4%)
C3	8 (30.8%)
C4a/b	8 (30.8%)

GSV: great saphenous vein; SSV: small saphenous vein; CEAP: clinical-etiology-anatomy-pathophysiology.

30秒間の圧迫を繰り返す。術中にシアノアクリレートの使用量は少なく、当院の検討結果では大伏在静脈であれば平均使用量は0.9±0.2mlであり、小伏在静脈であれば0.5±0.1ml程度であった (Table 2)。

■血管内塞栓術の治療成績

海外の文献では3年間の閉塞率は92~96%と報告され、有意差は出なかったものの閉塞率は高周波治療と比べて同等以上と報告されている⁴⁻¹¹⁾。2020年1~3月に一次性下肢静脈瘤の診断で、当院において血管内塞栓術を施行した18例26肢を対象に検討した結果、Kaplan-Meier法による3か月の全治療標的血管の累積閉塞率は92.0%であった (Table 3, 4)。ただし本検討は国内初の製造販売後調査 (PMS: Post Marketing Surveillance) であるため、患者の選択基準は厳格に定めていた。血管内焼灼術の除外基準に該当する患者は除外すること以外に、40歳以下、治療血管の

Table 4 Kaplan-Meier Methodによる累積閉塞率

Timepoints (days)	Occlusion rate (%)
7	96.2
30	92.0
90	92.0

Kaplan-Meier Method

最大径は12mm以上、静脈が体表に近いタイプやアレルギー素因を有する患者は海外の文献を参考に除外した⁴⁻¹²⁾。また術後に超音波で治療標的血管の閉塞について評価した。“合流部から5cm未満の血流領域”を閉塞と定義し、“合流部から5cmを超える開存領域”を再疎通または治療不成功と定義したところ¹⁴⁾、定義した治療不成功例は2名であった (術後7日1名、術後30日1名)。ともにGSVの症例であった。術後7日の不成功例はSFJから66.5mm末梢側領域から閉塞していた。術後30日の不成功例はSFJから55.0mm末梢側領域から閉塞していた。概ね当院においても

3ヶ月間の短期成績は良好であったといえる。

■血管内塞栓術の超音波

使用機器：F37, 7.5MHz, 12MHzリニアプローブを使用した（日立アロカメディカル社製）。血管内塞栓術で超音波を行う際に①拡大する②ゲインを下げる，この二つがポイントである。当院ではレーザーもしくは高周波カテーテルによる血管内焼灼術を行う際，術中に超音波画像を拡大していない。しかしながら血管内塞栓術を行う際，超

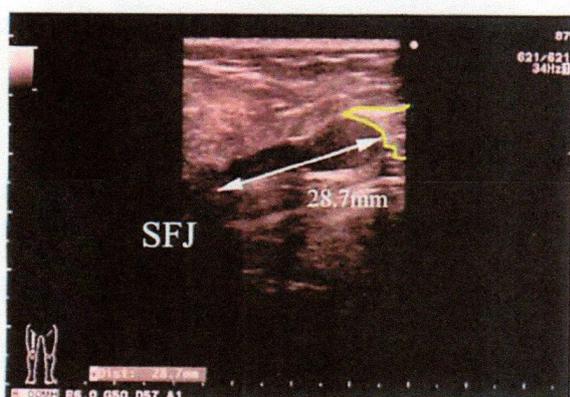


Fig. 10 治療後のSFJ

SFJから28.7mmより閉塞が確認される。SFJ: saphenofemoral junction, 伏在大腿静脈接合部

音波画像を2倍程度拡大している。またゲインを下げると増幅度が下がるので全体の輝度が低くなり，血管内腔が拡大しカテーテルの先端を識別しやすくなる。当院では血管内塞栓術を行う際，ゲインを標準設定から10dB程度下げている。術中に合流部5cm末梢側からシアノアクリレートを注入しても，術後は合流部2~3cm末梢側で閉塞が確認される（Fig. 10）（Table 5）。治療後の血管は超音波が反射して組織の後方でエコーが減弱し，音響陰影（acoustic shadow）を呈する。この血管を圧迫しても潰れない（Fig. 11）。シアノアクリレート重合前の血管は黒く見えるが，静脈内にシアノアクリレートが充填されると，血液と重合して白く見える。これはシアノアクリレートを血管内に注入すると，素早く重合反応を介して固化し，静脈壁の炎症反応を引き起こすためである¹³⁻¹⁵。1か月後には静脈管腔に肉芽腫性異物反応がみられ，時間が経つにつれて徐々に繊維芽細胞が内膜および中膜に浸食する（Fig. 12）^{19,20}。

■血管内塞栓術の課題

血管内塞栓術では前述のように加熱しないため組織の受けるダメージが少ない。当院で術後の

Table 5 深部静脈合流部から閉塞部までの距離

	7 days (mm)	30 days (mm)
From SFJ to the occluded stump	20.3±14.5 (7.6-66.5)	20.8±11.5 (6.5-55.0)
From SPJ to the occluded stump	7.0±6.8 (0-15.1)	10.8±9.7 (0-26.2)

SFJ: sapheno-femoral junction; SPJ: sapheno-popliteal junction.



Fig. 11 静脈内へシアノアクリレート充填後

Acoustic shadowが確認される。治療後の血管は圧迫しても潰れず，エコー下において重合前の血管は黒く見えるが，シアノアクリレートを注入すると血液と重合して白く見える。

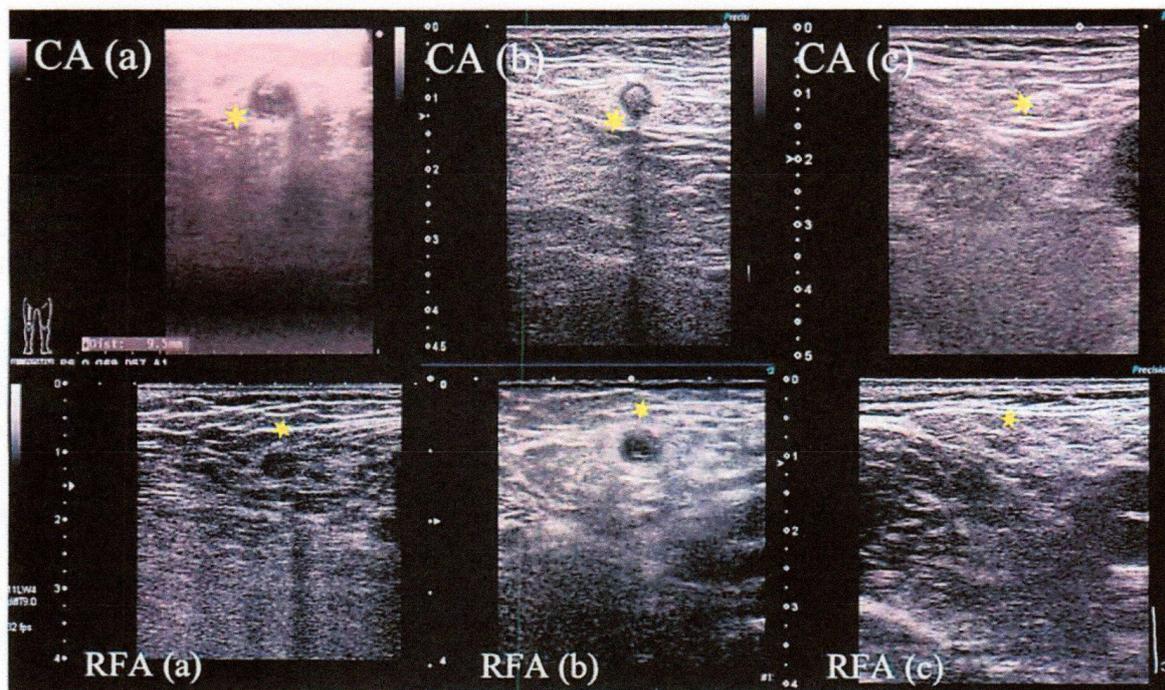


Fig. 12 治療血管の経時的変化

シアノアクリレートの重合反応により静脈壁の炎症反応を引き起こす。1か月後には静脈管腔に肉芽腫性異物反応がみられ、時間が経つにつれて徐々に繊維芽細胞が内膜および中膜に浸食する。治療血管内には長期間に渡り重合した内容物が確認できるため、高周波焼灼術後に比べ識別しやすい。CA (a): 術後7日目 CA (b): 術後30日目 CA (c): 術後90日目 RFA (a): 術後7日目 RFA (b): 術後30日目 RFA (c): 術後90日目 CA: cyanoacrylate; RFA: radiofrequency ablation

Table 6 術後の疼痛

	After operation	7 days	30 days
VAS	0.6±0.7 (0-2)	0.2±0.5 (0-2)	0.2±0.5 (0-2)

VAS: Visual Analogue Scale.

患者に対して、痛みの程度を0～10点までの数値で表現したビジュアルアナログスケール (Visual Analogue Scale: 以下VAS) を使用して調査したところ、治療直後の痛みは非常に軽度でVASの平均値は0.6±0.7であった。術後7日では0.2±0.5、術後30日では0.2±0.5であった (Table 6)。加えて血管内焼灼術後に時折みられる神経痛の訴えもなかった。以上より血管内塞栓術の術後疼痛は非常に軽度であり、早期の社会復帰が可能であることを示している。

しかしながら安全性には課題がある。海外の文献では、有害事象の発現率は約40%と報告されている。その中で特に多いのは静脈炎であ

り、その発現率は治療患者全体の4～20%である^{4, 5, 8, 10, 11, 21-23}。当院でも術後に発現した有害事象の状況を記録し、その原因と対処法について検討した。薬剤の深部静脈内への進展による深部静脈血栓症の発現を危惧したが、当院で施行した症例ではみられず、文献上でも非常にまれな合併症と報告されている²⁰。3か月の観察期間中に18名中3名 (16.7%) の有害事象がみられた (Table 7)。静脈炎と思われた症例は術後17日目に大腿内側部のGSV領域に一致して、硬結が触れ、熱感と疼痛が出現した。炎症による痛みが強く静脈炎と思われ、経口非ステロイド性鎮痛薬 (NSAIDs) を投与し、約1週間で軽快した。2例

Table 7 術後有害事象のまとめ

Description	Day of onset	Resolved at 1 month	SAE
Phlebitis	17	Yes	No
Bleeding from a hematoma	19	Yes	No
Allergic reaction	32	Yes	No

SAE: severe adverse event.

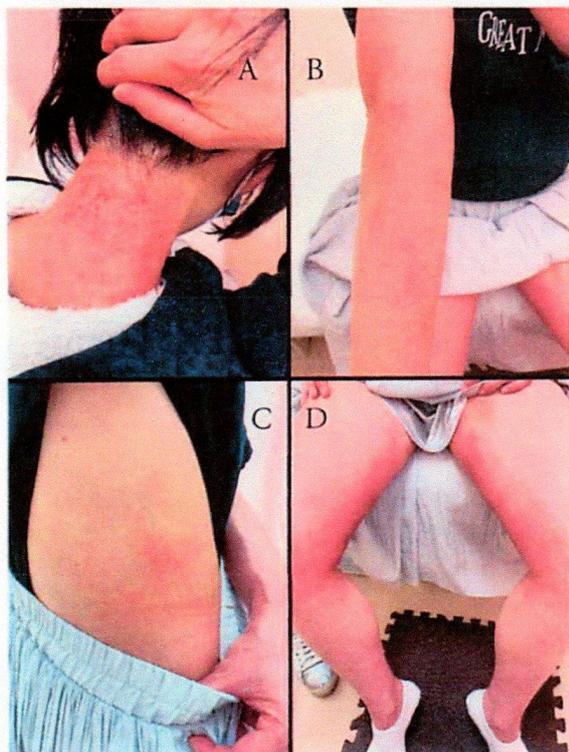


Fig. 13 シアノアクリレートに対する遅発性アレルギー反応による過敏症

右眼の結膜充血，後頸部から右上腕部および両大腿部内側部に掻痒感を伴った皮膚の紅斑がみられる。

目は術後19日目に下腿後面のSSV穿刺部から暗赤色の血液が出ると受診された。同部を用手的に圧迫することで，残存した血腫が全て流出し症状は軽快した。また超音波上で治療標的血管の閉塞は得られていた。特に術後32日目に突然右眼の結膜充血，後頸部から右上腕部および両大腿部内側部に掻痒感を伴った皮膚の紅斑が出現した症例は炎症反応が強かった (Fig. 13)。皮膚掻痒感が強く臨床経過からシアノアクリレートに対する遅発性アレルギー反応による過敏症と思われたが，

経口抗ヒスタミン薬とステロイド外用薬で治療後，約2週間で症状は軽快した。有害事象の程度は軽度または中等度の炎症に関連しており，平均 22.7 ± 8.1 日で発現していることから，社会復帰は早いものの術後は長期間の慎重な経過観察が不可欠である。

しかし有害事象の発現率については，ラジオ波焼灼療術 (radiofrequency ablation: RFA) と同等の頻度であること，ほぼ全ての症例で重大なトラブルがみられなかったこと⁵⁻⁷⁾，そして有害事象がみられた患者においても1週間程度で症状が軽快していること，などの理由から現時点では治療選択の妨げにはなっていない。

■おわりに

新たに保険収載された血管内塞栓促進用補綴材 VenaSeal™ closure system による血管内塞栓術の実際の手技や超音波の画像所見について概説した。また当院での術後3か月の閉塞率，術後疼痛および安全性について検討した結果も報告した。その結果は良好であり，また術中にTLAが不要であることや，治療器本体が不要であることなどからも今後普及が予想され，それに伴い超音波技術の向上も不可欠である。

参考文献

- 1) 日本静脈学会ガイドライン委員会：下肢静脈瘤に対する血管内治療のガイドライン2019. 日本静脈学会, 2019; 24-30
- 2) Sufian A, Arnez A, Labropoulos N, et al. Incidence, progression, and risk factors for endovenous heat-induced thrombosis after radiofrequency ablation. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord 2013; 1(2): 159-164.
- 3) Sermsathanasawadi N, Voravitvet TY, Chinsakchai K, et al. Risk factors for endovenous heat-induced thrombosis

- after endovenous radiofrequency ablation performed in Thailand. *Phlebology* 2016; 31(8): 582–587.
- 4) Morrison N, Gibson K, Scott M, et al. Cyanoacrylate closure of incompetent great, small and accessory saphenous veins without the use of post-procedure compression: Initial outcomes of a post-market evaluation of the VenaSeal System (the WAVES Study). *J Vasc Surg* 2015; 61(4): 985–994.
 - 5) Morrison N, Gibson K, Scott M, et al. Randomized trial comparing cyanoacrylate embolization and radiofrequency ablation for incompetent great saphenous veins (VeClose). *J Vasc Surg* 2015; 61(4): 985–994.
 - 6) Morrison N, Kolluri R, Vasquez M, et al. Comparison of cyanoacrylate closure and radiofrequency ablation for the treatment of incompetent great saphenous veins: 36-Month outcomes of the VeClose randomized controlled trial. *Phlebology* 2019; 34(6): 380–390.
 - 7) Morrison N, Gibson K, Vasquez M, et al. Five-year extension study of patients from a randomized clinical trial (VeClose) comparing cyanoacrylate closure versus radiofrequency ablation for the treatment of incompetent great saphenous veins. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2020; 20: 1–12.
 - 8) Jose IA, Julian JJ, Edward GM, et al. First human use of cyanoacrylate adhesive for treatment of saphenous vein incompetence. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2013; 1(2): 174–180.
 - 9) Jose IA, Julian JJ, Edward GM, et al. Two-year follow-up of first human use of cyanoacrylate adhesive for treatment of saphenous vein incompetence. *Phlebology* 2015; 30(6): 397–404.
 - 10) Jose IA, Julian JJ, Edward GM, et al. Thirty-sixth month follow-up of first human use of cyanoacrylate adhesive for treatment of saphenous vein incompetence. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2017; 5(5): 658–666.
 - 11) Proebstle TM, Alm J, Dimitri S, et al. The European multicenter cohort study on cyanoacrylate embolization of refluxing great saphenous veins. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2015; 3(1): 2–7.
 - 12) Bissacco D, Stegher S, Calliari FM, et al. Saphenous veins with a new cyanoacrylate glue device: a systematic review on 1000 cases. *J Minim Invasive Ther and Allied Technol* 2019; 28(1): 6–14.
 - 13) Vasquez MA, Rabe E, McLafferty RB, et al.; American Venous Forum Ad Hoc Outcomes Working Group. Revision of the Venous Clinical Severity Score: Venous Outcomes Consensus Statement: Special Communication of the American Venous Forum Ad Hoc Outcomes Working Group. *J Vasc Surg* 2010; 52(5): 1387–1396.
 - 14) Merchant RF, DePalma RG, Kabnick LS. Endovascular obliteration of saphenous reflux: a multicenter study. *J Vasc Surg* 2002; 35(6): 1190–1196.
 - 15) Garratt AM, Macdonald LM, Ruta DA, et al. Towards measurement of outcome for patients with varicose veins. *Qual Health Care* 1993; 2(1): 5–10.
 - 16) Levrier O, Mekkaoui C, Rolland PH, et al. Efficacy and low vascular toxicity of embolization with radical versus anionic polymerization of *n*-butyl-2-cyanoacrylate (NBCA). An experimental study in the swine. *J Neuro-radiol* 2003; 30(2): 95–102.
 - 17) Vinters HV, Galil KA, Lundie MJ, et al. The histotoxicity of cyanoacrylates. A selective review. *Neuroradiology* 1985; 27(4): 279–291.
 - 18) Spiegel SM, Viñuela F, Goldwasser JM, et al. Adjusting the polymerization time of isobutyl-2 cyanoacrylate. *Am J Neuroradiol* 1986; 7(1): 109–112.
 - 19) Min RJ, Almeida JI, McLean DJ, et al. Novel vein closure procedure using a proprietary cyanoacrylate adhesive: 30-day swine model results. *Phlebology* 2012; 27(8): 398–403.
 - 20) Almeida JI, Min RJ, Raabe R, et al. Cyanoacrylate adhesive for the closure of truncal veins: 60-day swine model results. *Vasc Endovascular Surg* 2011; 45(7): 631–635.
 - 21) Lam YL, Maeseneer MD, Lawson J, et al. Expert Review on the VenaSeal® System for Endovenous Cyanoacrylate Adhesive Ablation of Incompetent Saphenous Trunks in Patients with Varicose Veins. *Expert Rev Med Devices* 2017; 14(10): 755–762.
 - 22) Chan YC, Ting AC, Yiu WK. Cyanoacrylate glue used to treat great saphenous reflux: Measures of outcome. *Phlebology* 2017; 32(2): 99–106.
 - 23) Chua D, Yeo YW, Chong TT, et al. Type IV hypersensitivity reaction following Cyanoacrylate Glue Embolization (VenaSeal™) of the Great Saphenous Vein incompetence: A case report. *Surgical Case Reports* 2019; 2(1): 1–3.