

下肢静脈瘤硬化療法－液状硬化療法からフォーム硬化療法へ－

八巻 隆 野崎 幹弘 櫻井 裕之 副島 一孝 河野 太郎 濱畑 淳盛

要 旨：下肢静脈瘤に対する硬化療法の歴史は古く、1840年代にさかのぼる。その後、種々の薬剤が硬化剤として使用され、合併症や副作用の発現から一時期、硬化療法は下火になった。しかし1930～1950年代にかけて安全な硬化剤が開発され、圧迫併用硬化療法の概念が導入され、再び硬化療法が注目されるようになった。さらに1990年代の半ばより、フォーム硬化療法が行われるようになって以来、硬化療法による下肢静脈瘤の治療成績も向上してきた。本稿ではわが国においても行われつつあるフォーム硬化療法を紹介するとともに、過去2回にわたりヨーロッパで開催されたフォーム硬化療法のコンセンサスマーティングで合意が得られた内容と、今後検討を要する内容について概説する。(J Jpn Coll Angiol, 2009, 49: 225-231)

Key words: foam sclerotherapy, liquid sclerotherapy, ultrasound-guided foam sclerotherapy, polidocanol

はじめに

下肢静脈瘤に対する硬化療法の歴史は1840年代にさかのぼる。これはストリッピング手術が開始された1906年よりも古い。当初、硬化剤として無水アルコールが使用され、その後塩化鉄、ヨードタンニン液、クロラール、5%石炭酸、高張ブドウ糖液、クエン酸ソーダ等が使用されるようになった。硬化力の強い硬化剤が使用されるようになり、硬化剤による合併症や副作用の発現から一時期、硬化療法は下火になった。しかし1930～1950年代にかけて安全な硬化剤が開発され、さらに1950～1960年代に圧迫併用硬化療法の概念が導入して以来、再び脚光を浴びるようになった¹⁾。

一方、下肢静脈瘤の治療に硬化剤と空気を混ぜて使用する方法は、Orbachが1944年に報告したair-block法にさかのぼる²⁾。さらに現在のフォームの形で初めて硬化療法を行ったのは、1993年スペインのCabreraであった³⁾。その後ラテン諸国を中心にフォーム硬化療法が導入され、2000年以降は英語圏内の国々でも盛んにフォーム硬化療法が行われるようになった。その結果、液状硬化療法はフォーム硬化療法に急速に取って代わるようになった。

静脈内に注入されたフォーム硬化剤の特性は、液状硬化剤のそれとは明らかに異なる。液状硬化剤が静脈内で血流により急速に希釈されその効果を失うのに対し、フォームは血管内皮への接触面積が大きく、接触時間が長い。また一定時間一定の濃度を保つため、血管内皮に対する障害作用が強い。

硬化療法の種類

前述のごとく、これまでさまざまな薬品が硬化剤として使用されてきた。しかし近年、安全かつ有効性の高い硬化剤が開発され、汎用されるに至っている。以下にわが国で使用されてきた硬化剤を示す。

(1) 洗浄性硬化剤

内皮細胞の脂質に介入することにより、内皮細胞障害を惹起する。唯一、フォーム硬化剤が作製可能な硬化剤である。

① ポリドカノール(polidocanol: POL)

1936年ドイツで局所麻酔剤として開発された。しかし間もなく静脈硬化作用が見出され、硬化剤として使用されるに至った。現在ヨーロッパを中心に最も使用されて

いる硬化剤であり、わが国においても大規模治験を行った後、2006年に下肢静脈瘤の治療に厚生労働省の認可が下り、現在0.5%、1%および3%各2mlのアンブルとして提供されている。病的な内皮に作用しやすく、作用は濃度依存性である。注入時の疼痛が少ないという長所がある。

② オレイン酸エタノールアミン(ethanolamine oleate: EO)
血管壁に拡散して血管周囲に炎症が生じ、静脈を線維化させることがEOの作用機序である。その効果は容量依存性で、大量投与により溶血を起こす欠点を有する。

(2)浸透性硬化剤

高張浸透圧の液体を静脈内に注入することにより、内皮細胞の脱水を惹起し内皮障害に至らしめる方法である。

① 高張食塩水

10~25%のものが使用される。アレルギー反応を起こさないことが最大の利点である。短所は、いかなる細胞にも作用するため、ヘモジデリンによる色素沈着を起こしやすい点である。また、皮下に漏れると、皮膚潰瘍を生じやすい。

② 高張ブドウ糖+食塩水

SCLERODEX®という商品名でカナダにおいて使用されている硬化剤で、25%デキストロース+10%食塩水+10%プロピレングリコール+0.8%エトキシフェニルアルコールがその組成となっている。硬化作用が弱いので、毛細血管拡張症や小口径の静脈瘤の治療に用いられる。

(3)化学的刺激性硬化剤

内皮細胞に直接作用し、不可逆的な障害を与えるもので、第2クロム酸グリセリン、多ヨウ化ヨウ素等がある。これまでわが国では使用された経験はない。

フォーム硬化療法の歴史

1993年、CabreraはCO₂を用いフォーム硬化剤を作製、下肢静脈瘤とvenous malformationsに対し硬化療法を行った。そして1997年に5年間の良好な成績を発表している。しかし彼は、どのような硬化剤を用いどのように作製したか明らかにしなかったため、この方法は他の医師に追試されることはなかった。1997年Monfreuxは、ガラス製注射器に硬化剤を入れ、先端をプラスチック製栓で密封し、空気を内筒と外筒の隙間からわずかに注射器内に吸引し、簡便にその場でフォームを作製する方法を報告し⁴⁾、フォーム硬化療法が一般的に行われるように

なった。その後HenrietのPOLフォームを用いた報告や⁵⁾、Benigniらのプラスチック製の使い捨て注射器を用いた報告⁶⁾が相次いだ。

2000年に入り、Tessariはフォーム作製において、現在世界で最もよく行われている方法を報告した⁷⁾。これは、2本のプラスチック製注射器を三方活栓で接続させ、一方に硬化剤を他方に空気を入れ、往復ピストン運動をすることによりフォームを作製する方法である。この方法により、2年間のフォローアップで、74%の閉塞率が得られたと報告している。同じく2000年、FrulliniとCavezziは、超音波ガイド下フォーム硬化療法の2年間の成績を報告している⁸⁾。この頃より、フォーム硬化療法簡便性および高い治療効果と安全性から、英語圏内の国々でも盛んにフォーム硬化療法が行われるようになった。

フォーム硬化療法と液状硬化療法の比較

前述した通り、液状硬化療法からフォーム硬化療法への変化は急激で移行期をほとんど認めなかったため、両者の比較検討に関する検討は非常に少ない⁹⁻¹²⁾。著者らが1%および3%POLを用いて行った、超音波ガイド下における液状硬化療法とフォーム硬化療法の比較検討では、12カ月目における大伏在静脈の閉塞率はフォーム群が67.6%、液状群が17.5%と有意差をもってフォーム群の方が完全閉塞の割合が高かった。また静脈瘤再発もフォーム群で8.1%、液状群で25.0%であり、有意にフォーム群において再発率が低く、フォーム群の方が、有意に治療成績が優れていた^{9, 10)}。Hamel-Desnosらは大伏在静脈に対する硬化療法で3%ポリドカノールを用いた液状群とフォーム群での比較検討を行い、3週間のフォローアップでフォーム群は84%に、液状群は40%にGSVの逆流の消失を認め、有意にフォーム群が効果的であったと述べている¹¹⁾。また、最近Rabeらは多施設共同研究での結果をまとめ、3カ月間でのフォローアップでフォーム群は69%に、液状群は27%に大伏在静脈の逆流の消失を認め、フォーム群による硬化療法の有用性を報告している¹²⁾。

フォーム硬化療法の実際

著者らの施設で行っている超音波ガイド下フォーム硬化療法について述べる。まず硬化療法前に、デュプレックス・スキャンで静脈不全の部位および範囲を確認しておく。超音波ガイド下フォーム硬化療法は、大伏在静脈



Figure 1 The limb is elevated and foam injected.

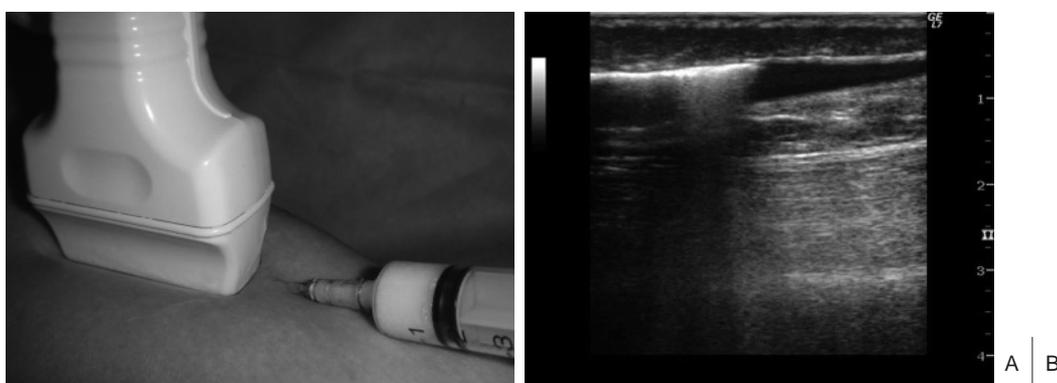


Figure 2

A: Sclerosing foam was injected under ultrasound guidance.
B: Duplex ultrasound showing the injection of foam.

不全に伴う下肢静脈瘤が良い適応となる。

まず下腿の分枝静脈瘤に対し、23Gの翼状針を3~4カ所穿刺する。以前は静脈瘤に血液を充満させるため立位での穿刺を行っていたが、立位から仰臥位に移る際、針先が静脈壁を破ってしまうことが多かったため、現在は患者を仰臥位のまま穿刺している。次に大伏在静脈に対し、超音波ガイド下20Gの静脈留置針を刺入する。穿刺部位は大伏在静脈-大腿静脈接合部より3~4cm遠位の部位とそれより5~10cm遠位の2カ所を選ぶ。分枝静脈瘤には1%ポリドカノール(ポリドカスケロールTM、ゼリア新薬)を、大伏在静脈には3%ポリドカノール(ポリドカスケロールTM、ゼリア新薬)を用い、硬化剤：空気=1：4の割合でTessari法を用い作製する。フォーム硬化剤を注入する場合は下肢挙上位で行う。これは血液より

も軽いフォーム硬化剤が、穿刺部位より遠位の静脈瘤内にも流入することを促す意味がある。下腿の分枝静脈瘤は、1カ所の穿刺部位より0.5~1mlずつ注入する(Fig. 1)。次に、大伏在静脈は、1カ所より1~1.5mlずつ注入し、超音波で静脈がスパズムを起こし、フォームが大伏在静脈内に満遍なく拡散していることを確認する(Fig. 2)。著者らは、1肢につき、フォーム硬化剤の総量を6ml以下としている。硬化療法後は枕子および弾性包帯で圧固固定し、歩行を励行させる。

外来でのフォローアップでは、局所の瘤内血栓・色素沈着の有無をチェックするとともに、デュプレックス・スキャンで大伏在静脈の閉塞および再疎通の有無も確認する(Fig. 3)。1回のフォーム硬化療法で、伏在型静脈瘤が退縮する場合も多い(Fig. 4)。

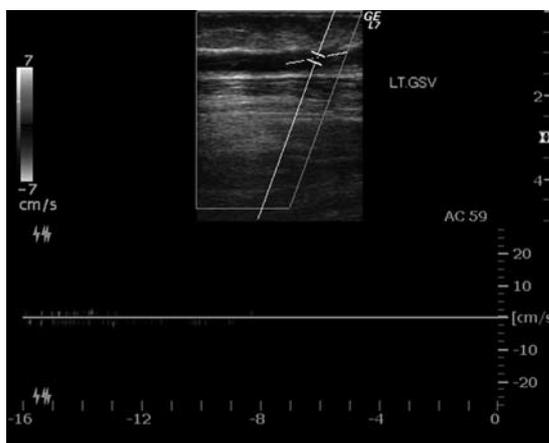


Figure 3 Postsclerotherapy duplex scanning showing an occluded great saphenous vein in the above-knee segment.

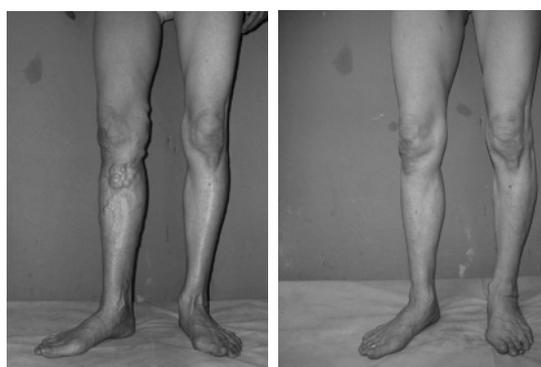


Figure 4
 A: Patient showing great saphenous vein incompetence with elongated tortuous varicose veins.
 B: No recurrent varicose veins, 12 months after one session of ultrasound-guided polidocanol-foam sclerotherapy.

フォーム硬化療法の成績

Table 1 にこれまで行われてきたフォーム硬化療法の無作為抽出試験の結果を示す。エンドポイントを1回の治療で伏在静脈の逆流消失あるいは完全閉塞と設定すると、3週間から1年での成功率は68~91%と良好な成績が得られている^{9, 11, 13-15}。また最近、Myersらは、エンドポイントを伏在静脈の逆流消失あるいは完全閉塞と設定し、超音波ガイド下フォーム硬化療法の3年での累積一次成功率が52.4%、二次成功率が76.8%であったと報告している。また多変量解析の結果より、年齢40歳未満、大伏在静脈の直径が6mm以上、小伏在静脈瘤は有意に成績が不良であったと述べている¹⁶。

ヨーロッパにおけるフォーム硬化療法 コンセンサスマーティングおよび今後の課題

(1) フォーム作製方法

フォームの作製方法は、Tessari法が比較的広く用いられている。2003年に開催されたヨーロッパでのコンセンサスマーティングではMonfreux法、Tessari法およびdouble syringe system法の3つの方法が推奨されていた¹⁷。しかしその後2006年に開催されたコンセンサスマーティングでは、比較的大きなbubbleのフォームとなるMonfreux法はほとんど使用されていないことが判明し、Tessari法およびdouble syringe system法が推奨されるに至っている¹⁸。

(2) フォーム硬化療法の下肢静脈瘤以外の適応

2003年のコンセンサスマーティングでは、フォーム硬化療法の下肢静脈瘤以外の適応疾患として、**Table 2**に示された疾患の可能性が示唆された¹⁷。しかし2006年のコンセンサスマーティングでは、下肢静脈瘤以外の疾患に適応されているのはごくわずかであることが示された¹⁸。一方、最近静脈奇形に対しフォーム硬化療法を適応した報告が散見されるようになり、今後静脈奇形に対する適応拡大が期待される¹⁹⁻²³。

(3) フォーム硬化剤の注入量および濃度

フォームの注入量は、2003年のコンセンサスマーティングでは、CEAP C₁およびCEAP C₂₋₆のいずれにおいてもTessari法では1肢に対し6~8mlが推奨されていた¹⁷。しかし2006年のコンセンサスマーティングでは、CEAP C₁は最大4mlまで、CEAP C₂では最大10mlまでと変更されている¹⁸。

これに対し、フォーム作製の際の硬化剤の濃度に関しては一定のコンセンサスが得られていない¹⁷。2006年のコンセンサスマーティングでは、POLを使用する場合、本幹には2~3%のものを、穿通枝や分枝静脈瘤に対しては1%のものを使用する傾向がみられた。また毛細血管拡張病変に対しては、むしろ液状硬化剤を使用している実態が明らかになった¹⁸。静脈径も使用する硬化剤の選択に関係しており、直径1~4mmの場合は0.5% POLを、3~6mmの場合は1% POLを、7mm以上の場合は2

Table 1 Injected foam volume, efficacy criteria and rates in randomized controlled trials

	Injected volume	No. of pts	Efficacy criteria	Efficacy rate
Ceulen RPM et al, 2007 ¹³⁾	5.3 ml 1% POL-F	40	1 year after treatment:	69.5%
	5.1 ml 3% POL-F	40	complete occlusion of the treated vein	82.1%
Hamel-Desnos C et al, 2005 ¹⁴⁾	3.3 ml 1% or	158	3 weeks after treatment:	91%
	3% POL-F	144	disappearance of reflux 6 months after treatment	80%
Hamel-Desnos C et al, 2003 ¹¹⁾	2.0–2.5 1% POL-F	45	3 weeks after one treatment session	84%
Wright D et al, 2006 ¹⁵⁾	14.9–24.9 1% POL-F	428	After 3 months: occlusion of incompetent trunk and elimination of reflux after 12 months	83.4% 78.9%
Yamaki T et al, 2004 ⁹⁾	2 ml 1% POL-F for each draining vein into GSV + 1 ml 3% POL-F injected into GSV	37	After 12 months: Complete occlusion of GSV	67.6%
Rabe E et al, 2008 ¹²⁾	3.8 ml POL-F	54	3 months after last injection: elimination of reflux	69%

～3% POLを使用している傾向がみられた。一方最近 Hamel-Desnosらは、GSVに対する硬化療法において1% POL-Fと3% POL-Fを比較した多施設共同研究を行い、直径が8mm以下の場合、効果において両者に有意差はなかったと報告しており、フォーム硬化療法においては低濃度の硬化剤でも優れた効果が期待できる可能性が示唆された²⁴⁾。

(4) フォーム硬化療法の合併症

フォーム硬化療法の合併症は液状硬化療法と同様、注入量が過量でない限り重篤なものは報告されていない。しかし液体よりも軽いフォームを使用する場合、過量のフォームが深部静脈系に流入すると容易に右心系に到達し、卵円孔開存が存在すると脳梗塞をきたす例が報告されている²⁵⁾。一般人の15～25%に存在するといわれる卵円孔開存があらかじめ判明している症例は、2006年のコンセンサスメETINGにおいてはフォーム硬化療法の“相対的禁忌”とされ、硬化療法後8～30分間臥位での安静、少量のフォーム(2ml)あるいは液状硬化剤の使用、バルサルバ法の禁止および30cmの下肢挙上¹⁸⁾が推奨されている。またこれまでの報告では、大循環系

Table 2 Possible new indications for foam Sclerotherapy

Interventional angiographic procedures
Pelvic congestion syndrome
Varicocele
Hydrocele
Angiodysplasia
Metastatic lesions
Vascular malignant tumors
Baker's cyst

へのフォーム移行回避の方法として、Monfreux法によるフォーム作製の中止²⁶⁾、少量のフォーム硬化剤使用^{27, 28)}、空気ではなく炭酸ガス²⁹⁾の使用、注入法の工夫³⁰⁾等が報告されている。

まとめ

液状硬化療法から、近年盛んに行われているフォーム硬化療法の変化につき、文献的考察を行った。これまでヨーロッパでは2回のフォーム硬化療法に関するコンセンサスメETINGが開催されており、多くの内容でコン

センサスが得られつつある。一方、ミーティングごとに流動的にコンセンサスが変化する内容も多く、今後フォーム硬化療法を効果的にしかも安全に行っていくため、わが国においても、前向きな検討が必要と考えられる。

文 献

- 1) Fegan WG: Continuous compression technique of injecting varicose veins. *Lancet*, 1963, **2**: 109–112.
- 2) Orbach EJ: Sclerotherapy of varicose veins: utilization of an intravenous air-block. *Am J Surg*, 1944, **66**: 362–366.
- 3) Cabrera Garrido JR, Cabrera Garrido-Olmedo JR, Garcia-Olmedo Dominguez MA: Nuevo metodo de esclerosis en las varices trunculares. *Pathol Vasculares*, 1993, **1**: 55–72.
- 4) Monfreux A: A traitement sclérosant des troncs saphéniens et leurs collatérales de gros calibre par la méthode mus. *Phlébologie*, 1997, **50**: 351–354.
- 5) Henriot JP: Un an de pratique quotidienne de la sclérothérapie (veines réticulaires et télangiectasies) par mousse de polidocanol: faisabilité, résultats, complications. *Phlébologie*, 1997, **50**: 355–360.
- 6) Benigni JP, Sadoun S, Thirion V et al: Télangiectasies et varices réticulaires traitement par la mousse d'aetoxiscérol à 0.25% présentation d'une étude pilote. *Phlébologie*, 1999, **52**: 283–290.
- 7) Tessari L: Nouvelle technique d'obtention de la scléromousse. *Phlébologie*, 2000, **53**: 129.
- 8) Frullini A, Cavezzi A: Échosclérose par mousse de tétradécyl-sulfate de sodium et de polidocanol: deux années d'expérience. *Phlébologie*, 2000, **53**: 431–435.
- 9) Yamaki T, Nozaki M, Iwasaka S: Comparative study of duplex-guided foam sclerotherapy and duplex-guided liquid sclerotherapy for the treatment of superficial venous insufficiency. *Dermatol Surg*, 2004, **30**: 718–722.
- 10) Yamaki T: Efficacy of polidocanol foam compared with polidocanol liquid in sclerotherapy of venous insufficiency. In: Bergan J, Cheng L eds, *The Royal Society of Medicine Press Ltd.*, London, 2008, 177–182.
- 11) Hamel-Desnos C, Desnos P, Wollmann JC et al: Evaluation of the efficacy of polidocanol in the form of foam compared with liquid form in sclerotherapy of the greater saphenous vein: initial results. *Dermatol Surg*, 2003, **29**: 1170–1175.
- 12) Rabe E, Otto J, Schliephake D et al: Efficacy and safety of great saphenous vein sclerotherapy using standardised polidocanol foam (ESAF): a randomised controlled multicentre clinical trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2008, **35**: 238–245.
- 13) Ceulen RP, Bullens-Goessens YI, Pi-VAN DE Venne SJ et al: Outcomes and side effects of duplex-guided sclerotherapy in the treatment of great saphenous veins with 1% versus 3% polidocanol foam: results of a randomized controlled trial with 1-year follow-up. *Dermatol Surg*, 2007, **33**: 276–281.
- 14) Hamel-Desnos C, Allaert FA, Benigni JP et al: Étude 3/1. Mousse de polidocanol 3% versus 1% dans la grande veine saphène: premiers résultats = Study 3/1. Poudocanol foam 3% versus 1% in the great saphenous vein: early results. *Phlébologie*, 2005, **58**: 165–173.
- 15) Wright D, Gobin JP, Bradbury AW et al: Varisolve European Phase III Investigators Group. Varisolve® polidocanol microfoam compared with surgery or sclerotherapy in the management of varicose veins in the presence of trunk vein incompetence: European randomized controlled trial. *Phlebology*, 2006, **21**: 180–190.
- 16) Myers KA, Jolley D, Clough A et al: Outcome of ultrasound-guided sclerotherapy for varicose veins: medium-term results assessed by ultrasound surveillance. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2007, **33**: 116–121.
- 17) Breu FX, Guggenbichler S: European Consensus Meeting on Foam Sclerotherapy, April 4-6, 2003, Tegernsee, Germany. *Dermatol Surg*, 2004, **30**: 709–717.
- 18) Breu FX, Guggenbichler S, Wollmann JC: 2nd European Consensus Meeting on Foam Sclerotherapy 2006, Tegernsee, Germany. *Vasa*, 2008, **37** Suppl 71: 1–29.
- 19) Yamaki T, Nozaki M, Fujiwara O et al: Duplex-guided foam sclerotherapy for the treatment of the symptomatic venous malformations of the face. *Dermatol Surg*, 2002, **28**: 619–622.
- 20) Cabrera J, Cabrera J Jr, Garcia-Olmedo A et al: Treatment of venous malformations with sclerosant in microform foam. *Arch Dermatol*, 2003, **139**: 1409–1416.
- 21) Pascarella L, Bergan JJ, Yamada C et al: Venous angiomas: treatment with sclerosant foam. *Ann Vasc Surg*, 2005, **19**: 457–464.
- 22) Bergan J, Pascarella L, Mekenas L: Venous disorders: treatment with sclerosant foam. *J Cardiovasc Surg (Torino)*, 2005, **47**: 115–124.
- 23) Yamaki T, Nozaki M, Sakurai H et al: Prospective randomized efficacy of ultrasound-guided foam sclerotherapy compared with ultrasound-guided liquid sclerotherapy in the treatment of symptomatic venous malformations. *J Vasc Surg*, 2008, **47**: 578–584.
- 24) Hamel-Desnos C, Ouvry P, Benigni JP et al: Comparison of 1% and 3% polidocanol foam in ultrasound guided sclerotherapy of great saphenous vein: a randomised, double-

- blind trial with 2 year-follow-up. "The 3/1 study". *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2007, **34**, 723–729.
- 25) Forlee MV, Grouden M, Moore DJ et al: Stroke after varicose vein foam injection sclerotherapy. *J Vasc Surg*, 2006, **43**: 162–164.
- 26) Frullini A, Cavezzi A: Sclerosing foam in the treatment of varicose veins and telangiectases: history and analysis of safety and complications. *Dermatol Surg*, 2002, **28**: 11–15.
- 27) Yamaki T, Nozaki M, Sakurai H et al: Multiple small-dose injections can reduce the passage of sclerosant foam into deep veins during foam sclerotherapy for varicose veins. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2009, **37**: 343–348.
- 28) Eckmann DM, Kobayashi S, Li M: Microvascular embolization following polidocanol microfoam sclerosant administration. *Dermatol Surg*, 2005, **31**: 636–643.
- 29) Morrison N, Neuhardt DL, Rogers CR et al: Comparisons of side effects using air and carbon dioxide foam for endovenous chemical ablation. *J Vasc Surg*, 2008, **47**: 830–836.
- 30) Hill D, Hamilton R, Fung T: Assessment of techniques to reduce sclerosant foam migration during ultrasound-guided sclerotherapy of the great saphenous vein. *J Vasc Surg*, 2008, **48**: 934–939.

Compression Sclerotherapy for Varicose veins: From Liquid to Foam

Takashi Yamaki, Motohiro Nozaki, Hiroyuki Sakurai, Kazutaka Soejima, Taro Kono, and Atsumori Hamahata

Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan

Key words: foam sclerotherapy, liquid sclerotherapy, ultrasound-guided foam sclerotherapy, polidocanol

The history of sclerotherapy of varicose veins of the lower extremities dates back to the 1840's. The use of stronger sclerosants thereafter led to serious complications and decreased the use of sclerotherapy for varicose veins. However, sclerotherapy again became popular after the introduction of safer sclerosant and compression sclerotherapy. Since the introduction of sclerosing foam in the mid 1990's, many phlebologists are now in favor of the use of sclerosing foam instead of sclerosing liquid. However, few studies have focused on the efficacy of sclerosing foam compared with that of sclerosing liquid in the sclerotherapy of venous insufficiency. In Europe, the 1st and 2nd Consensus Meetings on Foam Sclerotherapy have already taken place in Germany. This paper discusses resolved and unresolved questions on foam sclerotherapy.

(*J Jpn Coll Angiol*, 2009, **49**: 225–231)