

Er-YAG レーザーの医用応用への基礎的研究

京都大学医学部 心臓血管外科

岡本好史, 小林 彰, 粟津篤司, 荻野 均, 伴 敏彦

(原稿受付: 平成 5 年 5 月 6 日)

Development and Medical Application of Er-YAG Laser

YOSHIFUMI OKAMOTO, AKIRA KOBAYASHI, ATSUSHI AWAZU, HITOSHI OGINO and TOSHIHIKO BAN

Department of Cardiovascular Surgery, Faculty of Medicine Kyoto University, Kyoto, Japan

Result of developments of Er-YAG laser and its delivery system were reported. Er-YAG laser's wavelength is $2.94\ \mu\text{m}$, the beam absorption rate by water is higher than other laser beam. Er-YAG laser has repeated pulse oscillation, pulse width is $400\ \mu\text{sec}$, the repeat frequency is between 5 to 10 pulse per second. The mean power is 4 W maximum, 10 pps.

The fibers of laser are made of zirconium-F-glass.

We carried out a study on the possible application of the Er-YAG laser on the rabbit arteries and myocardium and human arteries were examined in vitro. Very clear cuts were observed on the histological examination. There were no evidence of thermal damage, no carbonization on the sharp cutting surface.

Experimental result showed that Er-YAG lasers had good potential for angioplastic laser.

緒 言

虚血性心疾患や閉塞性動脈硬化症に対する治療法として、1960年代後半に Dotter¹⁾, Gruntzig²⁾ らにより閉塞性病変を拡張する試みが導入された。それ以後 PTA (percutaneous transluminal angioplasty, PTCA (percutaneous transluminal coronary angioplasty) 等の balloon angioplasty が盛んに行われるようになってきた。

しかしながら、1970年代になると、長い狭窄性病変や完全閉塞性病変に対するこの方法の限界および intimal hyperplasia による比較的早期の再狭窄の発生などが明らかになった。

1980年代になり、完全閉塞性病変や長い狭窄性病変に対しレーザーを用いる試みがなされるようになってきた。レーザーを用いた血管形成術が balloon angioplasty と異なる点は、アテロームを蒸散させ内腔拡大をはかる点にある。

Er: YAG レーザーの発振波長 $2.94\ \mu\text{m}$ は水の吸収帯に一致している。生体組織に照射した場合、多量の水分を含んでいるため鋭利な蒸散が可能となる。また周辺組織への熱影響が少ないことが予想される。

Er: YAG レーザーの血管形成術への応用の可能性につき検討した。

I Er: YAG レーザー装置

作製した Er: YAG レーザー装置の外観写真を図に示す。発振器本体には、レーザー照射位置の確認を容易とする目的でガイド用レーザーとして He-Ne レーザー ($632.8\ \text{nm}$) を搭載している。さらにファイバーの搭載も可能である。出力は $500\ \text{mW} \sim 4.0\ \text{W}$, パルス幅 $240\ \mu\text{s}$ のパルス発振レーザーで、繰り返し回数設定範囲 5-10 pps より選択できる (表 1)。

図は入出力特性、繰り返し発振特性を測定した値である (図 1)。

照射実験

レーザー光を 2 枚のミラーを用いレーザー光を偏光

Key words: Er-YAG laser, Atherom vaporization, PTA, PTCA, Fiber transmission

索引用語: エルビウムヤグレーザー, アテローム蒸散, PTA, PTCA, ファイバー伝送

Present address: Department of Cardiovascular Surgery, Faculty of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan.

し焦距 20 mm のサファイアレンズに集光し照射した（図2）。

尚，ミラー反射による出力損失は4％であった。

1. レーザー照射による水の蒸散量

Er: YAG レーザー光を純水に照射し，蒸散した水分量を調べた．2.7 W，繰り返し 10 pps で純水に照射した結果を図に示した．1 分間あたりの蒸散水分量は

約 25 mg であった．蒸気として蒸散するのが観察された（図3）。

Er: YAG レーザーの発振波長は 2.94 μm でありこの波長は水による吸収が大きく，従って，人体に照射した場合周辺組織への熱影響が少なく，切開能に優れることが予想される。

表 1 Er: YAG レーザー (VS101) 装置仕様

レーザーの種類	Er: YAG レーザー
発振波長	2.94 μm
出力設定範囲	500 mW $\sim$ 4.0 W (平均出力)
発振モード	パルス発振
レーザービームモード	マルチモード
繰り返し回数 (PPS)	5-10, pps より選択
照射時間	0.1 $\sim$ 9.9 sec (0.1 sec 間隔)
最大エネルギー量	400 mj/pulse (平均出力 4 W, 10 pps の時)
ガイド光	He-Ne レーザー (632.8 nm)
冷却方法	別置内臓クーラー装置
入力電源容量	ϕ 1,200 W, 250 A, 60 Hz
外寸 (cm)	本 体 620 (W) $\times$ 550 (D) $\times$ 800 (H) 冷却器 600 (W) $\times$ 450 (D) $\times$ 420 (H)

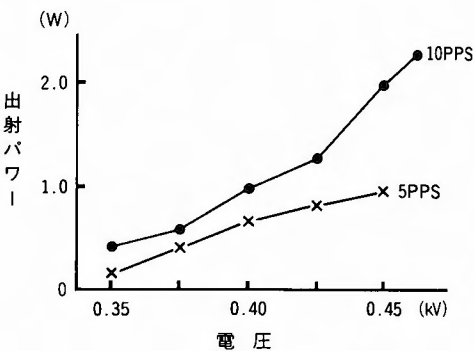


図 1 入出力特性

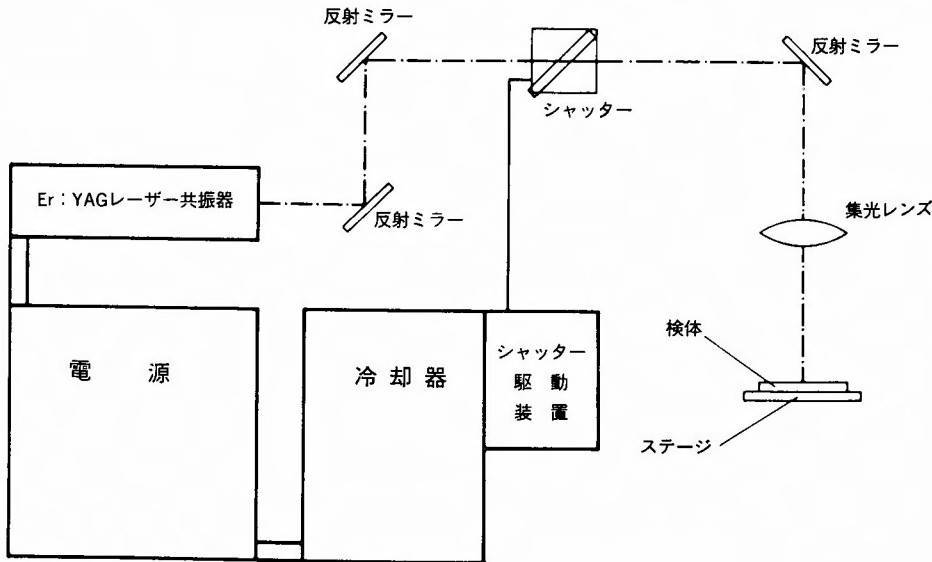


図 2 Er: YAG レーザー実験ブロックダイアグラム

2. 血液に対する影響

スナップバイアルに入れた新鮮 CPD 血 3 ml に照射した。1.9 W, 5 pps で 20 分照射した。照射後すぐに血漿分離を行い、血漿遊離ヘモグロビンを測定した。control 無処置群 4.6 ± 2.3 mg/dl であり、その後の照射にもかかわらず有意な変化はみられなかった(図 4)。

beam に接する照射部の赤血球が破壊されるであろうが、少量であり、熱損傷が少ないため遊離ヘモグロビン値の増加はみられなかったものと思われる。

3. 生体組織照射

家兎大動脈壁、家兎心筋、ヒト大動脈にレーザー光を集め光照射して、切断面、切断深さを調べた。照射した標本は 10%ホルマリン液で固定し、24 時間後に縦切を加えた。蒸散部およびその周辺の変化についてヘマ

トキシリンエオジン染色標本により組織学的に検討した。照射条件を、0.2~1.9 W, 照射時間 1~10 sec, 5 pps, 10 pps とし家兎大動脈壁に照射したところ、0.8 J 以上では血管壁を貫通した(図 5)。出力を 0.8~1.9 W, 照射時間 0.1~10 sec, 10 pps の条件下に心筋に照射した。

辺縁鋭利な蒸散が得られ出力増加とともに深さの増加がみられた。蒸散部周辺に熱損傷を思わせる空胞形成などはほとんど認められなかった。

低出力にして照射時間を長くしても、周辺組織に熱損傷様反応は認めなかった。

ヒト大動脈壁(剖検時)照射実験でも、安定した組織蒸散効果がえられた。周辺反応は同様軽微であった。

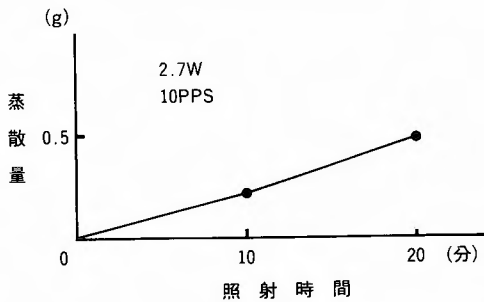


図 3 レーザー照射による水の蒸散量

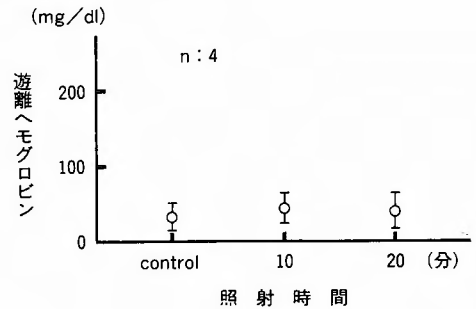
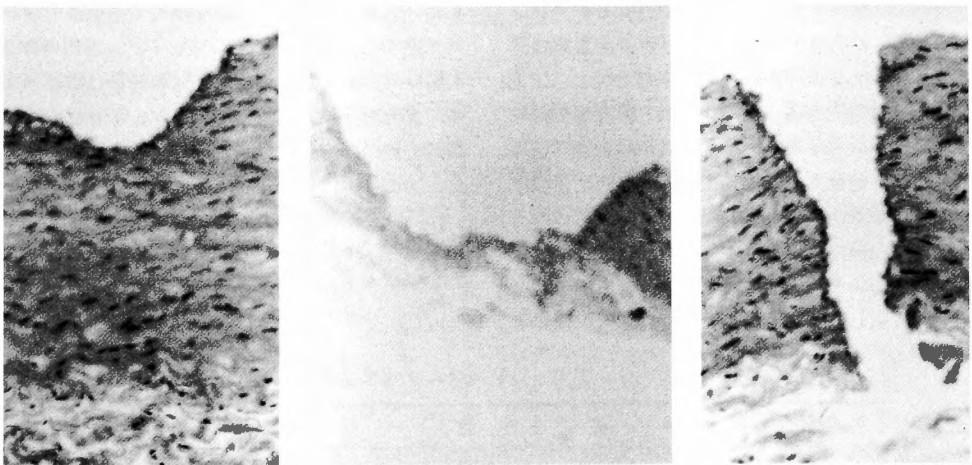


図 4



(1) 0.5W, 1sec, 10pps

(2) 0.8W, 1sec, 10pps

(3) 1.9W, 1sec, 10pps

図 5

Er: YAG レーザーで生体組織照射すると 1.9 W, 10 sec, 10 pps で 5 mm 以上の深さの切断が得られ、創面は鋭利で周辺組織には熱影響がほとんど見られなかった。更に出力を増強すればより深い組織蒸散可能であった。

生体硬組織として牛肋骨、また脂肪組織として牛脂肪塊に照射実験を行い穿孔特性を調べた。

骨への照射での強度を増加し 1.9 W, 10 pps, 20 sec の照射で、約 1 mm の穿孔能力はあったがそれ以上は不可能であった。骨は約15%の水分を含んでいるといわれている。恐らく照射時に発生する噴出粒子が散乱、吸収し穿孔能力が低下したものと思われる。

牛脂肪への照射では穿孔能力は減じ、心筋、肝への照射に比し 1/3～1/2 であった。

2.94 μ m での脂肪組織における透過率は水と同様数%と低値であるが、今回穿孔特性低下を示した原因として、実験に使用した脂肪塊の水分含有量が関与しているものと思われる。

4. 水、コレステロール含有ゼラチンのアブレーション

ゼラチンゲル及びコレステロールを分散させたゼラチンのゲルを含水率をかえて作成しレーザーを照射し、生成したクレーターの深さ、表面形状を調べた。

ゼラチン粉末またはこれにコレステロール38.7%加え混合したものを所定の生理食塩水と共に、ホットプレート上で加温し溶解し氷冷した。さらに2.5%グルタールアルデヒド含有生理食塩水中に 0°C で架橋した。含有率95.5%ゼラチン、含有率56.9%ゼラチン、含有率94.8%ゼラチン+コレステロール、含有率49%ゼラチン+コレステロールが作成できた。

- (1) 1.9 W, 10 pps, 10 sec の照射条件で含有率49%コレステロール含有するものは一部炭化し周辺隆起をきたしたが、他はクレーター面積、クレーター深さに差はなかった。
- (2) 2.2 W, 10 pps, 10 sec, 3.0 W, 10 pps, 10 sec, 含有率の少ないゼラチン、及びコレステロール含有ゼラチンは炭化し、含有率の高いものは周辺熱変化を

みないクレーターを形成した。しかしクレーターの面積、深さには明かな差は見られなかった。

Er: YAG レーザーには、コレステロール含有、つまり動脈硬化部のアブレーションには明確な選択性はみられなかった。

5. 血管スパズム

家兎大腿動脈を用いた。大腿動脈壁に対し外膜側より垂直に照射した。0.08 W, 10 pps, 20 sec, 0.2 W, 5 pps, 20 sec, 0.53 W, 3 pps, 20 sec の各条件では vasoconstriction は認められなかった。また照射後の血管壁に組織学的変化を認めなかった。0.45 W, 10 pps, 20 sec と照射パワーを増強すると血管口径の拡大傾向は認められるが vasoconstriction は起こらなかった。また照射部分に浅い組織蒸散をきたした。同パワーで繰り返し照射したところ血管穿孔にいたった。

レーザー照射によるスパズムの発生機序として熱が関与しているようである。アルゴンレーザーの低温照射では血管の relaxation を生じ、高温になると vasoconstriction が起こるといわれている。エキシマレーザーのパルス照射は vasoconstriction は生じない。温度とともに波長が関与しているという報告もある。近赤外や中赤外では vasoconstriction を起こすという。

Er-YAG レーザーを用い血管外膜側より血管穿孔をきたすまで種々の条件で照射したがスパズムをきたさなかった。

II ファイバー照射

ファイバーはジルコニウム系フッ化物ガラスを使用した。ファイバー先出力を測定して透過率を求めた。コア系 400 μ m 長さ 2 m のファイバーを用い 5 pps で入射パワーを測定した。約90%の良好は透過率を示した。また最小曲げ半径 50 mm としてもファイバーの伝送特性には変化はみられなかった (表2)。

考 察

(I) Er: YAG レーザー

レーザーの開発は血管形成術にも応用されるようになった。

表2 ファイバー (ジルコニウムフッ化物)

コア径	クラッド径	外径	長さ	最小曲げ半径
400 μ m	450 μ m	520 μ m	3.0 μ m	50 mm
450 μ m	500 μ m	570 μ m	3.0 μ m	60 mm
500 μ m	550 μ m	620 μ m	3.0 μ m	70 mm
1000 μ m	1200 μ m	1270 μ m	3.0 μ m	250 mm

1963年 Mc. Guff, Bushnell³⁾ らによってレーザーを用いて血管内病変を蒸散させようことを発表した。1980年代になって Choy⁴⁾, Ginsberg⁵⁾ らにより臨床応用へ向けての研究がなされ、血管の閉塞病変や狭窄病変に対するレーザーの使用が試みられた。

現在血管外科で臨床応用されているのは Argon レーザー、Nd-YAG レーザーが多い⁷⁻⁹⁾。照射方法は直接タイプと先端に metal tip を取り付けする方法がある。metal tip の方法ではファイバー先端に取り付けた tip をレーザー光で加熱し、血管壁の狭窄病変等を焼灼しようとするものである。しかし本法では周囲組織に対する熱損傷は避けられず、血栓形成や遠隔期での開存性にも影響するものと考えられる。いずれにしてもこれらのレーザーは組織深達度が高く、水による吸収度が低いため周囲組織への熱損傷が大きい。

Er: YAG レーザーは母体結晶として YAG (Yttrium Aluminum Garnet) に Er^{3+} イオンをドーブしたものである。

Er: YAG レーザー発振部は Er^{3+} : YAG 結晶と Xe フラッシュランプを2焦点に各々位置するように置かれた隋円体反射鏡と、これらを冷却するケースと光共振器より構成されている。

従来 Nd: YAG レーザー(波長 $1.0 \mu\text{m}$)は YAG レーザーの代表とされていた。Nd の代わりに Er が添加された Er: YAG レーザーが実用化されてきた。

Er 個体レーザーは $0.85 \mu\text{m}$ 帯 $1.5 \mu\text{m}$ 帯、 $2.7 \sim 2.9 \mu\text{m}$ 帯などに離散的に強い発振線を多数有している。

Er: YAG レーザーの発振波長である $2.94 \mu\text{m}$ は水の吸収帯に一致している。生体組織は多量の水分を含んでいるため、微小領域の切除、切開、穿孔等を行う場合、水に対するレーザー光の吸収特性が重要である。可視域から赤外域における吸収係数で示すと、波長が長くなるにつれて吸収係数は増加する傾向がみられ波長が $3 \mu\text{m}$ で吸収のピークがみられる(図6)。

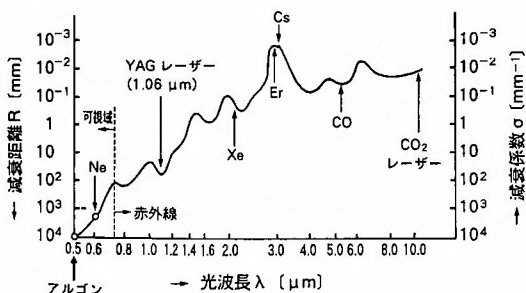


図 6

Er: YAG レーザーの発振波長 $2.94 \mu\text{m}$ はこれとほぼ一致しており最も強く水に吸収される。例えば CO_2 レーザー $10.6 \mu\text{m}$ 波長に比較し約10倍、Nd-YAG レーザー波長 $1.06 \mu\text{m}$ に比し約5桁も高い吸収係数である。従って人体に照射した場合周辺組織への熱影響が少なく、切開能に優れていることが予想される¹⁰⁾。

Er: YAG レーザー装置 VS101 は多モード発振の最大単発エネルギー 400 mJ 、パルス幅 $400 \mu\text{sec}$ 、繰り返し周波数 $1 \sim 10 \text{ Hz}$ 、平均出力 4 W 、 10 pps である。熱に弱いので繰り返し周波数を上げると1発のレーザーエネルギーが急減する。フラッシュランプ励起ではこれ以上の大幅なレーザー性能の向上はむずかしい。現状の性能でも心血管系治療が可能な程度であると判断している。パルス幅が長いのでピーク出力は大きい光ファイバーのエネルギー伝送では、パルスレーザー伝送と連続レーザー伝送の中間の性質を示す

(II) Er: YAG レーザーの生体照射

水照射による蒸散量を計測して、水による吸収が著しく強いことが確認できた。家兎大動脈及び心筋、ヒト大動脈に種々の条件で照射し、組織の切除や周辺組織に対する熱損傷につき検討したが、肉眼的、組織学的共に蒸散部周辺は平滑でクリアカットな断面を呈した。低出力で、照射時間を長くしても、周辺組織に熱損傷が認められなかった。

諸家の報告では Er: YAG レーザーの生体に及ぼす影響は照射野周辺組織に対する熱変性はきわめて軽微に抑えることができるとしている¹¹⁻¹⁴⁾。 $2.94 \mu\text{m}$ の波長を有する Er: YAG レーザーは水による吸収率が大きいことから生体の蒸散能力が高く、組織の欠損が瞬時に起こりより鋭利となる。熱は照射野組織に遷延する時間がきわめて短く、周囲組織の温度上昇もきわめて軽微に抑えられ、したがって欠損部辺縁に沿ったごく狭い範囲で熱変性が起こり、周囲組織にはほとんど熱による変化が伝わらない。これらのことは、従来のレーザー切開では困難であった一次治療に近い創傷治療過程も期待される。

クールレーザーに属するとされている Excimer, Ho: YAG レーザーの臨床成績が注目されている。

Excimer レーザーは紫外線領域波長でパルス幅が短く、 20 Hz で照射されるため組織への深達度が低くクリアカットな断面が得られる¹⁵⁾。しかし高出力あるいは長時間照射でガスが発生し衝撃波とともに組織破壊が起こるといわれている。

Ho: YAG レーザーは mid-infra red 波長で組織親和性が高く、組織上では Scattering 効果として認められ、クレーター外縁が滑らかに移行すると共に熱変性による若干の組織再構築が認められるという。またパルス幅が長く 5 Hz で照射されるため発生ガスの局所貯留は血流 wash out により比較的少なくなるという。臨床上 Excimer レーザーは“きれ味”にすぐれるが血管解離等の合併症発生頻度が高いとの指摘がある。レーザー特性の差に由来するものと考えられている¹⁶⁾。

レーザー照射後の治癒過程について、CO₂ レーザーに関して Gerrity¹⁷⁾, Treat ら¹⁸⁾, Argon レーザーについては Lee¹⁹⁾, Abela²⁰⁾, Nd: YAG については Geshwind²¹⁾, Cross²²⁾ らの報告がある。これらのレーザー照射後の治癒過程で、大体 2~8 週間後に新生内皮の被覆が完成するが、熱損傷が原因で生じた壊死組織の線維化、周囲組織との炎症性癒着、残存壁の動脈瘤化など合併してくるという。

Excimer レーザーについては Litvack²³⁾, Higginson²⁴⁾, Prevosti²⁵⁾, 岡林²⁶⁾ らの報告があり、合併症もなく良好な治癒過程をたどっている。

Prevosti²⁵⁾ らは成犬の正常動脈壁に垂直に Excimer レーザーを照射し、10日目に新生内皮が欠損部を完全に被覆し、過剰な内膜の増殖もみられず42日目に治癒が完成したという。荻野²⁷⁾ らは動脈硬化血管への照射を行いその治癒過程を検討している。動脈硬化ウサギを用いた実験で、レーザー照射部は2ヶ月後でも内膜面の陥凹部として他部位と識別でき、アテロームの過剰増生や動脈壁の瘤化などはみられなかった。また線維組織による置換と新生内皮による被覆と治癒過程は正常動脈との差はみられなかった。

Excimer レーザーと Argon レーザー照射後の治癒過

程を比較した Higginson²⁴⁾ らの報告によると、豚大動脈を用い、Argon レーザーでは照射部周囲の熱損傷が9週間でも強く認められたが、Excimer レーザーでは、照射部周辺の熱損傷もなく良好な治癒過程を示した。Litvack²³⁾ らも成犬の腹部大動脈に照射して Argon レーザーに比し Excimer は残存組織へ影響は少なく治癒過程も優れていたという。しかしながらいかに熱損傷の少ないレーザーでも、菲薄な動脈壁に照射すれば、残存壁が薄くなり壁の動脈瘤化の危険性を伴う。

レーザー照射により、atherom のみを選択的かつ確実に蒸散する方法は現在のところなく、したがってレーザー照射により内弾性板を越えて中膜が露出する可能性があり、細小動脈である冠動脈に用いた場合血栓形成の危惧がある。将来脂質親和性の高い光増感物質を用いる光化学反応による治療 photodynamic therapy の開発が望まれる^{28,29)}。

Laser angioplasty として期待されるレーザーを列挙してみた。波長、導光方式、吸光度、pulsing 等に関して比較したものである。Er: YAG レーザーは水吸収能にすぐれ、クールレーザーとしての組織反応を示し導光も容易で（但、石英には導光せず）カテーテルを用いる angioplasty に適したものと考えられる（表3）。

動脈内アテローム硬化部位および正常動脈における吸収スペクトラムは、300 nm 以下および 2.7 μ m 以上のレーザー光で大きくなり Er: YAG レーザーは血管形成術にはより適したレーザーと思われる（図7）。

また Er: YAG レーザー波長は DNA 吸収帯と離れており、遺伝子への影響や carcinogenicity 等の問題は安全なレーザー光といえる（図8）³⁰⁾。

表3 Possible Lasers for Angioplasty

Laser	Wavelength	Delivery	Absorption	Pulsing
CO ₂	10.6 μ	very difficult	excellent	unnecessary
Argon	488 nm, 514 nm	easy	poor	possible
Nd: YAG	1.06 μ m	fairly easy	poor	common
Excimer	193 nm, 248 nm	possible	excellent	inherent
CO	5.7 μ m	possible	excellent	unnecessary
Cu Vapor	510 nm, 578 nm	easy	poor	inherent
Alexandrite	730-780 nm	easy	terrible	inherent
Alexandrite	365-390 nm	possible	good	inherent
Ho: YAG	2.06 μ m	fairly easy	good	possible
Er: YAG	2.94 μ m	easy	excellent	inherent

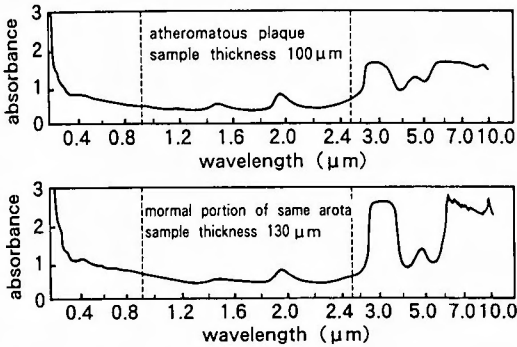


図7 アテローム硬化部位および正常部位における吸収スペクトル

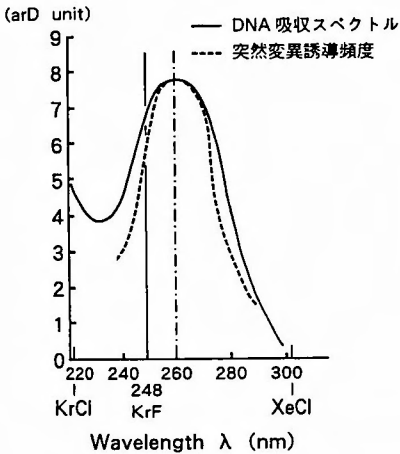


図8 DNA 吸収スペクトルと突然変異の誘導頻度

(Ⅲ) ファイバーの開発

レーザーを臨床に応用する場合、ことに冠動脈に使用するためには、レーザー光を細いファイバー内へ導光する必要がある。ファイバー導光の困難なレーザーは開発から除外されていく。高いエネルギーではファイバーが破壊される。より高いエネルギーを導光するためにはより丈夫なファイバーを開発しなければならない。冠動脈に対するレーザー血管形成術の応用はまさにレーザーカテーテルの改良と新たなレーザーの登場と共に進歩してきたといえる。

レーザーを細いファイバーへ導光するにはその材質が問題となる。石英ガラスは光ファイバー用に最初に実用化された材質である。今日透過損失も著しく低いものも市販されるようになった。物性も高融点、高機械強度をもっており、曲げに対する厳しい要求にも耐えられる可撓性の高い伝路であり、カテーテルとして

種々の工夫、改良がなされている。つまり石英ファイバーでの開発が主流をなしている。

Argon レーザー、Nd-YAG レーザーは石英ファイバー、Argon hot tip も石英ファイバー Excimer も紫外線用石英ファイバーといずれも石英が使用されている。Ho: YAG レーザーも通常の石英 silica fiber ですぐれた導光ができる。Argon, Nd-YAG レーザーのシングルファイバーで連続照射するもの、レーザーカテーテルの先端に光学的处理を施したり、金属チップを装着し、ガイドワイヤー下に前進させるタイプのもの、現在では Excimer レーザー、Ho: YAG レーザー等でマルチファイバーカテーテル、パルス波 over the wire でレーザー照射が行われるように開発されてきた³¹⁾。マルチファイバーカテーテルは、レーザーファイバーとカテーテル外被並びにガイドワイヤールーメンとの間の死腔をできるだけ少なくし、カテーテルの柔軟性を向上させ、機械的損傷と組織残存を防ぎ、血管解離や急性血管閉塞を防ぐようになっている。冠動脈用としての Excimer レーザーカテーテルは 200 μm のファイバーを同心円上に12本配置している。さらにまた 50 μm のファイバーを100~300本 (カテーテルの径により)束ねたカテーテルも登場している。Ho: YAG レーザーでは 50~100 μm のファイバー40~60本 (カテーテルにより)を外側一層だけに配置するものが使用されている。カテーテル先端に金属キャップの外周と内周を装着し、ドーナツ状のガラスキャップを装備した無死腔のカテーテルも登場しその評価が期待される。

Er: YAG レーザーは石英ファイバーには導光不可能である。

フッ化物ガラスの代表的な材質は ZrF_4 ガラスであり、波長 2~5 μm の中赤外に最適透過波長域がある。フッ化物のガラスは化学的に安定で機械的強度も高い特徴がある。欠点はガラス化の条件がきわめて厳しいことである。1つの無機化合物のフッ化物は得られず数種類の混合でガラス化の条件を得る。 ZrF_4 ガラスも普通 GdF_3 , ThF_4 , BaF_2 , AlF_3 , などの3~4種類の無機物質を混合してガラスを構成している。それでも製造工程などで結晶が折出しやすく、均一な光ファイバーを製作するのは至難である。従って伝送路としての光ファイバーの性能向上はむずかしく実用化が遅れている。

Er: YAG レーザーファイバーとしてカルコゲナイドファイバーも検討されている。カルコゲン化合物ガラスに As-S 系のガラスがある。透過波長域は 1~8 μm

と幅広い、カルコゲン化物ガラスはガラス化、ファイバー化が比較的容易にできる。しかし強度、ことに曲げ強度に難点がある。

(N) レーザーによる血管形成術

レーザーを血管形成術に応用するためには、レーザー光をファイバー内へ導光することが必要である。ファイバー先端で組織の ablation threshold をうまわる安定した出力が必要であるが、確実な蒸散が可能であっても、冠動脈のような時間的制約のある部位での照射はできるだけ短時間にすることが必要であり、ファイバー内により高いエネルギーを導光することを考えねばならない。

Balloon angioplasty は比較的安全に行われるようになってきたが、石灰化病変などに対する適応の問題、術後再狭窄の問題が残る。この点、atheroma の mass を蒸散させ、血管内腔を拡大させる laser angioplasty は理想の手技といえる。しかしながら現在行われている laser angioplasty は hot tip 法が主流である。これらの方法は作用機序が熱的影響によるものであるため、熱損傷による血栓形成や、組織に対する影響が問題となる。熱損傷少なく鋭利な組織の蒸散が可能であれば理想のレーザーといえる。

Excimer レーザー血管形成術が、末梢動脈や冠動脈を対象として、1989年より AIS 社の装置 (DYMER-200) を用いた Litvack^{35,37)} や Spectranetics 社 (CVX-300) を用いた Sanborn³⁸⁾、さらに Technolas 社の装置 (MAX-10) を用いた Karsh^{39,40)} らにより臨床成績が報告されており、いずれも90%以上の初期成功率をあげている。特に PTCA 不可能な ostial stenosis や long segment の病変に対する有効性を強調されている。

開心手術中に冠動脈形成術 (OTCA) を行うのにレーザーを使用したとの報告や、末梢血管や冠動脈に対して PTA や PTCA と併用し、良好な結果が得られたとの報告などがみられる。それらの報告では初期成功率は確かに良好であるが、ほとんどの症例で開通孔拡大の目的で balloon angioplasty を併用しており、遠隔期の再狭窄率が30%という報告もみられる⁴¹⁾。しかし balloon angioplasty を併用しているため、これらの報告のみからレーザー血管形成術における再狭窄率が balloon angioplasty の再狭窄率と同じであるとはいえないが、少なくとも現時点ではレーザー単独療法では不十分といわざるをえない。

ACC (American College of Cardiology) 1991年3月、Atlanta でエキシマレーザー (PTLCA) の臨床成績が報

告された。

excimer laser coronary angioplasty (ELCA) Registry 15施設、958症例、1,151冠動脈枝の成績で、初期の成功率は94%と極めて良好であった。合併症は血管解離12.5%、閉塞5.4%、spasm 2%、血栓形成1.9%、穿孔1.1%、emboli 0.8%、瘤形成0.5%、心筋梗塞1.4%、緊急バイパス手術3.5%、死亡0.3%であった。これらの臨床経験を通じて、ELCA は従来の PTCA の適応を拡大する可能性を指摘している。広範な狭窄 (10 mm 以上)、石灰化、狭窄の偏在、開口部狭窄、完全閉塞、バイパスグラフトの病変、ステント挿入部の狭窄などにも適応となる。また ELCA で部分開通が得られれば、引き続き PTCA を行うことにより、より完全な血行再建が可能となる。強い石灰化病変でも95%の成功率であった。

しかし、ELCA 6ヶ月後468症例、715枝に冠動脈造影を施行して、実に51%の再狭窄が認められ、残念ながら ELCA は再狭窄の問題に対する解決法とはならないことが判明した。しかし再狭窄の原因を詳細に検討してみると、狭窄病変の長さ、石灰化の有無、PTCA の併用、用いたカシターのサイズ等とは全く関係なく、用いたレーザーのエネルギー量と逆相関していた。エネルギー量で 50~59 mJ/mm² で最も効果があり、30~39 mJ/mm² は 40~49 mJ/mm² に比し有意に再狭窄の発生頻度が高かった。実験的にもレーザーエネルギー量とクレーターの深さつまり組織蒸散程度は一次相関することが知られている。高エネルギーでは残存狭窄が減少して遠隔成績の向上となつたと理解できる。レーザー療法の成績向上さすためには、側方への照射可能な先端構造の工夫も必要であり、同時に perforation の危険性も防止しなければならない等有効かつ安全な照射には何等かのガイダンスシステムが必要と思われる。

臨床応用を想定した場合、狭窄部位に対する方法としては、ガイドワイヤーを先行させて行う、いわゆる over the wire システムが最も安全な方法と思われるが、ガイドワイヤーの通過しないような完全閉塞病変に対し直射タイプのレーザーを安全に使用するためには、直視下に血管と同軸性に照射することが必要である²⁵⁾。そのためには血管内視鏡や超音波ガイダンス²⁶⁾の使用が前提となる。しかし現時点では冠動脈のような微小血管内に挿入可能で多機能を持つ血管内視鏡は開発されておらず、また、カテーテルより前の血管内腔の情報が得られる超音波装置も開発されておらず、

今後の課題である。

レーザー医学の進歩は著しいものがある。多くの基礎的実験、臨床経験の試行錯誤をくり返しながらか、新しい方向性をさぐっていく。

レーザー照射により、動脈硬化病変のみを選択的に蒸散する方法はいまだない。しかし将来脂質親和性の高い光増感物質で用いる光化学反応による治療 photodynamic therapy が PTLCA に応用できれば、冠血管への悪影響はより少なく、より確実に効果が期待できるだろう。

結 語

Er: YAG レーザーを開発し、血管形成に応用するための基礎的実験を行った。

Er: YAG レーザーは最大エネルギー量 400 mJ/pulse、繰り返しは 5~10 pps の範囲で可変である。生体組織を用いた組織蒸散能実験では、照射部の炭化は認められず、鋭利は辺縁を形成していた。組織学的には照射周辺部に空胞形成など熱反応はほとんど認められなかった。1.9 W, 10 sec, 10 pps で 5 mm 以上の深さの組織蒸散がえられたが、さらに出力を増強することより深い蒸散が可能であった。

Er: YAG はジルコニウム系フッ化物ファイバーによるパワー伝送が可能であり、操作法のよい有望なレーザーとして期待される。

本研究にあたり日本赤外線工業のご協力を頂き深甚なる謝意を表する。

尚本研究の一部は、平成 2-4 年度文部省科学研究費、一般研究 B 課題番号 02454327 補助金の助成によった。

References

- Dotter CT, Judkins MP: Transluminal treatment of arteriosclerotic obstruction: Description of a new technique and preliminary report of application. *Circulation* 1969; 30: 645-670.
- Gruntzig A, Hopf H: Perkutane Rekanalisation chronischer arterieller Verschlüsse mit einem neuen Dilatationskatheter: Modifikation der Dotter-technik. *Dtsch Med wochenschr* 1974; 99: 2502-2521.
- Mc Guff PE, Bushnell D, Soroff HS, et al: Studies of the surgical application of the laser, *Surgical Forum* 1989; 14: 143-145.
- Choy DS, Stertz SH, Rotterdam HZ: Transluminal laser catheter angioplasty *Am J Cardiol* 1982; 50 (6): 1206-1208.
- Ginsberg R, Wexler L, Mitchell RS, et al: Percutaneous transluminal laser angioplasty for treatment of peripheral vascular disease: Clinical experience with sixteen patients. *Radiology* 1985; 156: 619-624.
- Choy DS, Stertz SH, Myler RK, et al: Human coronary laser recanalization *Clin Cardiol* 1984; 7: 377-381.
- Cumberland DC, Sanborn TA, Tayler DI, et al: Percutaneous laser thermal angioplasty: initial clinical results with a laser 1probe in total peripheral artery occlusions *Lancet* 1986; 1: 1457-1459.
- Criado FJ, Queral LA, Pattern P, et al: Laser angioplasty in the lower extremities. An early surgical experience *J Vasc Surg* 1990; 11: 532-535.
- Geschwind H, Farbe M, Chaitman BR, et al: Histopathology after Nd-YAG laser percutaneous transluminal angioplasty of peripheral arteries *JACC* 1986; 8: 1089-1095.
- Bayly, J.G: *Infrared Phys* 1969; 3: 211-216.
- 渡辺修一: 2.9 μm 帯 Er: YAG パルスレーザーの開発。第 9 回日本レーザー医学会論文抄録集 1988; 84.
- 中貞 洋, 望月 孝, 浅見哲伸, 他: 高出力 3 μm Er: YAG レーザーの開発と応用。日本レーザー医学会誌 1988; 9: 407-410.
- 久保宇市: 近い将来期待される医用レーザー。第 9 回日本レーザー医学会論文集 1988; 8.
- 厚見昌宏: ERYAG レーザーと生体組織。第 9 回日本レーザー医学会誌文集 1988; 156.
- 荻野 均, 岡林 均, 岡本好史, 他: ロングパルスエキシマレーザーの組織蒸散能およびファイバー導光に関する研究。日本レーザー医学会誌 1991; 12: 3-10.
- 広田 潤, 椎川 彰, 西田 博, 他: 第 6 回心臓血管内視鏡レーザー形成術研究会 1992; 106-107.
- Gerrity RG, Loop FD, Golding LAR, et al: Arterial response to laser operation for removal of atherosclerotic plaques, *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 85: 409-421.
- Treat MR, Weld FM, White JV, et al: Effect of CO₂ laser on the luminal surface of blood vessels in vivo, *lasers in surg and med* 1983; 3: 247-254, 1983.
- Lee G, Ikeda RM, Theis JH, et al: acute and chronic complication of laser angioplasty: Vascular wall damage and formation of aneurysm in the atherosclerotic rabbit, *Am J Cardiol* 1984; vol 53: 290-293.
- Abela GS, Crea F, Seeger JM, et al: The healing process in normal canine arteries and atherosclerotic monkey arteries after transluminal laser irradiation, *Am J Cardiol* 1985; 56: 983-988.
- Geshwind H, Fabre M, Chaitaman BR, et al:

- Histopathology after Nd-YAG laser percutaneous transluminal angioplasty of peripheral arteries, *Am J Coll Cardiol* 1986; **8** (5): 1089-1095.
- 22) Cross FW, Bowker TJ, Bown SG: Arterial healing in the dog after intraluminal delivery of pulsed Nd-YAG laser energy, *Br J Surg* 1987; **74**: 430-435.
 - 23) Litvack F, Grundfest W, Goldenberg T, et al: Comparison of acute and chronic effects of argon and excimer laser energy on canine aorta, *J Am Coll Cardiol* (Abstracts) 1987; **9** (2): 178.
 - 24) Higginson LJ, Farrel EM, Taylor RS, et al: Arterial response to excimer and argon laser irradiation in the atherosclerotic swine, *Lasers in Med Science* 1988; **4**: 85-92.
 - 25) Prevosti LG, Leon MB, Smith PD, et al: Early and late healing responses of normal canine artery to excimer laser irradiation, *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; **96**: 150-156.
 - 26) 岡林 均, 荻野 均, 伴 敏彦, 他: エキシマレーザー照射後の犬正常動脈壁の治癒過程に関する研究, *日本心臓外科学会雑誌* 1990; **19** (5): 997-998.
 - 27) 荻野 均: エキシマレーザー血管形成術に関する研究. *日本外科宝函* 1992; **61**: 242-251.
 - 28) Spears JR, Serur J, Shropshire D, et al: Fluorescence of experimental atheromatous plaques with hematoporphyrin derivative *J Clin. Invest* 1983; **71**: 395-399.
 - 29) Litvack F, Grundfest WS, Forrester JS, et al: Effects of hematoporphyrin derivative and photodynamic therapy on atherosclerotic rabbits *Am J Cardiol* 1985 **56**: 667-671.
 - 30) 中村: 基礎生物学, 培風館 1981; 247.
 - 31) Cothren RM, Hayes GB, Kramer JR, et al: A Multifiber catheter with an optical shield for laser angioplasty, *lasers in the life sciences* 1986; **1** (1): 1-12.
 - 32) Holmes DR, Holbkov R, Vliestra RE, et al: Comparison of complications during percutaneous transluminal coronary angioplasty from 1977 to 1981 and from 1985 to 1986, *Am J Cardiol* 1988; **12**: 1149-1155.
 - 33) Nobuyosi M, Kimura T, Nosaka H, et al: Restenosis after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty: serial angioplastic follow-up of 229 patients, *J Am Coll Cardiol* 1988; **12**: 616-623.
 - 34) Myler RK, Stertzer SH: Coronary and peripheral angioplasty: Histological perspective, *textbook of Interventional Cardiology* 1990; 187-198.
 - 35) Litvack F, Grundfest W, Forrester J, et al: Percutaneous excimer laser coronary angioplasty, *the lancet*, July 8, 1989.
 - 36) Litvak F, Grundfest WS, Adler L, et al: Percutaneous excimer-laser and excimer-laser-assisted angioplasty of the lower extremities: Results of initial clinical trial, *Radiology* 1989; **172**: 331-335.
 - 37) Litvack F, Grundfest WS, Forrester JS, et al: Percutaneous excimer laser angioplasty of aortocoronary saphenous vein grafts, *J Am Coll Cardiol* 1989; **14** (3): 803-808.
 - 38) Sanborn TA, Hershman RA, Torre SR, et al: Percutaneous excimer laser coronary angioplasty, *The Lancet*, September 9, 1989.
 - 39) Karsch KR, Hasse KK, Mauser M, et al: Percutaneous excimer laser angioplasty: Initial clinical results, *The Lancet*, September 16, 1989.
 - 40) Karsch KR, Hasse KK, Mauser M, et al: Initial angiographic results in ablation of atherosclerotic plaque by percutaneous coronary excimer laser angioplasty without subsequent balloon dilatation, *AM J Cardiol* 1989; 1253-1257.
 - 41) Litvack F: American heart association, 63 scientific sessions, Nov 12, 1990.
 - 42) Karsch KR, Hasse KK, Mauser M, et al: percutaneous coronary excimer laser angioplasty: Initial clinical results *lancet* 1989; **16**: 647-650.
 - 43) Litvack F, Grundfest WS, Adler L, et al: Percutaneous excimer-laser and excimer-laser-assisted angioplasty of the lower extremities: Results of Initial Clinical Trial *Radiology* 1989; **172**: 331-335.