

エキシマレーザー血管形成術に関する研究

京都大学医学部心臓血管外科教室

(主任：伴 敏彦教授)

荻 野 均

〔原稿受付：平成 3 年12月19日〕

An Experimental Study of Excimer Laser Angioplasty

HITOSHI OGINO

Department of Cardiovascular Surgery, Faculty of Medicine, Kyoto University

An excimer laser, which is a pulsed ultraviolet laser and ablates tissue precisely with no thermal injury, is expected to coronary laser angioplasty. We transmitted XeCl excimer laser (308 nm) via a 400 μ m fused silica fiber. In the first experiment, we studied about excimer laser ablative effects to normal canine arteries and atherosclerotic rabbit aortas, and about healing responses following excimer laser irradiation in both models. Surfaces after excimer laser ablation were slightly rough but no thermal injury was found in the media. And for healing process of normal canine arteries, endothelial cells appeared at 3 weeks and completely covered surfaces with fibrointimal ingrowth at 3 months. In the rabbit aortas, at 3 weeks there was reconstruction of the surface. At 2 months no accelerated atherosclerotic or aneurysmal changes were observed.

In the second, with this excimer laser (short pulse) and 400 μ m fused silica fibers (distal fiber-end power: 3~6 mJ/pulse), we performed transluminal laser angioplasty to recanalize totally occluded canine femoral arteries under an angioscopic guidance. We could recanalize 8 of 9 totally occluded arteries with no thermal injury of adjacent tissue, though perforations were observed in 7 of 9 arteries.

In the third, we used a newly-developed long pulse excimer laser, with which distal fiber-end energy was about 3 to 4 times as much as the short pulse one, to recanalize totally occluded canine arteries. In result, recanalization was performed in 6 of 8 arteries rapidly with little thermal injury. However, we observed perforations in 6 of 8 arteries like the short pulse one. Multifiber catheter ("over the wire system") coupled with this long-pulse excimer laser was used to reconstruct stenotic iliac arteries of atherosclerotic rabbit models. The procedure was successful in all the 5 rabbits.

In conclusion, our preliminary results suggested that further developments of a more powerful and longer pulse-duration excimer laser, optic delivery system and guidance system would make excimer laser angioplasty safer and more effective method in the near future.

Key words: Excimer laser, Ablative effect, Laser angioplasty, Long-pulse excimer laser, Multifiber

索引用語：エキシマレーザー，組織蒸散効果，レーザー血管形成術，ロングパルス・エキシマレーザー，マルチファイバー

Present Address: Department of Cardiovascular Surgery, Faculty of Medicine, Kyoto University, 54, Kawara-cho, Shogo-in, Sakyo-ku, Kyoto, 606, Japan.

第1章 緒 言

近年, Ar, Nd-YAG, CO₂ など数種のレーザーが, 血管吻合や血管形成術などの心血管領域の治療に応用されようとしている。今日広く普及した経皮的冠動脈形成術 percutaneous transluminal coronary angioplasty (以下 PTCA と略す) や経皮的血管形成術 percutaneous transluminal angioplasty (以下 PTA と略す) などバルーンによる治療法には, 施行不能例や再狭窄発生の問題など限界がある。これらの問題を解決する方法として, レーザー血管形成術が注目されている。しかし, Ar, Nd-YAG, CO₂ などの連続波レーザー (thermal laser) は, 組織に対する熱損傷の問題があり, 未だ臨床の場で広く実施されるところまで至っていない。われわれは, このような連続波レーザーと異なり, 強力な紫外域のパルスレーザーで, 熱損傷が少なく鋭利な組織の蒸散が可能なエキシマレーザーに着目し, 冠動脈などの細小動脈に対する応用を想定して実験を行った。その結果, 熱損傷の少ない再開通孔が得られ, エキシマレーザー血管形成術の有用性が示唆された。しかし, レーザーファイバー出射端出力が低いこと, 再開通孔径が小さいこと, 血管内視鏡使用下でも血管穿孔を合併することなどが問題となった。次に, ファイバー出射端出力を増大すべく, エキシマレーザー装

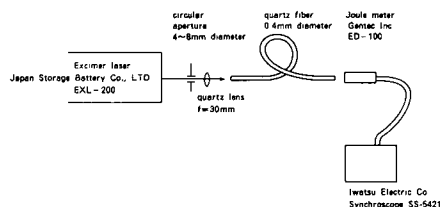
置をロングパルスへと改良した。また, 狭窄解除や再開通孔径拡大を目的とし, マルチファイバーシステムを使用した。結果は良好で, 周囲の熱損傷を伴わないより大きい再開通孔の作製並びに狭窄性病変の解除が可能であった。これらの実験結果より, エキシマレーザーの血管形成術における臨床応用への可能性を検討した。

第2章 エキシマレーザーの組織蒸散効果

第1節 実験方法

エキシマレーザー装置

エキシマレーザー装置として, 日本電池社製 EXL-200, XeCl, 波長 308 nm, パルス幅 20 ns, パルスエネルギー 40~65 mJ/pulse を用いた (図1)。レーザー光を直径 4~8 mm の円形の絞りと焦点距離 30 mm の合成石英凸レンズで集光し, 紫外線用石英ファイバー ST-U400E-SY, コア径 400 μ m (三菱電線工業社製) に導光し, ファイバー出射端よりレーザー照射を行った (図2)。コア径 400 μ m の石英ファイバーで安定して透過できる出射端出力は, 3~6 mJ/pulse, エネルギー密度 24~48 mJ/mm² であった。



エキシマレーザー EXL-200

ガ ス	KrF	XeCl
発振波長	248 nm	308 nm
パルスエネルギー	200 mJ	150 mJ
パルス幅	20 ns	20 ns
繰り返し周波数	100 pps	100 pps
平均出力	12 W	10 W
ビームサイズ	14×25 mm	14×25 mm

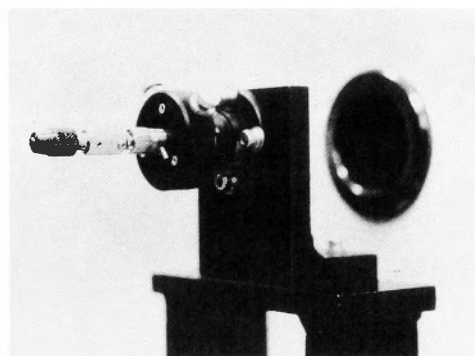


図2 上; ショートパルス・エキシマレーザーのファイバー導光システム, 下; 焦点距離 30 mm の合成石英凸レンズを備えたコリメーターおよびファイバーコネクター

図1 エキシマレーザー発振装置 (308 nm, XeCl); 日本電池社製 EXL-200

(1) 正常動脈に対する照射

正常動脈に対するエキシマレーザーの蒸散効果と治癒過程をみるため、雑種成犬15頭を用い、その頸動脈および大腿動脈を対象とした。動脈に縦切開を加え、

内膜面に $0.5 \sim 1 \text{ cm}^2$ の範囲にわたってエキシマレーザーを照射した。血栓形成を防止するためにヘパリン加生食にて十分洗浄した後、動脈を縫合閉鎖した。直後、2日、1週、2週、3週、1ヶ月、最長3ヶ月後

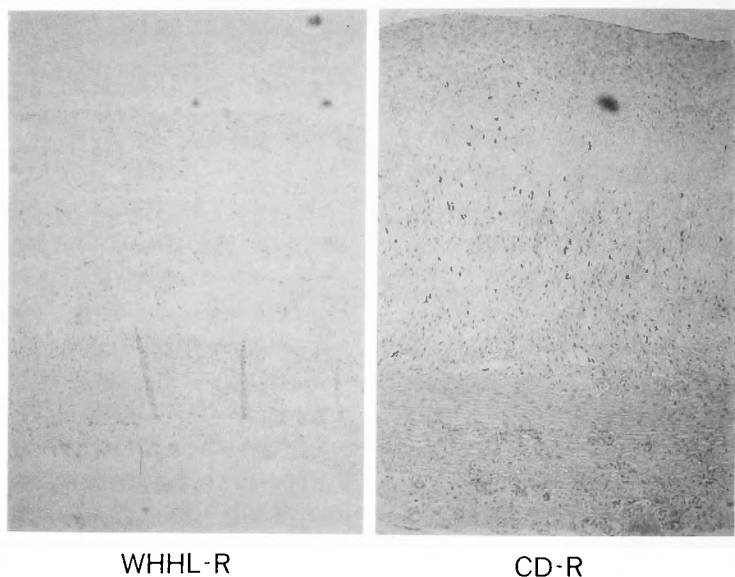


図3 動脈硬化兔の胸部下行大動脈内アテローム，左；WHHL 兎，右；コレステロール負荷兎

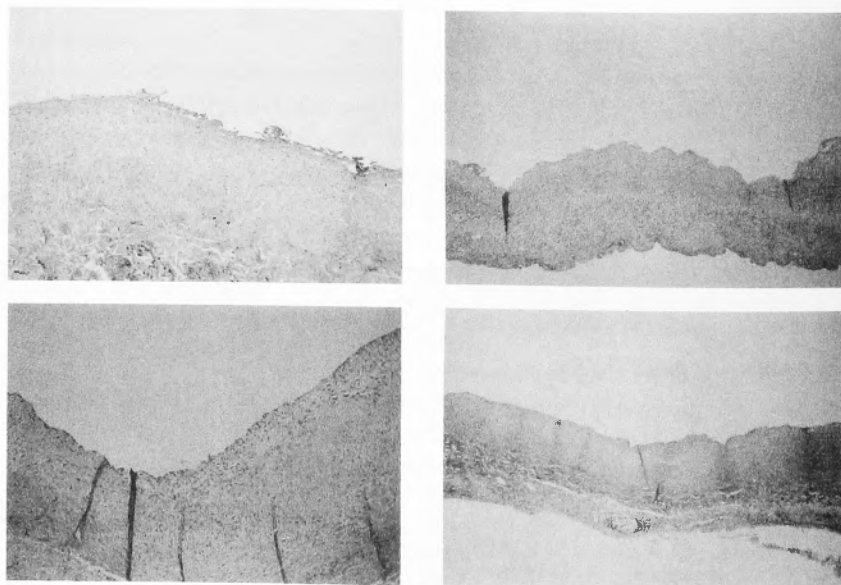


図4 犬正常動脈へのエキシマレーザー照射後の治癒過程 (光学顕微鏡所見，ヘマトキシリン・エオジン染色)，左上；直後，右上；1週後，左下；3週後，右下；3ヵ月後

に摘出して、10%ホルマリン液固定、ヘマトキシリン・エオジン染色による光学顕微鏡標本と、1.5%グルタルアルデヒド液固定による走査電子顕微鏡標本作製した。

(2) 動脈硬化病変に対する照射

WHHL 兎7羽、生後1年3ヶ月～2年7ヶ月、平均体重 3.8 kg、および内膜面を 4F サイズの Fogarty バルーンカテーテルにて denudation 後、1%コレステロール食を3～5ヶ月間負荷した家兎15羽、平均体重 3.2 kg の胸部下行大動脈に発生したアテロームを対象血管病変とした。大動脈は共に淡黄白色に変色し、特にコレステロール負荷兎にその傾向は強く、大動脈は外径が倍以上に拡大していた。光学顕微鏡的には、WHHL 兎のアテロームは泡沫細胞により形成されており (“fatty atheroma”), コレステロール負荷兎のアテロームは、さらに細胞成分に富み炎症性変化並びに部分的な石灰化を伴っていた (“fibrous atheroma”) (図3)。左開胸の後、胸部下行大動脈に縦切開を加え、内部のアテロームに対し 0.5～1 cm² に範囲にわたってエキシマレーザーを照射し、アテロームを蒸散除去した。一部 (WHHL 兎; 5羽, コレステロール負荷兎; 7羽) は、直ちに摘出してヘパリン加生食にて十分洗浄後、(1) と同様、光学顕微鏡標本および走査電子顕微鏡標本作製した。残りの兎 (WHHL 兎; 2羽, コレステロール負荷兎; 8羽) では、無ヘパリン投与下に、レーザー照射後の大動脈を修復しレーザー照射部の血栓形成傾向について検討した。

また、WHHL 兎4羽およびコレステロール負荷兎10羽を用い、その腹部大動脈内のアテロームを対象にエキシマレーザー照射を行い、3週後と2ヶ月後に犠牲死させ光学顕微鏡標本作製して、慢性期の治癒過程について検討した。

第2節 実験成績

(1) 成犬の正常動脈にエキシマレーザーを照射し直後の標本を光学顕微鏡で観察すると、部分的に中膜を深く蒸散している所や、衝撃波ないしは軽い熱損傷が原因と思われる空胞形成を中膜内に認めた。2日および1週後の標本で血栓形成はみられず、また中膜の空胞も1週後には消失していた。3週後の標本では、組織欠損部の線維組織による置換と周辺より内皮細胞

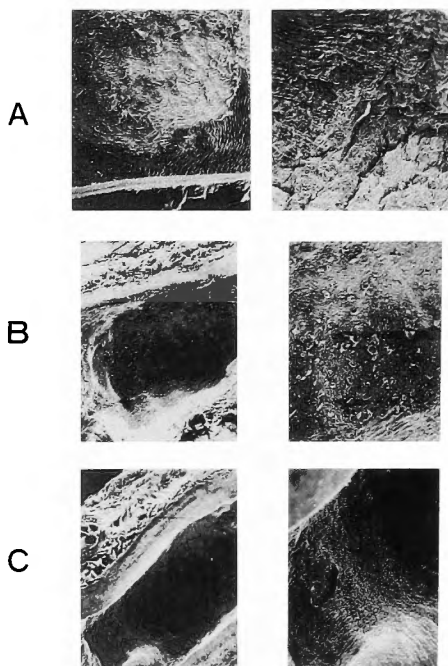


図5 大正常動脈へのエキシマレーザー照射後の治癒過程 (走査電子顕微鏡所見), A左; 直後, A右; 2週後, B; 3週後, C; 3ヵ月後

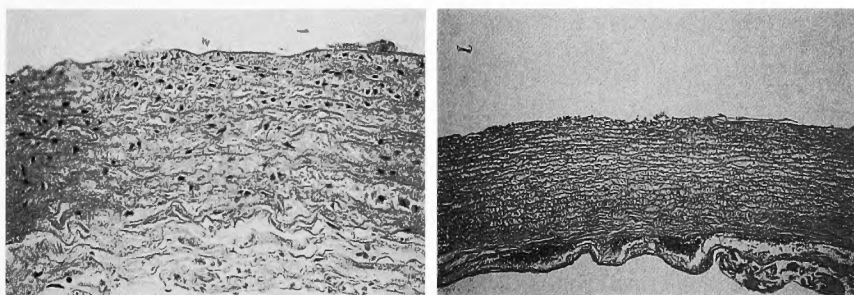


図6 動脈硬化兎の胸部大動脈内アテロームへのエキシマレーザー照射 (光学顕微鏡所見, ヘマトキシリン・エオジン染色)

の出現を認めた。3ヶ月後の標本でレーザー照射部は組織欠損部としてはっきりと識別でき、表面は新生内皮により完全に被覆されていた(図4)。走査電子顕微鏡所見も同様で、3週後に周辺より新生内皮の出現がみられ、3ヶ月後にはレーザー照射部は新生内皮により完全に被覆されていた(図5)。

(2) ファイバー出射端にて $3\sim 6\text{ mJ/pulse}$, $24\sim 48\text{ mJ/mm}^2$ の出力で、二種類の動脈硬化兔の胸部下行大動脈にできた厚さ $1\sim 2\text{ mm}$ のアテロームを、 $1\sim 2$ 分程度で $0.5\sim 1\text{ cm}^2$ の範囲にわたって蒸散除去できた。その間、レーザー照射された淡黄白色のアテロームは黄色に変色し、僅かな白煙と共に蒸散されるのが観察された。

肉眼および光学顕微鏡所見；表層にアテロームが僅かに残っている所や、アテロームのみ除去されている所が大部分を占めてはいたが、一部中膜にまで達する所もみられ、除去範囲がさまざまで表面性状もやや不整であった(図6)。

走査電子顕微鏡所見；部分的に中膜に達するへこみを認めるものの、アテロームが一部残存するか、アテロームのみ除去されている所が大部分で、強拡大で観察すると部分部分は比較的平坦な面を形成していた(図7)。

血流を再開し血栓形成傾向について調べた実験で

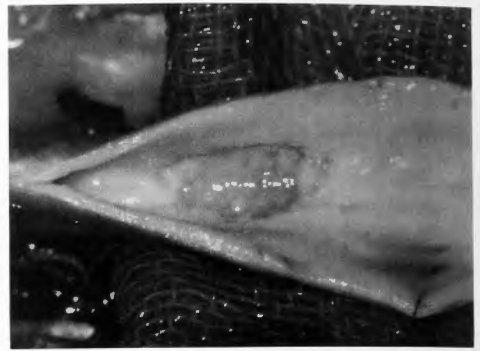


図8 エキシマレーザー照射後の血栓形成傾向，上；血流再開前，下；血流再開後

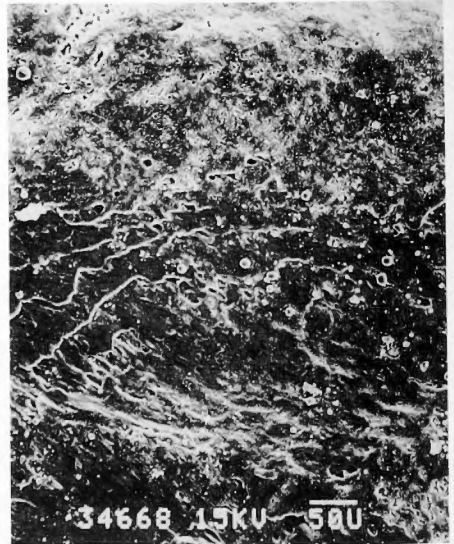


図7 動脈硬化兔の胸部大動脈内アテロームへのエキシマレーザー照射(走査電子顕微鏡所見)，左；直後，右；血流再開後

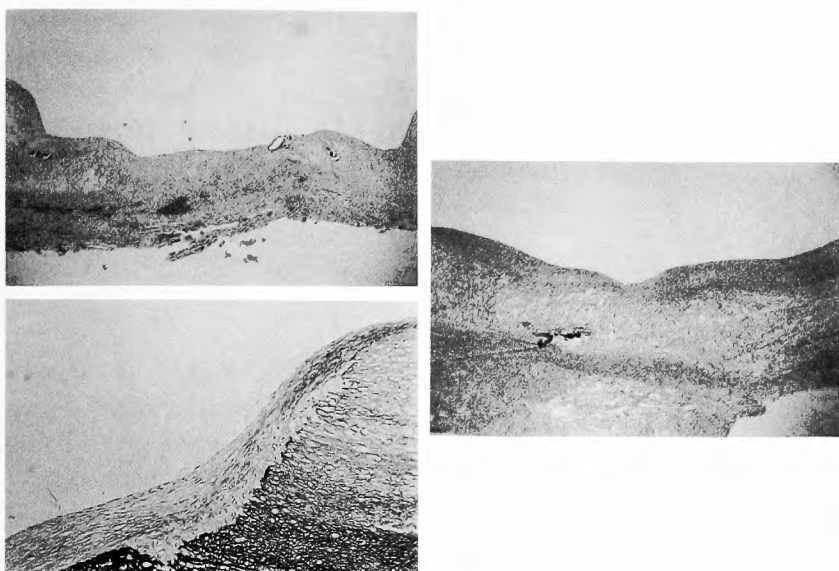


図9 動脈硬化兔の腹部大動脈内エキシマレーザー照射後の治癒過程，左；3週後（上；ヘマトキシリン・エオジン染色，下；ワイゲルト染色），右；2ヵ月後

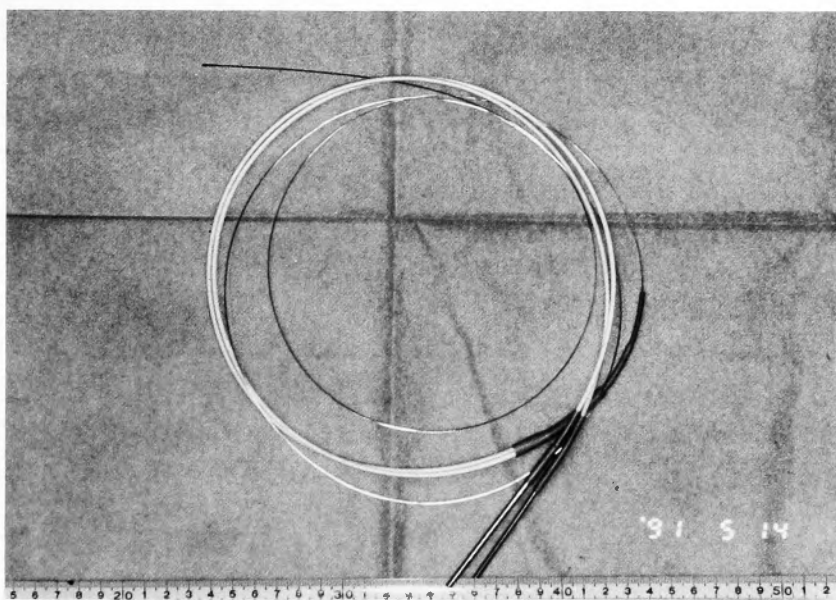


図10 血管内視鏡（I）；フクダ電子社製 AS-001

は、レーザー照射部に血栓の付着を認めることは少なかった（図8）。これを走査電子顕微鏡にて観察しても、少数の血球付着は認めるものの、血栓の付着はほとんど認めなかった（図7）。

遠隔期治癒過程を観察すべく慢性実験を試みたが、手術侵襲が大き過ぎるためか、1ヶ月以上の生存は少数例でしか得られず、多くは摘出前に死亡した。しかし基本的には、レーザー照射部は線維芽細胞とコラー

ゲンによる線維組織で置換されていた。また、残存血 治療過程をたどった (図9)。
管壁への影響は軽微で、2ヶ月後の標本でもアテロームの過剰増生や大動脈壁の瘤化などがみられず良好な

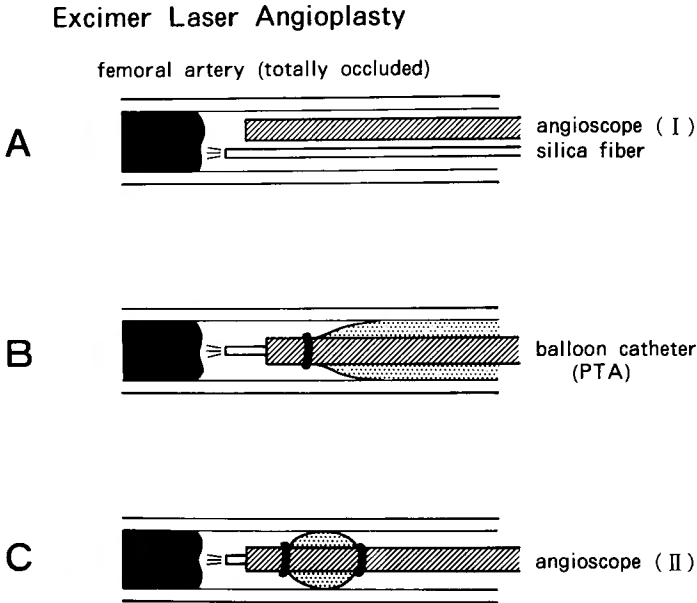


図11 エキシマレーザー血管形成術のガイダンスシステム, A; 血管内視鏡 (I), B; PTA 用バルーンカテーテル, C; 血管内視鏡 (II)

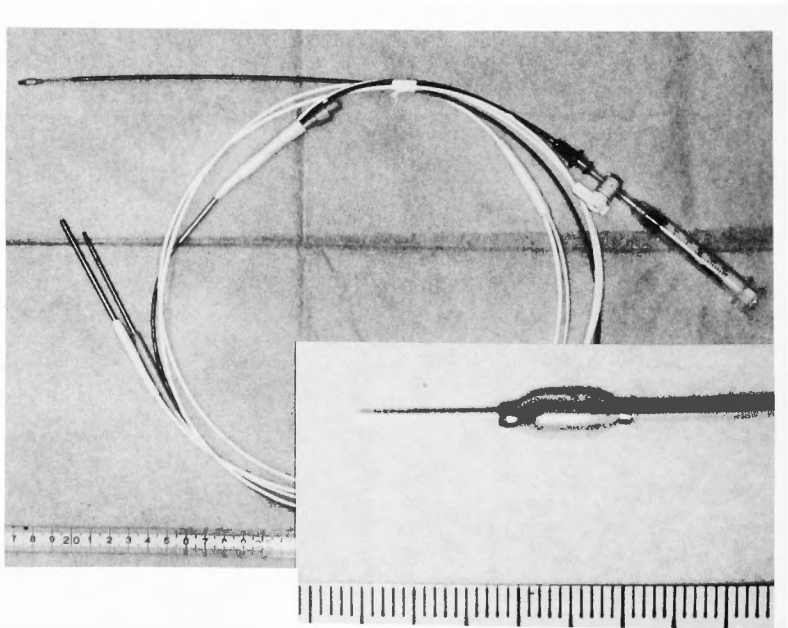


図12 血管内視鏡 (II); working channel 内にコア径 400 μ m のレーザーファイバーが挿入可能

第3章 完全閉塞動脈に対する血管形成術

第1節 実験方法

(1) 動脈閉塞モデル犬の作製

雑種成犬14頭の大腿動脈を用いて器質化血栓による完全閉塞を作製し、血管形成術の対象病変とした。動脈閉塞モデル犬の作製方法として、

1) 大腿動脈を縦切開し内膜面に機械的損傷を加えた後、血栓形成促進のためのポリウレタンチューブを長軸に挿入し、更にトロンビン500単位を注入する方法、

2) グルタルアルデヒド液で保存した同種他家動脈(長さ 5 mm)を、内膜面に機械的損傷を加えた後、移植する方法、

を用いた。1) の方法では、血栓による完全閉塞作製がやや不確実なことや、ポリウレタンチューブと器質化血栓との間に隙間ができ、レーザーファイバーが抵抗の少ないその部分を通過し易いなどの問題があり、実験の途中からは 2) の方法に変更した。動脈完全閉塞率は、1) のポリウレタンチューブとトロンビンによる方法では12本中4本(33%)で、2) の他家動脈を移植する方法では27本中16本(59%)と後者が高率であった。血管形成術には、共に器質化血栓による完全閉塞が完成したと思われるモデル作製2～5ヶ月後

のものを使用した。

(2) 血管内視鏡

二種類の血管内視鏡を用いて実験を行った。図10に示す血管内視鏡(I)は、外径 0.75 mm で冠動脈などの細小動脈用に開発されたものである(フクダ電子社製 AS-001)。実験では、レーザーファイバーをこの血管内視鏡と並列に挿入した(図11)。しかし、この方法ではファイバーの同軸性の保持ならびに照準(ターゲッティング)が難しく、血管穿孔の懸念が生じた。そこで、血管腔とファイバーの同軸性を保つ目的で、図11に示す末梢動脈に対する PTA 用バルーンカテーテル(7F)を用い、ガイドワイヤー用の中心孔にレーザーファイバーを通し照射を行った(図11)。最後に、血管内視鏡(II)として冠動脈用に開発され、外径 1.5 mm で内部にライトガイドとイメージガイドの他に、径 600 μm 程度のガイドワイヤー用の working channel を有し、しかも閉塞用バルーン付で内視鏡自体の同軸性と良好な視野が得られるようにしたもの(図12、防衛医科大学と三菱電線工業(株))を用いた。この血管内視鏡の working channel 内にコア径 400 μm のレーザーファイバー(外径 500 μm)を通して、ファイバーの同軸性を持たせながらレーザー照射を行った(図11)。

(3) 血管内視鏡下完全閉塞動脈に対する血管形成

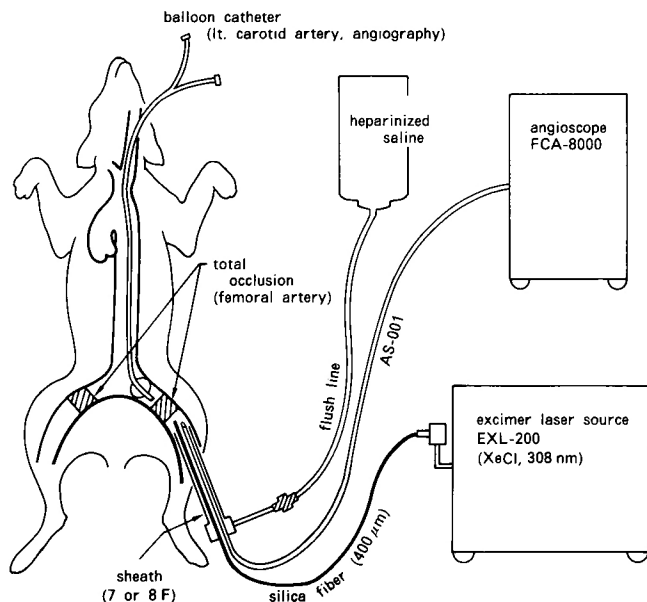


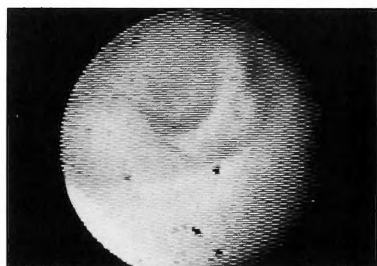
図13 大腿動脈完全閉塞モデル犬を用いた血管内視鏡下エキシマレーザー血管形成術の実験方法

術

図13に示すごとく、作製したモデル犬の頸動脈より5~7F サイズの造影用バルーンカテーテルを挿入し、左右総腸骨動脈末梢側の造影を行い、大腿動脈の完全閉塞を確認した。次に、閉塞部の約5cm末梢側より7F サイズのシースを挿入し、そこから血管内視鏡を挿入して完全閉塞端を観察の後、この血管内視鏡と並列にレーザーファイバーを挿入した。血管内視鏡の観察下に、閉塞部にファイバー出射端よりレーザー照射

した。繰り返し頻度20~30 Hzでファイバー接触照射を行い、ファイバーに軽く圧を加えながら中枢側へ押し進め、引き抜く際にもレーザー照射を行い再開通を図った。この操作を3回繰り返した。血管内視鏡で観察しながらファイバーを引き抜くと、血液の噴出により再開通を確認できた。ファイバー抜去後、再開通の確認造影を行った。その後、動脈を摘出し10%ホルマリン液で固定、動脈の輪切り切片を作製し、ヘマトキシリン・エオジン染色による再開通動脈の組織学的検

A



B

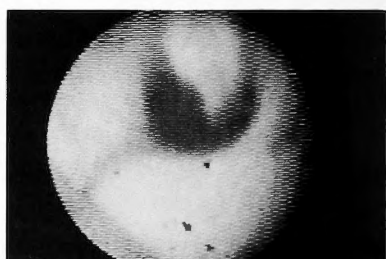
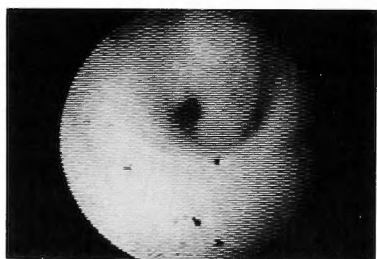


図14 血管内視鏡所見；完全閉塞部の観察の後、レーザーファイバーの完全閉塞部へのターゲティングを行った(A左)。レーザーを接触照射するとファイバー周囲よりエキシマレーザー特有の気泡の発生がみられた(A右)。さらにレーザー照射を行いながらファイバーを少しずつ中枢側へ押し進めることにより、完全閉塞部に再開通孔が作製され(B左)、その再開通孔より血液の噴出がみられ再開通が確認できた(B右)

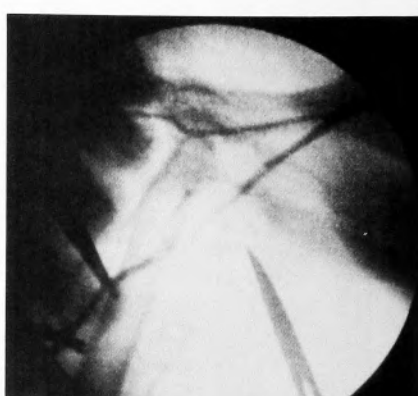
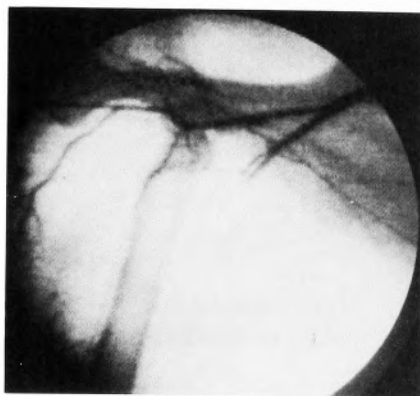


図15 血管造影所見，左；大腿動脈完全閉塞，右；完全閉塞部の再開通

討を行った。

第2節 実験成績

ファイバー出射端出力 3~6 mJ/pulse でレーザー照射を行った。その結果、繰り返し頻度 20~30 Hz, 連

続約3,000~6,000ショットにて、造影上約 2 cm の完全閉塞部の再開通が可能であった。血管内視鏡 (I, II) にて、図14のごとく白色の器質化血栓による完全閉塞状態が明確に認められた。レーザーファイバーの

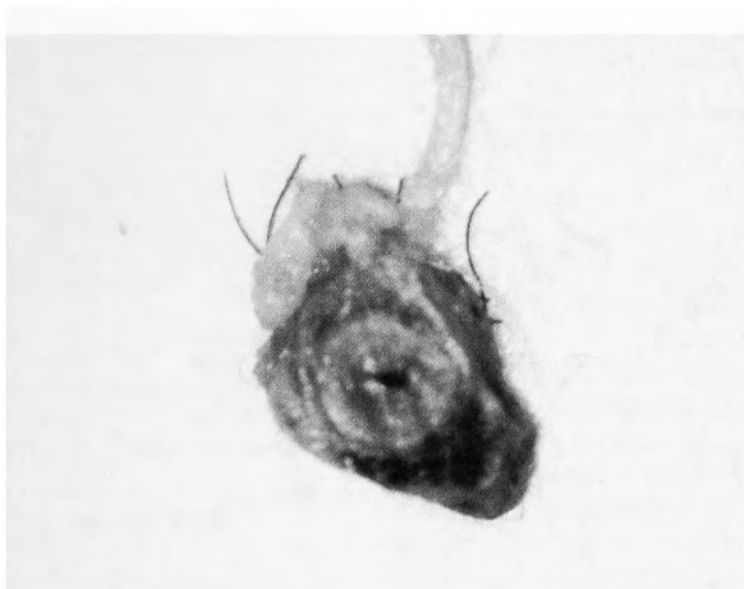


図16 摘出動脈標本の肉眼所見

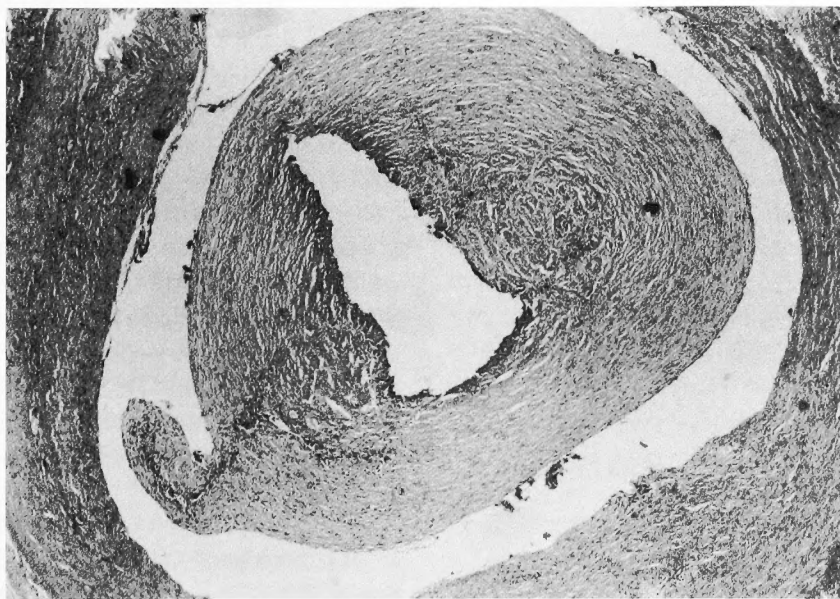


図17 摘出動脈標本の組織所見 (ヘマトキシリン・エオジン染色)

guidance system	recanalization	perforation
angioscope (I)	4/4	3/4
balloon catheter	2/2	2/2
angioscope (II)	2/3	2/3
total	8/9	7/9

図18 エキシマレーザー血管形成術の実験結果 (ショートパルス)

完全閉塞部へのターゲッティングは、バルーン付で working channel 内にレーザーファイバーを通し同軸性を持たせる方法の血管内視鏡 (II) で容易であった。血管内視鏡で観察していると、レーザー照射開始直後より、閉塞部に当たったファイバー周囲からエキシマレーザー特有の気泡の発生が認められた。連続接触照射を続けながらファイバーを押し進めていき、抵抗がなくなった時点で再開通できたと判断した。ファイバーを手前に引き抜くと、再開通孔が閉塞部に欠損部として認められ、その後の血管造影にても再開通が確認できた (図15)。摘出動脈標本の肉眼所見で閉塞部中央に明瞭に再開通孔を認め (図16)、ヘマトキシリン・エオジン染色による光学顕微鏡標本でも、器質性血栓中央部にファイバー通過による直径 400~500 μ m の再開通孔を認め、その周囲に熱損傷はほとんどみられなかった (図17)。誘導子 (ガイタンズ) 別では、血管内視鏡 (I) で4本中4本、PTA 用バルーンカテーテルで2本中2本、血管内視鏡 (II) で3本中2本と、計9本中7本 (89%) で再開通が得られた。しかし、同時に合併症として9本中7本 (78%) に血管穿孔の発生がみられた。また、いずれのガイダンス方法でも血管穿孔の発生に差はみられなかった (図18)。

以上、鋭利な組織の蒸散が可能なエキシマレーザーは開通孔周囲に熱損傷を認めず、血管形成術における有用性を示すものであった。しかし同時に血管穿孔を高率に合併した。

第4章 ロングパルス・エキシマレーザー

[I] ロングパルス・エキシマレーザーの開発

第1節 実験方法

(1) ロングパルス・エキシマレーザー装置

高出力を得るため、従来のエキシマレーザー装置



ガス	XeCl
発振波長	308 nm
パルスエネルギー	150 mJ
パルス幅	70 ns
繰り返し周波数	10~100 PPS

図19 ロングパルス・エキシマレーザー装置 (改良型 EXL-200)

(EXL-200, パルス幅 20 ns) を改良し、パルス幅を 70 ns まで延長したロングパルス・エキシマレーザー装置 (改良型 EXL-200, 図19) を実験に使用した。このロングパルス化に伴いファイバーの入射端の破損が減少し、また集光レンズを焦点距離 30 mm のものから 50 mm のものへと変更したところ、コア径 400 μ m の紫外線用合成石英ファイバーの出射端で 14~16 mJ/pulse, 112~128 mJ/mm² の高出力が安定して得られるようになった (図20)。

(2) 血管内視鏡下完全閉塞動脈に対する血管形成術

前述第3章の方法による大腿動脈完全閉塞モデル犬6頭を使用した。血管内視鏡 (II) をガイダンスとして用い、その working channel 内にレーザーファイバーを通す方法により完全閉塞部の再開通を試みた。

第2節 実験成績

レーザー装置のロングパルス化に伴い、ファイバー出射端で高出力が安定して得られるようになった。従って、レーザー照射中はファイバーを抵抗もなく中極側へ押し進めることができた。約 2 cm の器質性血栓による閉塞部に対し、10~30秒、300~900ショットで再開通が可能であった。血管内視鏡 (図21) および血

TRANSMISSION VIA FIBEROPTICS (pw 70ns)

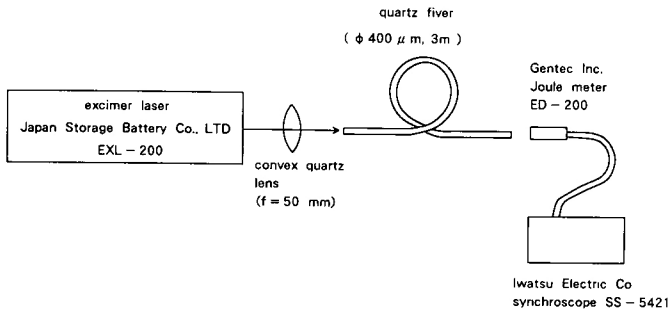
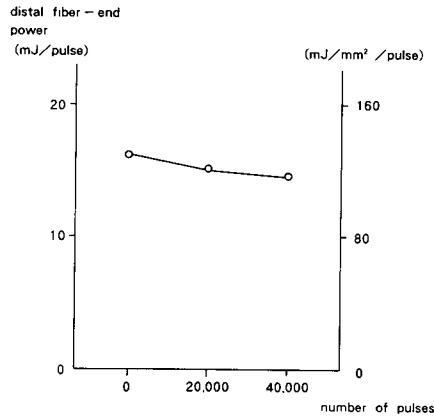
TRANSMISSION VIA FIBEROPTICS
(pw 70 ns, $\phi 400 \mu m$ quartz fiber)

図20 上；ロングパルス・エキシマレーザーのファイバー導光システム，
下；ファイバー出射端で 14~16 mJ/pulse (112~128 mJ/mm²) の高出力が連続40,000ショット後も安定して得られた

管造影（図22）にて再開通が確認できた。摘出動脈標本でも再開通孔が確認でき、周囲に熱損傷を認めなかった（図23、24）。しかし、12本中9本（75％）に血管穿孔を来した。血管穿孔の過程を摘出標本で観察すると、ファイバーが通過して形成された再開通孔が、最初は器質化血栓の中央にあるにもかかわらず徐々に周辺へ遍在していき、ついに血管穿孔に至るのが観察された（図25）。

レーザー装置のロングパルス化に伴い、ファイバー出射端出力が増大し短時間で完全閉塞動脈の再開通が可能となったが、シングルファイバーを用いた血管内視鏡下での血管形成術では血管穿孔を高率に合併し

た。

〔Ⅱ〕 動脈狭窄病変に対するマルチファイバーを使用した血管形成術

第1節 実験方法

(1) マルチファイバーシステム

マルチファイバーカテーテル（三菱電線工業（株））は、コア径 $80 \mu m$ の合成石英ファイバーを同心円状に28本束ねたもので、その中心に 0.018 inch のガイドワイヤーを通すチャンネルがある。このガイドワイヤーをガイダンスとして“over the wire system”により血管形成術を行った（図26）。

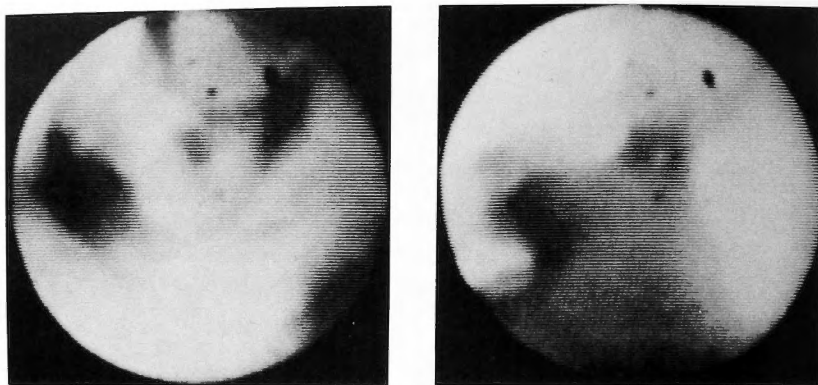


図21 血管内視鏡所見；完全閉塞部に再開通孔が形成され（左），
同部より血液の噴出が見られ再開通を確認した（右）

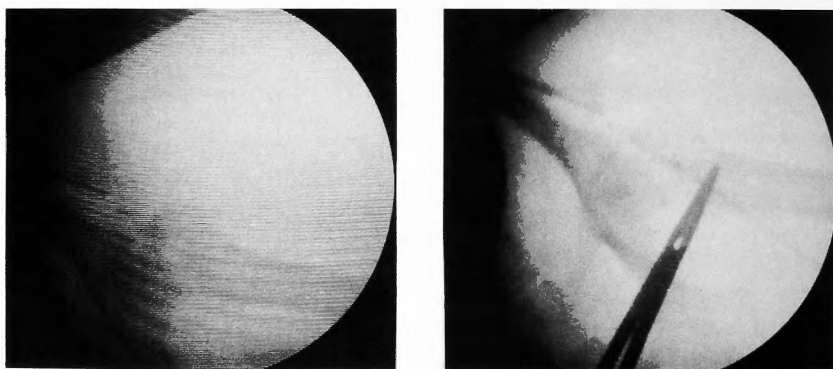


図22 血液造影所見，左；大腿動脈完全閉塞，右；完全閉塞部の再開通

このマルチファイバークァーターテルに 20 ns ショートパルス・エキシマレーザーの導光を試みたが、やはりファイバー入射端面が破損しやすく、出射端で 4 mJ/pulse 程度の低出力しか得られなかった。ロングパルス・エキシマレーザーではファイバー入射端の破損が減少し、レーザー光のマルチファイバーへの導光が容易となった。出射端で 10 mJ/pulse, 50 mJ/mm² の出力が安定して得られるようになった。

(2) 動脈狭窄性病変の作製

実験には平均 3.2 kg の体重を有する家兎 5 羽を使用した。まずモデル作製方法として、右大腿動脈より 3F サイズの Fogarty バルーンカテーテルを挿入し血管内膜面を denudation 後、動脈を修復した。その後、1% コレステロール食を 3～5 ヶ月間負荷して動脈硬化兎を作製した。その腸骨動脈領域の狭窄性病変を対象とした。

(3) 動脈狭窄性病変に対する血管形成術 (図27)

内頸動脈より造影用バルーンカテーテル (4F) を腹部大動脈まで挿入し、腸骨動脈末梢側の造影を行った。X線透視下でバルーンカテーテルを目的とする狭窄性病変の手前まで押し進め、このバルーンカテーテル経由で PTCA 用 0.018 inch ガイドワイヤーを狭窄性病変の末梢側まで挿入した。次にバルーンカテーテルのみ引き抜き、マルチファイバークァーターテルをこのガイドワイヤーに沿わせて病変の手前まで進め、30 Hz でレーザー照射を行いながらマルチファイバークァーターテルを押し進めた (over the wire system)。造影を行い狭窄性病変の解除を確認した。対象動脈を摘出し、レーザーによるアテローム蒸散部を光学顕微鏡標本にて観察した。

第2節 実験成績

コレステロール負荷による動脈硬化兎 5 羽の腸骨動



図23 摘出動脈標本の肉眼所見

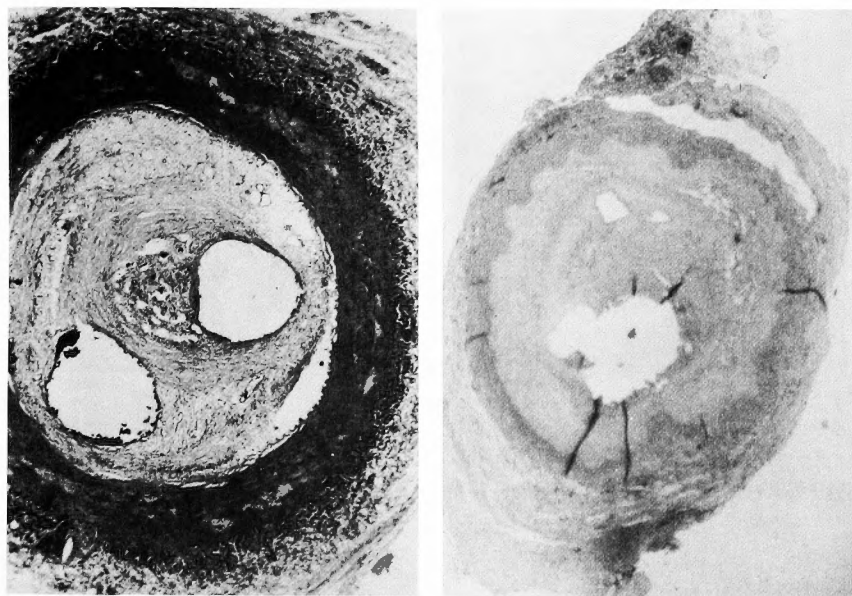


図24 摘出動脈標本の組織所見（ヘマトキシリン・エオジン染色）

脈領域の狭窄性病変に対し、X線透視下でレーザー照射による血管形成術を行った。30～60秒、900～1,800ショットで、1～5 cmの狭窄性病変の解除が可能であった（図28）。摘出標本でも、血管内腔のアテローム

は蒸散され周囲の血管壁の熱損傷はみられなかった（図29）。また、全例に血管穿孔を認めなかった。

ロングパルス・エキシマレーザーとマルチファイバーカテーテルを用いて血管形成術を行うと、完全閉

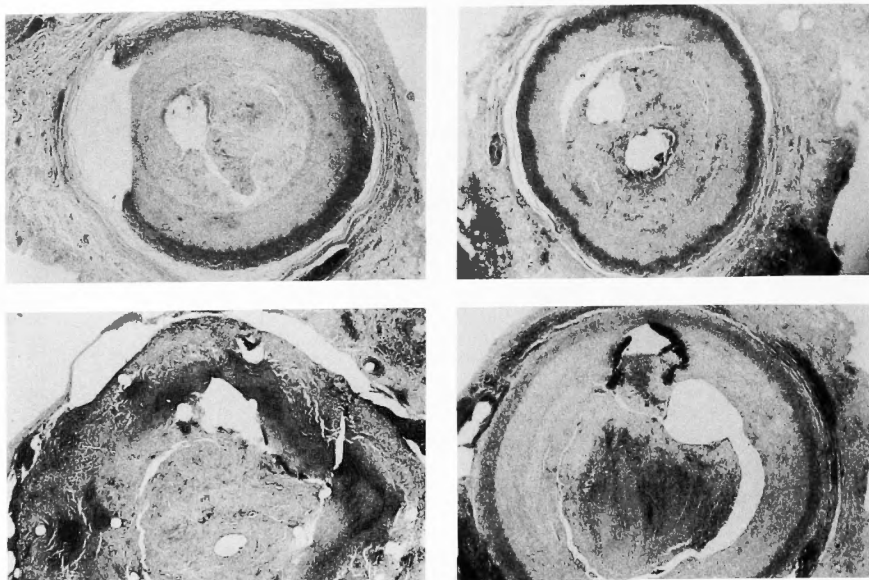


図25 摘出動脈標本の組織所見(血管穿孔例)；最初中央部にあった再開通孔が、左上→右上→左下→右下と中枢側へ進むにつれて血管周囲へと遍在していき、血管穿孔につながる所見が認められた

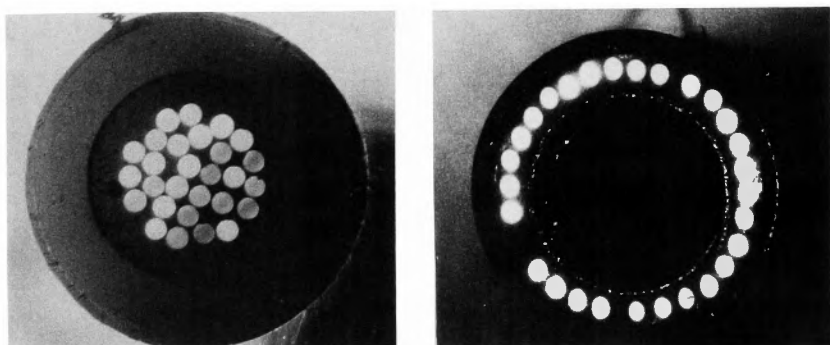


図26 マルチファイバーカテーテル，左；入射端，右；出射端（コア径 $80\mu\text{m}$ の石英ファイバーを28本同心円状に並べたもので，中心部にガイドワイヤー先行用のルーメンを有する）

塞部の再開通は短時間で可能となり，動脈硬化狭窄性病変に対して，血管穿孔の合併もなく狭窄の解除が可能であった。

第5章 総括並びに考按

(1) エキシマレーザーの開発

近年，虚血性心疾患や閉塞性動脈硬化症に対する内科的治療法として，PTCA^{15,32,33)} や PTA⁶⁾ などアテロームをバルーンで圧挫して内腔を押し広げる手技が導入され，良好な成績をあげている。しかし，内膜解

離やそれに伴う急性閉塞の問題，遠隔期における再狭窄発生の問題，更に完全閉塞例の25～50%はガイドワイヤーが通過せず施行不能なことなど，バルーンによる治療の限界が見え始めており，最近では他の新しい治療法の開発が模索されつつある。中でも，レーザーエネルギーによりアテロームを蒸散して内腔を確保する(“mass reduction”)レーザー血管形成術が注目を浴びてきている。これまでレーザー血管形成術に用いられてきたレーザーは，Ar, Nd-YAG, CO₂などの連続波レーザー^{1,3,10,12,16,40)}で，いわゆる“thermal laser”と

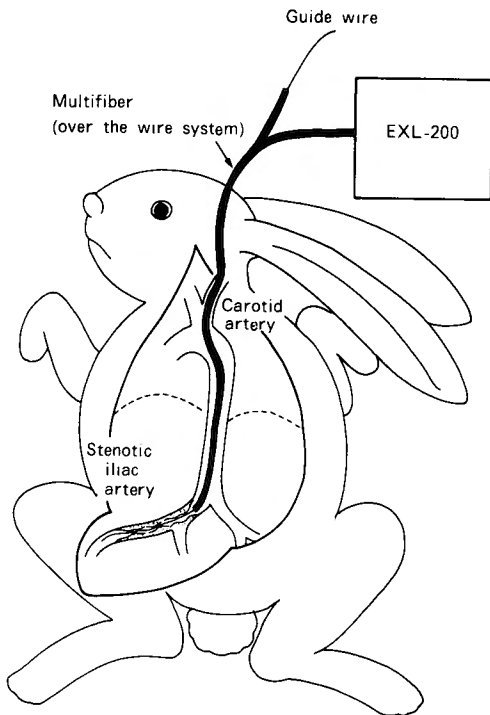


図27 動脈硬化家兎の腸骨動脈領域狭窄性病変に対するロングパルス・エキシマレーザーおよびマルチファイバーカテーテル（over the wire system）を用いた血管形成術

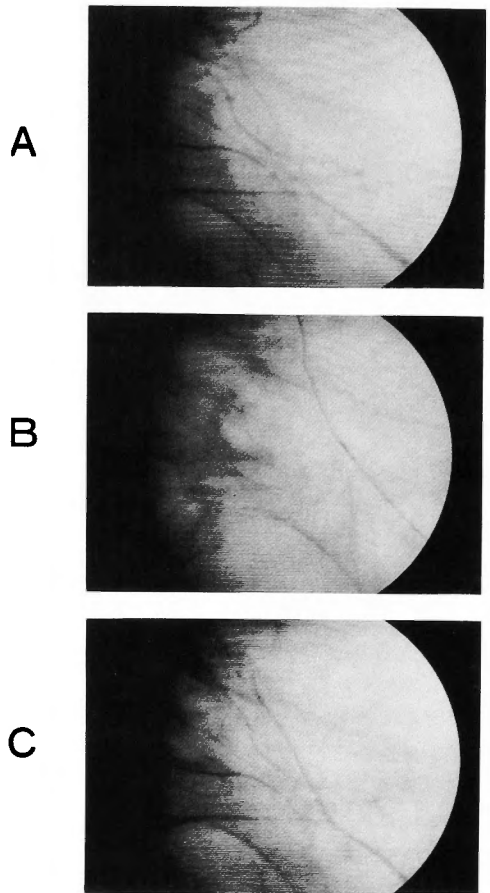


図28 血管造影所見（マルチファイバーカテーテル使用）、A; 動脈硬化ウサギの右腸骨動脈領域の狭窄性病変、B; 右腸骨動脈に0.018 inch ガイドワイヤーを先行させたところ、C; マルチファイバーによる腸骨動脈領域狭窄性病変の解除

呼ばれるものが主流であった。これらの連続波レーザーを血管形成術に用いる場合、レーザーエネルギーで直接蒸散させるのではなく、レーザーエネルギーを熱に変換して、カテーテル先端に付いたメタルないしはサファイア・チップの温度を上昇させアテロームを焼灼する方法が、血管穿孔も少なく安全とされており、“laser thermal angioplasty”と呼ばれるものであった。この方法では、冠動脈などの細小動脈への応用に際し血管壁に対する熱損傷が問題となる。事実、かなりの頻度で冠動脈のスパズム発生を認める報告もあり⁸⁾、また血栓が形成され易く遠隔期の開存率も不良とされ、最近では冠動脈に対しては行われなくなりつつある。

エキシマレーザー^{7,13,17,18,23,26)}は、強力な紫外域のパルスレーザーであり、蒸散部周囲組織への熱損傷が少なく鋭利な組織の蒸散が可能とされている。われわれは以前より血管形成術への応用のための基礎的実験を行ってきたが^{34,36,37)}、当初、エキシマレーザーは強

力なショートパルスレーザーであるため、レーザー光のファイバーへの導光が問題となった。しかし、装置の改良により、ファイバー射出端で $3\sim6\text{ mJ/pulse}$ 、 $24\sim48\text{ mJ/mm}^2$ の出力が安定して得られるようになった。正常血管組織の蒸散域値は、 308 nm 、XeCl エキシマレーザーで $14\sim18\text{ mJ/mm}^2$ といわれており²⁶⁾、従って、われわれの用いたエキシマレーザーシステムは十分血管形成術への応用が可能と判断された。

(2) エキシマレーザーの正常動脈壁および動脈硬化壁に対する照射、蒸散効果および治癒過程

エキシマレーザーを照射されたアテロームは黄色に

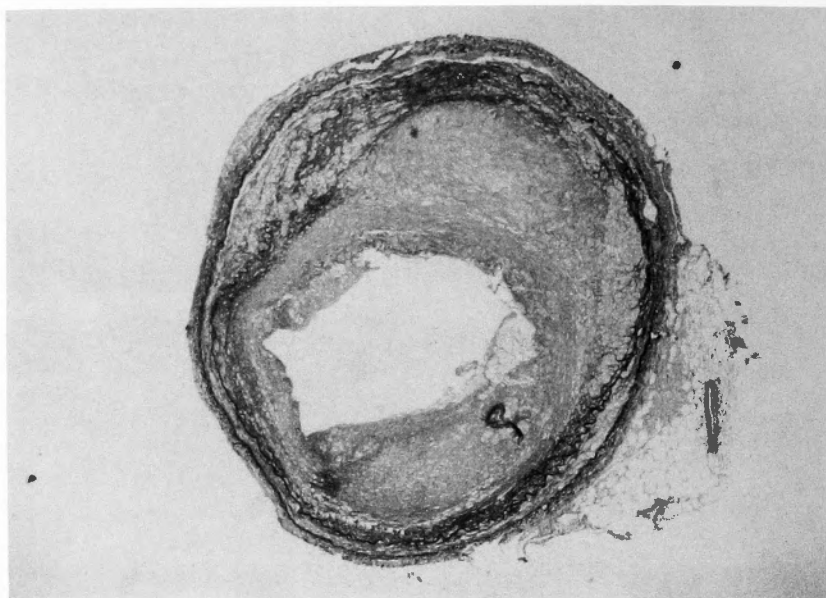


図29 摘出動脈標本の組織所見 (ヘマトキシリン・エオジン染色)；マルチファイバー通過により狭窄部の解除が得られ、血管内腔の不整はみられるものの周囲の熱損傷は軽微であった

Excimer Laser Angioplasty

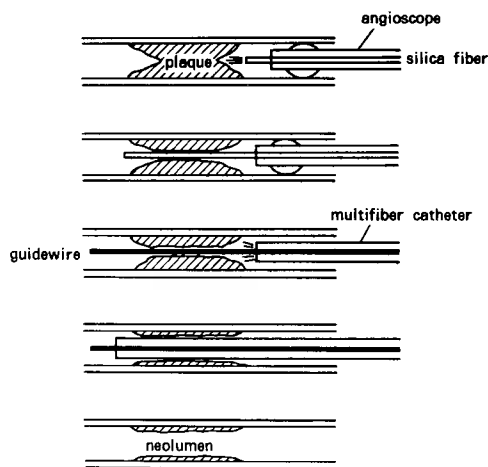


図30 完全閉塞動脈に対するエキシマレーザー血管形成術；血管内視鏡をガイダンスとして、まずシングルファイバーにより完全閉塞血管にパイロットルーメンを作製し、このパイロットルーメン内にガイドワイヤーを先行させ、マルチファイバーカテーテルを用いてその拡大を図る

変色し、わずかな白煙と共に蒸散除去されるのが観察された。このアテロームの蒸散のされ方より、エキシマレーザーの組織蒸散の機序として、photochemicalな作用や衝撃波による作用^{13,19,43)}の他に、軽度の熱作用の存在が示唆された⁴⁸⁾。またファイバー射出端出力に関して、今回の $24 \sim 48 \text{ mJ/mm}^2$ は、WHHL 兎⁴⁷⁾の“fatty atheroma”を蒸散させるには十分であったが、コレステロール負荷兎の“fibrous atheroma”を蒸散させるにはやや時間を要した。人のアテロームはかなりの線維化ないしは石灰化を伴っているため、実際の臨床において素早く蒸散させるためには、この2～3倍の射出端出力が必要と思われる。

レーザーを血管治療に用いる場合、レーザー照射後の血管内膜面がどのような治癒過程をたどるかは、遠隔期の開存性を知る上で重要である。連続波レーザー照射後の治癒過程の検討では、2～8週間後に新生内皮の被覆が完成したが、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、および残存壁の動脈瘤化などを合併したとしている^{2,3,9,11,25,46)}。一方、エキシマレーザーに関する報告では、連続波レーザーにみるような合併症もなく、良好な治癒過程をたどると報告されている。Prevosty³⁹⁾らの成犬の正常動脈壁にエキシマレーザーを照射し、その治癒過程を

みた実験で、10日目に新生内皮が完全に欠損部を被覆し、42日目に欠損部の治癒が完成し良好な治癒過程をたどったと報告している。岡林ら³⁸⁾も同様な実験で、12日目に欠損部底部に紡錘形の細胞が出現して欠損部を補填し、18日目は欠損部の表層を一層の内皮が完全に被覆して、過剰な内膜の増殖はみられず良好な治癒過程であったと報告している。これらの報告は、レーザーファイバーを血管壁に垂直に当て照射し、小さな照射野を作製したものであった。われわれの実験では、かなり大きめの内膜欠損部 (0.5~1 cm²) を作製したため、内皮の被覆にやや日数を要したが、同様にレーザー照射部は線維組織による置換と新生内皮による被覆という良好な治癒過程をたどった。また、レーザー間の比較では、Higginson¹⁴⁾ らが豚の大動脈や成犬の大動脈を用いてエキシマレーザーと Ar レーザー照射後のレーザー照射後の治癒過程を比較した結果、Ar レーザーは照射部周囲の熱損傷が9週後も強く認められたが、エキシマレーザーでは熱損傷がみられず治癒過程において優れていたとしている。

PTCA 施行後の再狭窄の病態は、中膜平滑筋細胞の増殖と線維性内膜増殖 (fibrocellular intimal proliferation) を中心としたものであることが分かっている^{15,32,33)}。今回のエキシマレーザー照射部の治癒過程を調べた検討でも、雑種成犬の正常動脈および動脈硬化兎の大動脈を用いた両者において、PTCA 後と同様と思われる線維性内膜増殖を認めた。しかし、その線維性内膜増殖も2ないし3ヶ月後の時点で内膜面の陥凹として十分識別できる程度のもので、決して再狭窄の原因となる程の過剰増殖というものではなかった。また、動脈硬化兎を用いた慢性実験においても、再狭窄の一因と考えられるアテロームの過剰増殖はみられず良好な治癒過程が示された。ただ、遠隔期の治癒過程のモデルとして動脈硬化兎を用いる場合、筋性血管である冠動脈と異なり、弾性血管である大動脈を対象としていること、兎のアテロームが人のそれと異なること、兎では1ヶ月以上の長期生存が得られにくいこと等の問題を有し、今後、他の筋性血管モデルを用いた検討が必要と思われる。

(3) 血管内視鏡下血管形成術の限界

完全閉塞動脈に対するシングルファイバーでのレーザー血管形成術 (ベア・エンド照射) には、血管内視鏡を用いた直視下でのレーザー照射が必須と考えられる。血管内視鏡を使う目的は、1) 照射野の同定、2) 血栓か動脈硬化病変かの鑑別、3) レーザーファイ

バー出射端の確認、4) レーザー照射の効果判定、5) レーザー照射後の血管内腔の状態の把握など、で非常に有用なガイダンスと考えられる。実験には二種類の血管内視鏡を用いた。冠動脈用に開発され、ライトガイドとイメージガイドだけを備えた血管内視鏡 (I) では、レーザーファイバーを並列に挿入し、完全閉塞へのターゲッティングを行った。この方法でも視野的に十分閉塞部を観察できたが、内視鏡とファイバーを別々に並列で挿入する形ではファイバーの同軸性が保ちにくく、また目的部位へのファイバー先端のターゲッティングも困難で血管穿孔が多発した。そこで、これらの問題を解決すべく、バルーン付きで良好な視野と同軸性を保つことが可能で、イメージガイドとライトガイドの他に、内部にガイドワイヤーを先行させるための working channel を有する血管内視鏡 (II)³¹⁾ を用いた。外径 1.5 mm で、内部の working channel の径は 600 μ m あり、今回使用したコア径 400 μ m のレーザーファイバー (外径 500 μ m) が十分通過可能であった。このシステムは、血管内視鏡とレーザーファイバーが一体化するため各々の同軸性が保たれ、かつ閉塞部へのファイバーのターゲッティングも容易であった。その他、PTA 用バルーンカテーテルをガイダンスとした方法も含め、9本の完全閉塞動脈に血管形成術を施行し、8本に再開通が得られた。細小動脈で問題となる残存血管壁の熱損傷もみられなかった。しかし、血管内視鏡 (II) を用いファイバーの同軸性を保っても、血管穿孔を減少させることができなかった。その理由として、血管内視鏡は閉塞部およびファイバーが正確にターゲッティングされているかどうかの観察は十分できるが、その 5 mm ないし 1 cm 先の情報を得ることが不可能であり、ファイバーが斜めに進んだり、血管が屈曲している場合には血管穿孔を防止することは難しいと考えられる。したがって、閉塞部位が 2 cm を越えるような広範囲 (long segment) の閉塞や屈曲部の閉塞に対しては、血管内視鏡だけをガイダンスとして用いることには限界があると思われる。血管内視鏡とは別のガイダンスとして、ファイバーの同軸性を保つだけの意味から、PTA 用バルーンカテーテルを用い、内部のガイドワイヤー用の中心孔にファイバーを挿入する方法を試みた。この方法は、Litvack ら²⁷⁾ もシングルファイバーを用いた完全閉塞に対するアプローチ法としてその有用性を報告しており、実際の臨床で用いている手技である。しかし、この方法では完全閉塞部の性状の診断が不可能であり、

またファイバーのターゲッティングが不明であり、血管穿孔の危険が高くなると考えられる。以上より、血管穿孔を減少させるためには、血管内視鏡だけをガイドランスとすることには限界があり、将来、レーザー照射により得られる組織の蛍光スペクトルを分析することで正常組織とアテロームを判別できるスペクトロスコピー²⁴⁾や、前方の病変の状況がわかる血管内超音波装置²⁰⁾などの新しいガイドランスシステムの開発が望まれる。

(4) ロングパルス・エキシマレーザーによる出力増大効果

ショートパルス・エキシマレーザーのファイバー射出端出力は 3~6 mJ/pulse と低く、血管形成術を行うにあたって十分なエネルギーとはいえない。Litvack²⁶⁾によれば、308 nm, XeCl エキシマレーザーの正常血管組織に対する蒸散域値は 14~18 mJ/mm² としている。従ってショートパルスでは、正常血管壁を蒸散させることはできても、硬い器質化血栓や石灰化を伴う動脈硬化病変を蒸散させるには十分とはいえない。Taylor^{42,44,45)}が、レーザー装置のパルス幅を延長しファイバー入射端でのレーザーエネルギーのピーク値を抑えることで、ファイバー入射端面の破損を防ぎ安定した射出端出力を得ることを報告した。われわれもレーザー装置 (ロングパルス) と導光路に改良を加え、ファイバー射出端で 14~16 mJ/pulse, 112~128 mJ/mm² の高出力が安定して得られるようになった³⁵⁾。ただ一方で、ロングパルス化が一パルス当りのピークパワーの減少、すなわち蒸散能の低下につながる懸念が生じた。しかし、われわれの豚心筋と大動脈を用いた実験では、ロングパルス化に伴い軽度の熱損傷の増強はみだものの、蒸散能に有意な低下はみられなかった。このロングパルス・エキシマレーザーによる血管形成術では、ファイバー射出端出力が 3~4 倍に増大したことにより、約 2 cm の器質化血栓による完全閉塞部の再開通が 10~30 秒、300~900 ショットと、従来のショートパルスの 100~200 秒、3,000~6,000 ショットに比し極めて少ない照射時間、照射回数で可能となった。実際の臨床における冠動脈形成術では迅速な操作が必要とされるだけに、今回のロングパルスへの改良は極めて意味が大きいといえる。また、摘出標本の組織学的検討でも、再開通孔周囲の熱損傷はほとんどみられなかった。

次に血管穿孔に関して、従来のショートパルスの場合に、射出端出力が低いためファイバーを無理に強く

進めようとしたことが、血管穿孔の一因 (機械的穿孔) とも考えられた。そこで今回のロングパルス化により射出端出力が増大し、ファイバーをスムーズに押し進められるようになり方向性も安定し、血管穿孔の減少が期待された。しかし結果は期待に反し、血管穿孔の発生を減少させることができなかった。

(5) 再開通孔拡大を目的としたマルチファイバーカテーテルの使用

再開通孔拡大の目的でマルチファイバーを使用した。従来の細いシングルファイバーでは、再開通孔径がファイバー径に等しく 400~500 μ m 程度と小さかった。Cothren⁴⁴⁾は、Ar レーザーをマルチファイバーに導光しその有用性を報告している。またマルチファイバーは、開通孔の拡大ばかりでなく、細いファイバーを同心円状に束ねたものであるため、コア径 400~600 μ m のシングルファイバーに比べ柔軟性に富むという利点も備えている。このため、屈曲蛇行した冠動脈の形成術に適したファイバーといえる。われわれの実験のように、コア径 400 μ m のシングルファイバーで完全閉塞血管に 400~500 μ m のパイロットルーメンを作製できるが、それを拡大するため (図23) や、狭窄性病変の拡大を目的として、マルチファイバーの使用は有効な血管形成術の一手法と思われる。

現在欧米では、末梢動脈や冠動脈を対象として、マルチファイバーカテーテルを用いたエキシマレーザー血管形成術が、1989年より AIS 社の装置 (DYMER-200) を用いた Litvack^{28,29)} や Spectrnetics 社の装置 (CVX-300) を用いた Sanborn⁴¹⁾、さらに Technolas 社の装置 (MAX-10) を用いた Karsch^{21,22)} により報告されており、90%以上の初期成功率をあげている³⁰⁾。特に、PTCA 不可能な冠動脈開口部狭窄や広範囲の病変に対しての有効性が強調されている。しかし、レーザー単独では十分な狭窄の解除が得られず PTCA の追加が必要なこと、現在のマルチファイバーによる over the wire system では完全閉塞例には施行不能なこと、再狭窄が PTCA と同様の 20~30%程度に認めること、さらにレーザー装置自体が大型で非常に高価なことなどの問題点も多い。今後、さらにレーザー装置、導光路、照射系およびガイドランスシステムなどの研究開発が進めば、エキシマレーザー血管形成術は有効かつ安全な治療手段になりうると思われる。

第6章 結 語

エキシマレーザーの臨床応用への可能性を検討し

て、次のような結論に到達した。

(1) 動脈完全閉塞モデル犬を用いた血管内視鏡下でのエキシマレーザー血管形成術では、89%に再開通が得られ開通孔周辺に熱損傷を認めず、エキシマレーザーの血管形成術に於ける有用性を示すものであった。

(2) このシステムでは高率に血管穿孔を合併した。また、レーザー出力が低いことや再開通孔径が小さいことなど改良すべき問題点が認められた。

(3) レーザー装置をロングパルスへ改良し、ファイバー射出端の出力を3~4倍に増大できた。その結果、完全閉塞部の再開通に要するレーザー照射時間、照射回数が大幅に短縮でき、しかも周囲の熱損傷は軽微であった。

(4) 再開通孔拡大のためや狭窄性病変に対処する方法として、マルチファイバークテーテルを使用した。血管穿孔の発生もなく狭窄部の解除が可能であった。

(5) 今後さらに、レーザー本体、導光系、照射系およびガイダンスシステムなどの研究開発が進めば、エキシマレーザー血管形成術は安全で極めて有効な治療手段となりうると考える。

稿を終えるにあたり、御指導を賜りました恩師京都大学医学部心臓血管外科学教室 敏彦教授に深甚なる謝意を表すると共に、実験に関する助言並びに御校閲を賜りました京都大学医学部心臓血管外科学教室岡本好史助教授並びに岡林 均先生に深謝致します。また、本研究に多大な御協力を頂きました戸田裕三氏を始め日本電池株式会社照明開発課諸氏、並びに京都大学医学部心臓血管外科学教室 畠中悦子、安達佳世氏に心より感謝致します。

尚、本論文の要旨は、第10回日本レーザー医学会(旭川、1989年10月)、第20回心臓血管外科学会(岡山、1990年2月)、第8回日本脈管学会(札幌、1990年10月)、第11回日本レーザー医学会(金沢、1990年11月)、第4回心臓血管内視鏡・レーザー形成術研究会(神戸、1991年9月)、第1回レーザーアンギオプラスティ研究会(神戸、1991年11月)、第91回日本外科学会(京都、1991年4月)、第21回日本心臓血管外科学会(甲府、1991年5月)において報告した。

文 献

- 1) Abela GS, Seeger JM, Barbieri E, et al: Laser Angioplasty with Angioscopic Guidance in Humans, *J Am Coll Cardiol* 8 (1): 184-192, 1986.
- 2) 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* 56: 983-988, 1985.
- 3) Choy DS, Stertz SH, Rotterdam HZ, et al: Laser Coronary Angioplasty: Experience with 9 Cadaver Hearts, *Am J Cardiol* 50 (6): 1209-1211, 1982.
- 4) Cothren RM, Hayes GB, Kramer JR, et al: A Multifiber Catheter with an Optical Shield for Laser Angiosurgery, *Lasers in the Life Sciences* 1 (1): 1-12, 1986.
- 5) Cross FW, Bowker TJ, Bown SG: Arterial Healing in the Dog after Intraluminal Delivery of Pulsed Nd-YAG Laser Energy, *Br J Surg* 74: 430-435, 1987.
- 6) Deutsch LS: Techniques of Percutaneous Balloon Angioplasty Including Aortoiliac and Femoropopliteal Systems: Indications, Results, and Complications, *Endovascular Surgery* 21: 163-208, 1989.
- 7) Forrester JS, Litvack F, Grundfest WS: Laser Angioplasty and Cardiovascular Disease, *Am J Cardiol* 57: 990-992, 1986.
- 8) Gal D, Steg G, Isner JM, et al: Vascular Spasm Complicates Continuous Wave but Pulsed Laser Irradiation, *Am Heart J* 118 (5): 934-941, 1989.
- 9) Gerrity RG, Loop FD, Golding LAR, et al: Arterial Response to Laser Operation for Removal of Atherosclerotic Plaques, *J Thorac Cardiovasc Surg* 85: 409-421, 1983.
- 10) Geschwind H, Farbe M, Chaitman BR, et al: Histopathology after Nd-YAG Laser Percutaneous Transluminal Angioplasty of Peripheral Arteries, *JACC* 8: 1089-1095, 1986.
- 11) Geschwind H, Fabre M, Chaitman BR, et al: Histopathology after Nd-YAG Laser Percutaneous Transluminal Angioplasty of Peripheral Arteries, *Am J Coll Cardiol* 8 (5): 1089-1095, 1986.
- 12) Ginsberg R, Wexler L, Mitchel RS, et al: Percutaneous Transluminal Laser Angioplasty for Treatment of Peripheral Vascular Disease: Clinical Experience with Sixteen Patients, *Radiology* 156: 619-624, 1985.
- 13) Grundfest WS, Litvack IF, Goldenberg T, et al: Pulsed Ultraviolet Lasers and the Potential for Safe Laser Angioplasty, *Am J Surg* 150: 220-226, 1985.
- 14) Higginson LJ, Farrel EM, Taylor RS, et al:

- Arterial Response to Excimer and Argon Laser Irradiation in the Atherosclerotic Swine, *Lasers in Med Science* 4: 85-92, 1988.
- 15) Holmes DR, Holubkov 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* 12: 1149-1155, 1988.
 - 16) 石丸 新, 河内賢二, 古川欽一, 他: Metal Hot Tip 接触法によるレーザー血管形成術の早期臨床成績; バルーン血管拡張術との比較検討, *日外会誌* 91 (5): 639-644, 1990.
 - 17) Isner JM, Clarke RH: The Paradox of Thermal Ablation without Thermal Injury, *Lasers in Med Science* 2: 165-173, 1987.
 - 18) Isner JM, Gal D, Steg PG, et al: Percutaneous, In Vivo Excimer Laser Angioplasty: Result In Two Experimental Animal Models, *Lasers in Surg and Med* 8: 223-232, 1988.
 - 19) Isner J, Donaldson R, Deckelbaum L, et al: The Excimer Laser: Gross, Light Microscopic and Ultrastructural Analysis of Potential Advantages for Use in Laser Therapy of Cardiovascular Disease, *J Am Coll Cardiol* 6: 1102-1109, 1985.
 - 20) Isner JM, Donaldson RF, Funai JT, et al: Factors Contributing to Perforations Resulting from Laser Coronary Angioplasty: Observations in an Intact Human Postmortem Preparation of Intraoperative Laser Coronary Angioplasty, *Circulation* 72 (Suppl 2): 191-199, 1985.
 - 21) Karsch KR, Haase KK, Mauser M, et al: Percutaneous Coronary Excimer Laser Angioplasty: Initial Clinical Results, *The Lancet*, September 16, 1989.
 - 22) 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*: 1253-1257, 1989.
 - 23) Laufer G, Wollenek G, Buchelt M, et al: Characteristics of 308 nm Excimer Laser Activated Arterial Tissue Photoemission under Ablative and Non-ablative Conditions. *Lasers in Surg and Med* 9: 556-571, 1989.
 - 24) Laufer G, Wollenek G, Hohla K, et al: Excimer Laser-Induced Simultaneous Ablation and Spectral Identification of Normal and Atherosclerotic Arterial Tissue Layers, *Circulation* 78: 1031-1039, 1988.
 - 25) Lee G, Ikeda RM, Theis JH, et al: Acute and Chronic Complications of Laser Angioplasty: Vascular Wall Damage and Formation of Aneurysm in the Atherosclerotic Rabbit, *Am J Cardiol*, vol 53: 290-293, 1984.
 - 26) Litvack F, Grundfest WS, Forrester JS, et al: Pulsed Laser Angioplasty: Wavelength Power and Energy Dependencies Relevant to Clinical Application, *Lasers in Surg and Med* 8: 60-65, 1988.
 - 27) 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* 172: 331-335, 1989.
 - 28) Litvack F, Grundfest W, Forrester J, et al: Percutaneous Excimer Laser Coronary Angioplasty, *The Lancet*, July 8, 1989.
 - 29) Litvack F, Grundfest WS, Forrester JS, et al: Percutaneous Excimer Laser Angioplasty of Aortocoronary Saphenous Vein Grafts, *J Am Coll Cardiol* 14 (3): 803-808, 1989.
 - 30) Litvack F: American Heart Association, 63 Scientific Sessions, Nov 12, 1990.
 - 31) Mizuno K, Arai T, Satomura K, et al: New Percutaneous Transluminal Coronary Angioscope, *Am J Coll Cardiol* 13 (2): 363-368, 1989.
 - 32) Myler RK, Stertzer SH: Coronary and Peripheral Angioplasty: Histological Perspective, *Textbook of Interventional Cardiology*: 187-198, 1990.
 - 33) Nobuyoshi 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* 12: 616-623, 1988.
 - 34) 荻野 均, 岡林 均, 伴 敏彦, 他: 血管内視鏡下での excimer laser angioplasty の基礎実験, *日本レーザー医学会誌* 10巻 (3): 355-357, 1989.
 - 35) 荻野 均, 岡林 均, 伴 敏彦, 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* 12 (2): 3-10, 1991.
 - 36) 岡林 均, 荻野 均, 伴 敏彦, 他: 心臓血管外科領域におけるレーザーの応用に関する基礎的研究, *日本レーザー医学会誌* 9巻 (3): 25-28, 1988.
 - 37) 岡林 均, 荻野 均, 伴 敏彦, 他: エキシマレーザーを用いた Laser Angioplasty, *日本レーザー医学会誌* 10巻 (3): 125-127, 1989.
 - 38) 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, *日心血外科学会雑誌* 19 (5): 997-998, 1990.
 - 39) 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* 96: 150-156, 1988.
 - 40) Sanborn TA, Greenfield AJ, Guben JK, et al: Human Percutaneous and Intraoperative Laser Thermal Angioplasty: Initial Clinical Results as an Adjunct to Balloon Angioplasty, *J Vasc Surg* 5: 83-90, 1987.

- 41) Sanborn TA, Hershman RA, Torre SR, et al: Percutaneous Excimer Laser Coronary Angioplasty, *The Lancet*, September 9, 1989.
- 42) Singleton DL, Paraskevopoulos G, Taylor RS, et al: Excimer Laser Angioplasty; Tissue Ablation, Artrial Response, and Fiber Optic Delivery, *IEEE J Quantum Electron* Vol. QE-23 (10), Oct. 1987.
- 43) Srinivasan R: Ablation of Polymers and Biological Tissue by Ultraviolet Lasers, *Science* **234**: 559-565, 1986.
- 44) Taylor, RS, Leopold KE, Mihaikov S: Damage Measurement of Fused Silica Fibers Using Long Optical Pulse XeCl Lasers. *Opt. Communications*, Vol. 63 (1): 26-31, 1987.
- 45) Taylor RS, Singleton DL, Paraskevopoulos G; Effect of Optical Pulse Duration on the XeCl Laser Ablation of Polymers and Biological Tissue, *Appl Phys Lett* **50** (25): 1779-1781, 1987.
- 46) 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* **3**: 247-254, 1983.
- 47) Watanabe Y: Serial Inbreeding of Rabbit with Hereditary Hyperlipidemia (WHHL-rabbit); Incidence and Development of Atherosclerosis and Xanthoma. *Atherosclerosis*, **36**: 261-268, 1980.
- 48) Wollennek G, Laufer G, Horvath R, et al: Excimer Laser Angioplasty: Thermal Effects of Deep Ultraviolet Laser Radiation on Arterial Walls In Vivo. *Lasers In Cardiovascular Diseases*, 1st International Symposium 1986.