Ultrasonic Angioplasty の基礎的研究

近田正英

Ultrasonic Angioplastyの基礎的研究

近田正英

緒言

近年、超音波吸引装置が開発され、その種々の分野への応用がなされてい る。超音波吸引装置は超音波振動子で発生させたエネルギーを先端のホーン の振動に変え、それによって物質を粉砕し吸引を行う装置である"。弾性に 富んだ物質への影響が少なく弾性が低下した物質がより粉砕される特徴があ る"。医学領域では、脳神経外科、泌尿器科、一般外科、心臓血管外科等種々 の分野で利用されている。心臓血管外科領域では、WPW症候群の副伝導路 切離³⁾⁴⁾、myocardial bridgeの切離³⁾⁶⁾、弁置換時の石灰化した弁や弁輪の脱 石灰化的や再弁置換時の人工弁の摘出、弁形成術時の脱石灰化がの、冠状動脈 バイパス術時の冠状動脈の露出300や内胸動脈の露出100などに応用されている。 血管形成術は、バルーンによる血管拡張術11)-13)に始まり、最近ではレーザ -の使用^{14) 15)}、アテレクトミー¹⁶⁾⁻¹⁹⁾、ステントの使用²⁰⁾²¹⁾などが、臨床応用 されている。それぞれの方法に、再狭窄、穿孔、内膜の解離など種々の問題 があり21/~31)、これらの方法を併用して、血管形成を行うことも試みられてい る^{32|33|}。血管形成術への超音波吸引装置の応用は、1976年、Trubesteinが血 栓の除去に試みたのが最初³⁴⁾で、その後、Siegel ^{35)~38)}やRosenschein³⁹⁾⁴⁰⁾が 動脈硬化病変に対して試みている。その後主に欧米で研究が行われているが、 手術時の超音波吸引装置による血管形成に関する報告はわれわれのもの以外 ほとんど認められない41)。本研究は、超音波吸引装置を用いて血管形成を行 うときの至適出力と血管に対する長期的な影響を基礎的実験で調べ、臨床的 に冠状動脈または末梢動脈に血管形成を行う場合の参考資料を提供すること を目的とした。

対象と方法

(1) 超音波吸引装置と血管形成用プローベ

超音波吸引装置本体は、住友ベークライト社製 SUMISONIC ME2210 を使用した。発振方式は、ジルコン酸チタン酸鉛(PZT)を用いた電歪型振 動子であり"、発生した超音波振動が先端のチタニウム製のホーンに伝わり、 対象物を粉砕、乳化して吸引する。粉砕、乳化の際に発生する熱を軽減する ため、ホーンカバー部位からの水によるirrigationが可能である(図1)。 市販のホーンは、先端の外径が2.8mmでカバーは4.5mmと径が太いため血 管形成の目的で、ホーンを2種類作製した。ホーンAは先端の直径が2.5mm、 カバーの外径が3.3mmであり、さらに先端の細いホーンBは先端の直径が 2.0mm、カバーの外径が2.5mmである。先端のホーンの長さは、ホーンA.B. ともに5cmである。超音波吸引装置本体の発振周波数は24KHzであり、出 力は40%-100%で可変である。100%時の出力は100Wである。振幅測定顕 微鏡による計測では出力とホーン先端の振幅はほぼ比例し、ホーンAでは出 力40%の時90 μ mで、出力100%の時210 μ mである。ホーンBの先端の振 幅は出力40%の時50 μmであり、出力100%の時130 μmであり、ホーンAの 方がBより大きな振幅が得られた(図2)。作動時に発生する熱の影響を防 ぐため、ホーン使用時に室温(約25℃)の生理食塩水によるirrigationを 5ml-10ml/minで行った。

(2) 基礎的実験

まず、動脈硬化病変に対する効果を検討した。つぎに、超音波吸引装置に よる血管形成術は、動脈硬化病変だけでなく正常血管にもホーンが接触する 可能性があるため、正常血管に対する影響を検討した。

(1)動脈硬化病変に対する効果の検討

剖検より得られた動脈硬化病変を有する血管に対する効果と動脈硬化を有する兎の動脈に対する効果の2種類の実験を行い、種々の出力時における動脈硬化病変への効果と血管損傷の程度を評価することにより至適出力の検討を行った。

(1)剖検例の動脈硬化病変を有する血管への使用

動脈硬化病変を有する13例の剖検より得られた血管を使用した。剖検例は57歳~91歳で、男性は10例、女性は3例で、平均年齢は75±11歳であった。剖検時に、腹部大動脈、総腸骨動脈、大腿動脈を摘出して4℃にて冷却保存し、摘出後24時間以内に実験を行った。

剖検例の動脈硬化病変を以下の3種類に分類して、効果の検討を行った。 すなわち、(1) 内膜のアテロームが主体の粥状病変(図3-1)、(2) 内膜の線 維性肥厚が主体の線維化病変(図3-2)、(3) 内膜の石灰化が主体の石灰化 病変(図3-3)である。

腹部大動脈に対しては、長軸方向に切開し、その動脈硬化のある部位に内腔より超音波吸引を行った。総腸骨動脈と大腿動脈に対しては、切開せずに内腔より、超音波吸引を行った。ホーンは、大動脈壁には直角方向に接触し、総腸骨動脈と大腿動脈の壁には斜めの方向で接触した。血管への影響をスコアーで表し半定量化を行った(図4)。すなわち内膜が除去されていない場合を0、内膜まで除去されているが中膜は除去されていない場合を1、内弾性板を越えて中膜まで除去されているが外膜は除去されていない場合を

2、外弾性板を越えて外膜まで除去された場合を 3、外膜を穿孔した場合を 4 とした。標本はHematoxylin Eosin染色 (H-E染色) とElastica van Gieson染色 (EVG染色)を行った。

まず、ホーンの形態と血管への影響との関係を検討するため、ホーンAとホーンBで同一部位(腹部大動脈)同一振幅で30秒間使用した15カ所(振幅90 μ m、110 μ m、130 μ mで各5カ所)でのスコアーを比較し、それぞれの血管への影響を比較検討した。

次に、超音波吸引装置の出力を変化させて、動脈硬化病変に対する効果を検討した。動脈硬化病変部に対して、ホーンAで60カ所、ホーンBで36カ所に血管形成を試みた。ホーンAは、出力40%、50%、60%、70%、80%で30秒間使用した。その時のホーン先端の振幅はそれぞれ90 μ m、110 μ m、130 μ m、150 μ m、170 μ mであった。それぞれの出力と時間の血管への影響を各12カ所調べ前述のスコアーで表し、平均土標準偏差で表示した。ホーンBは、出力70%、85%、100%で30秒間使用した。その時の先端の振幅は、それぞれ90 μ m、110 μ m、130 μ mであった。血管への影響を各12カ所調べ、ホーンAと同様にスコアーで表し平均土標準偏差で表示した。(ii)動脈硬化を有する兎の動脈に対する使用

4-6 kgのWatanabe Heritable Hyperlipidemic(WHHL) \mathbb{R}^{42} を 5 羽 用いて、塩酸ケタミン(5mg/Kg)を筋注後、ペントバルビタール(10mg/Kg)を静注し、全身麻酔下に開腹し腹部大動脈を約5cm露出した。近位側と遠位側にクランプをかけて血流を遮断し、遠位側を横切開しホーンを挿入し、粥状変化のある部位に超音波吸引による血管形成を行った(図 5)。WHH

L兎の腹部大動脈の内径は、2.5 mm前後であり、ホーンBのみが挿入可能であった。超音波吸引装置は先端の振幅50 μ m、70 μ m、90 μ mで30秒間使用した。超音波吸引前後に、外径0.5 mmの血管内視鏡のファイバースコープを挿入し内腔の変化を、マイクロファイバーイメージシステム(フクダ電子社FCA-7000)を用いて観察した。その後血管を摘出し、KCL8 mEqを静注して犠牲死させた。剖検例の血管と同様に、H-E染色とEVG染色を行い、病理組織学的検討を行った。各振幅における10カ所の血管形成部位をスコアー化し、平均士標準偏差で示した。

(Ⅱ)正常血管に対する影響の検討

超音波による血管形成は、病変部だけでなく正常部へもホーンが接触し影響が及ぶ可能性がある。そのため剖検例の血管と犬の頚動脈と大腿動脈を使用して超音波による血管形成の正常血管に対する影響の検討を行った。

(1)剖検例の正常血管部位への使用

正常血管と動脈硬化病変の間で超音波吸引の影響を比較するため、動脈硬化病変にたいする影響を調べた剖検例の血管で肉眼上動脈硬化病変のないと思われる部位にホーンAで振幅90 μm、130 μm、170 μmで各12カ所30秒間使用し、スコアーを動脈硬化病変の同一振幅の時のスコアーと比較した。

(川)犬の頚動脈、大腿動脈への使用

超音波吸引装置による血管形成の正常血管に対する長期的影響を検討する ため、まず、急性期の影響を犬の頚動脈および大腿動脈で調べ、その後長期 の影響を犬の頚動脈および大腿動脈で検討した。

(A)急性期の影響

11Kg-17Kgの雑種成犬7頭を使用し、ペントバルビタールナトリウム (20mg/kg)静注による全身麻酔下に気管内挿管し、人工呼吸器に接続し、仰臥位にて頸部および大腿部の動脈を露出して実験に使用した。1 頭あたり 4 本の動脈を使用した。動脈はそれぞれ約10cm露出し、近位端と遠位端にクランプをかけた。中央部を横切開しそこよりホーンAまたはBを挿入し使用した(図5)。動脈の直径は、3mm ~ 5 mmであった。先端の振幅は、ホーンAでは110、130、150、170 μ mで30秒間使用し、ホーンBでは70、80、90 μ mで30秒使用した。H-E染色とEVG染色を行い、組織学的に検討し、血管に対する影響を動脈硬化病変を有する血管に行ったのと同様にスコアー化した。それぞれのスコアーを各20 π 所で調べ、平均土標準偏差で示した。 (B)長期の影響

10-18Kgの雑種成犬12頭を用いて実験を行った。急性期の実験と同様に全身麻酔下に頚動脈と大腿動脈を露出後、血管内腔に超音波吸引を施行し、横切開部を6-0ポリプロピレン糸で縫合閉鎖し、各4頭ずつ、1週間後、1ヶ月後、1年後に摘出した。1頭あたり4本の動脈を使用した。超音波吸引は先端振幅90、110、130、150μmで行い、30秒間使用した。摘出した血管は、その狭窄や血栓形成の有無を病理組織学的に検討した。

(3) 臨床応用

患者は59歳女性で、1年前から狭心痛を自覚していた。心臓カテーテル 検査にて、左主冠状動脈入口部に90%の狭窄が認められた(図6-1)。手術 は人工心肺下に上行大動脈切開を行い、CUSA(Cooper Laser Sonics, Conneticut, USA)を使用して入口部の石灰化病変に超音波吸引を施行した。 先端振幅150 μm (出力60%)で、使用時間全体で90秒間使用した。バックアップとして左冠状動脈前下行枝に、大伏在静脈を用いて上行大動脈からバイパスを行った(図7)。術後は、抗血小板剤とクマリンによる抗凝固療法を行った。術後6週間後に冠状動脈造影を行い、ultrasonic angioplastyの効果を検討した。

統計学的処理は解析ソフトFISHERを用いた。血管への影響のスコアーは、使用振幅間または病変の種類の間でWilcoxon検定を行い、p<0.01をもって有意差があると判定した。ホーンAとBの比較には、Spearmanの順位相関係数を調べ、検討した。長期の影響の表は、カイ二乗検定を行った。

結果

- (I) 動脈硬化病変に対する効果
- (1) 剖検例の動脈硬化病変を有する血管に対する使用

(A)ホーンAとBの比較

ホーンAとホーンBの同じ振幅で同一病変に対するスコアーの比較では、ホーンAが1.4 \pm 1.0、ホーンBが1.2 \pm 0.9で、Spearmanの順位相関係数を調べると r =0.81と有意に相関した。よって、ホーンAとBでは同じ振幅による病変に対する効果はほぼ同等であり、2種類のホーンの形状による効果の差異はないと考えられた。

(B)動脈硬化病変の種類による効果

(1)粥状病変(図8)

振幅が90 μ m以上で粥状病変は除去されたが、振幅130 μ mで8%、振幅150 μ m以上では54%に外膜の穿孔が認められた。血管への障害が大きいと考えられた振幅のスコアーは、振幅130 μ mが2.3 \pm 0.7、振幅150 μ mが3.2 \pm 1.0、振幅170 μ mが3.4 \pm 0.8であった。振幅110 μ m以下のスコアーは、全て平均十標準偏差が2.0以下であった。

(2)線維化病変(図9)

振幅110 μ mより病変部は除去可能であったが、150 μ m以上で38%の割合で外膜の穿孔が認められた。血管への障害が大きいと考えられた振幅のスコアーは振幅150 μ mが3.3±0.8、振幅170 μ mが3.4±0.9であった。振幅130 μ m以下のスコアーは平均が2.0以下で、平均十標準偏差は2.5以下であった。

(3)石灰化病変(図10)

振幅130 μ m以上で中膜に及ぶ病変部の除去が可能であったが、170 μ m では17%に外膜に穿孔が認められた。振幅170 μ mのスコアーは3.0 \pm 0.8で 血管への障害が大きいと考えられた。振幅150 μ mのスコアーは2.0 \pm 0.6で、振幅130 μ m以下のスコアーは、平均十標準偏差が2.0以下であった。

それぞれの病変に対する至適出力(振幅)は、病変部がなるべく除去され 正常部への障害がなるべく少ないときであり、以下の通りと考えられた。

(1)粥状病变

粥状病変はほとんど内膜にとどまっており、病変の除去にはスコアーは1で十分である。よって振幅90 μ m~110 μ mが至適出力であると考えられた(図11-1)。

(2)線維化病変

線維化病変は内膜から中膜に及ぶ病変であり、病変の除去にはスコアーは 2まで必要であり、外膜まで影響のでない出力が至適である。振幅110 μ m \sim 130 μ mが、至適出力であると考えられた(図11-2)。

(3)石灰化病変

石灰化病変は、中膜から一部が外膜近くまで及ぶ病変が多く、病変の除去にはスコアーは 2 までは必要で 3 以上になると外膜に影響がおよび問題であると考えられた。振幅 $150~\mu\,\mathrm{m}$ mが、至適出力であると考えられた(図11-3)。

(川)動脈硬化を有する兎の動脈に対する使用(図12)

WHHL兎の動脈硬化病変は、粥状病変が主体で内膜にとどまるものがほ

とんどであった。振幅50 μ mではスコアーは0.5 \pm 0.5 で粥状病変は半数の部位で除去が可能であった。振幅70 μ mではスコアーは1.0 \pm 0.7 で80%で粥状病変の除去が可能であったが、20%に中膜の剥離が認められた(図13-1)。振幅90 μ mではスコアーは1.4 \pm 1.1 で10%に外膜の穿孔が認められ(図13-2)、30%に中膜の剥離が認められた。

血管内視鏡の所見では、振幅 $50\,\mu$ mの使用から内膜の剥離が認められた(図 14-1)。振幅 $70\,\mu$ mでも同様の所見が認められ、振幅 $90\,\mu$ mでは内膜が剥離したり、解離している所見(図 14-2)が認められた。

よって、至適使用振幅は30秒使用時、50 μ m \sim 70 μ mと考えられた。 (II)正常血管に対する影響

(1)剖検例の正常血管部位への使用(図15)

振幅90 μ mの時のスコアーは0.3±0.5で粥状病変と線維化病変のスコアーより小さかったが、有意差は認められなかった。振幅130 μ mの時のスコアーは0.9±0.7で、粥状病変のスコアーより有意に小さく、振幅130 μ mでは粥状病変より正常血管の方が超音波吸引の影響を受けにくいと考えられた。振幅170 μ mの時のスコアーは2.4±0.8で、粥状病変と線維化病変のスコアーより有意に小さく、振幅170 μ mでも、正常血管の方がそれらの病変より超音波吸引の影響を受けにくいと考えられた。

(川)犬の頚動脈、大腿動脈に対する使用

(A)急性期の影響(図16)

振幅 $70~\mu$ m、 $80~\mu$ mはスコアーが 0.3 ± 0.5 、 0.4 ± 0.5 で、内膜に吸引による欠損や剥離や解離が認められたが、中膜まで影響は及ばなかった。振幅

 $90\,\mu$ m、 $110\,\mu$ m、 $130\,\mu$ mはスコアーがそれぞれ 0.5 ± 0.6 、 0.6 ± 0.7 、 0.9 ± 0.7 で、中膜までの影響はそれぞれ5%、10%、20%の割合で認められたが、外膜まで剥離や解離が及んだ例は認められなかった。振幅 $150\,\mu$ mは、スコアーが 1.3 ± 0.9 で中膜まで影響が及んだ例が25%、外膜まで影響が及んだ例が10%認められた。振幅 $170\,\mu$ mは、スコアーが 1.9 ± 1.3 で外膜まで影響が及んだ例が15%で認められ、穿孔も15%認められた。

(B)長期の影響(表1)(表2)

急性期の結果より、振幅90 μ mではほとんど内膜までの影響で、振幅110 μ m、130 μ mでは10-20%程の割合で中膜まで影響が及んでおり、振幅150 μ mでは10%程外膜まで影響が及んでおり、中膜から外膜まで影響が及んでいるのは 3 分の 1 程度あると考えられた。

長期の影響では振幅が90 μ m、110 μ m、130 μ mで使用した中では、血栓による閉塞が認められた例はなかった。振幅110 μ mで使用し、一週間後に摘出した血管 4 例中 2 例で、内弾性板が欠損して内膜が肥厚している所見が認められた(図17-1)。振幅130 μ mで使用し1 週間後に摘出した 2 例で、内膜が肥厚し線維芽細胞が増殖しているのを認め、1 カ月後に摘出した 1 例で、内膜と中膜の肥厚を認め、1 年後に摘出した 1 例で内膜の肥厚を認めた。その他では内膜、中膜に肥厚した所見や炎症細胞の浸潤は認めなかった。振幅150 μ mで使用した血管12例中、1 週間後に 1 例、1 年後に 1 例、血栓による閉塞が認められた。1 週間後に摘出し血栓により閉塞していた例は、炎症細胞の浸潤と内膜の肥厚と内腔の血栓形成が認められた(図17-2)。1 年後に摘出し血栓により閉塞していた例では、血栓の器質化が認められた。

1週後に摘出した2例で内膜の肥厚を認め、1カ月後に摘出した2例で内膜と中膜の肥厚を認め、1年後に摘出した1例で内膜の肥厚を認めたが、炎症細胞の浸潤は認められなかった。その他では内膜や中膜の肥厚や炎症細胞の出現を認めなかった。

正常血管に影響が及んだ場合の長期の影響の検討では、外膜まで解離や剥離などの影響が及ぶ出力での使用は血栓形成が起こりうるので問題になると考えられた。

(3)臨床応用

大動脈切開部よりCUSAを挿入し、左主冠状動脈入口部の石灰化病変に対して血管形成を施行した1例では、術後6週間後におこなった心臓カテーテル検査にて、左主冠状動脈入口部の術前の90%の狭窄が、25%に改善していた(図6-2)。患者は、術後経過良好で合併症は特に認められなかった。

考察

超音波には、大きく分けて2種類の応用、すなわち通信的応用と動力的応用があり、最近になって医学への応用が注目されてきた。まず、通信的応用として超音波診断法が実用化され、産婦人科、循環器科、消化器科などでの利用が可能となった。そののち、動力的応用として超音波吸引装置が開発された。腹部外科における肝臓切除、泌尿器科における膀胱腫瘍切除などで利用されている。

心臓血管外科領域では、WPW症候群の副伝導路切離³⁾⁴⁾、myocardial bridgeの切離³⁾⁵⁾、弁置換時の石灰化した弁や弁輪の脱石灰化⁶⁾や再弁置換時の人工弁の摘出、大動脈狭窄症や僧帽弁狭窄症の弁形成時の脱石灰化⁷⁾⁶⁾、冠状動脈バイパス術時の冠状動脈の露出³⁾⁶⁾や内胸動脈の露出¹⁰⁾などに応用されている。

超音波吸引装置の超音波を発生させる振動子は、チタン酸鉛とジルコン酸鉛を約半々で混ぜたジルコン酸チタン酸鉛 (PZT)を用いている"。原理は、PZTによって発生した縦方向の超音波振動を先端のチタニウム製のホーンに伝え、対象物を粉砕、乳化する。ホーンは中空構造となっているため、水のirrigationによる吸引が可能である。

ところで血管形成術は、まずバルーンによる血管拡張術として発達した。 経皮的にカテーテルを末梢血管に進める、percutanous transluminal angioplasty (PTA) や¹⁾¹²⁾、冠状動脈にまで進める、percutanous transluminal coronary angioplasty (PTCA)¹³⁾が施行されている。PTA、PTCAは、いずれも石灰化の強い病変では拡張しにくく、内膜の解離や debrisの遊離、さらにはこれらによる動脈の急性閉塞などの問題があり^{22]23]}、 一度は拡張できても再狭窄を起こしてくる可能性がある^{24]25]}。

Atherectomyは、directional atherectomy (DA)¹⁶⁾¹⁷、rotablator¹⁸⁾、 transluminal extraction catheter(TEC)¹⁹⁾などがあり、超音波吸引装置による血管形成もその一種であるといえる。 DA、rotablatorは、石灰化病変にも有効であるが、動脈硬化病変の種類による調節性は少なく、比較的高率の穿孔が問題である²⁸⁾²⁹⁾。 Rotablatorは、debrisによる末梢の塞栓も問題となる。TECは、中空構造を有し切除病変を吸引できる点がホーンと似ているが、切除力が弱く、やや硬化の強い病変には適さない。DA、rotablator、TECもそれぞれ再狭窄の問題を有している。

ステントは、種々のものが開発されているが²⁰⁾²¹⁾、血栓形成や、再狭窄などの問題がある^{26)27)。}PTCA、PTAと併用されることが多い。

最近では、レーザーによる血管形成術が注目を集めているが¹⁴¹¹⁵、直接照射型のものでも依然血管壁に対する損傷が強く、病変の性状に対する調節性が、むずかしく穿孔が問題となっている³⁰。また、バルーン拡張術と同様に再狭窄の問題も有している³¹。このように血管形成術は、多くの問題点を有しており、未だ理想的といえる血管形成術は確立されていない。

超音波の血管形成への応用は、1964年、Anschutezらのアテローム病変を有する兎に血管の外部から超音波を当てて変化を見る実験に最初の発想が認められ⁴³⁾、1976年、Trubesteinらにより血栓に対する血管形成が最初の報告例である³⁴⁾。彼らの用いたホーンは、径2mmの中空構造で吸引が可能で、水のirrigation用のカバーが周囲を覆い、我々の用いたホーンと同様の

構造であったが、発振周波数が26.5 KHzで先端の振幅が $25-30~\mu\text{m}$ と、振幅は我々の方法に比較して、非常に弱いものであった。犬を用いて大腿動静脈に血栓を作製し、超音波吸引を行っているが、血栓除去に要した時間は、2.5-3分とやや長い時間を必要としている。彼らの出力では、血管壁への損傷はほとんど認められていない。

その後、1988年にSiegelらが動脈硬化病変に対する超音波による血管形成を初めて報告している 35 - 38]。彼らの用いたチップは、2.6Fのワイヤーに7Fのカテーテルでカバーをして、そこから生食を流し過熱を防ぐことが可能である。ワイヤーは中空構造ではなく、吸引は不可能である。周波数は20KHzで、チップ先端の振幅は、25-70 μ mである。剖検または手術でえられた動脈硬化病変に用い、長さが0.5-5cmの閉塞病変では92%が20秒以内に再開通が得られている。また、79の動脈硬化病変への使用では、21.5%で熱による血管壁への障害がみられ、さらに7.6%で穿孔がみられたと報告している。これは、我々のホーンと比較して、先端の振幅が小さい割には血管への障害は強いと思われる。彼らは、血管形成の際に生じるde brisのサイズについて調べているが、5 μ m以下のものは1 μ mによるのは12個であり、末梢側への塞栓が問題となりうると思われた。急性実験のみで、長期の影響は調査されていなかった。

1990年には、Rosenscheinらが、Siegelらの装置と似通ったものを使用しており、血管形成を実験的に行った報告をしている $^{39|40|}$ 。彼らのチップは長さ25cmで、径1.6mmのアルミニウム製ワイヤーで中空構造はなく、吸引装置は附属していない。発振周波数は20KHzで、先端の振幅は125 μ m-175

 μ mであり、我々の試作したホーンと同様の振幅を有している。In vitroの実験として、剖検例の動脈硬化病変に使用し、アテローム病変では平均21秒で除去可能で、一部石灰化した病変では平均132秒で除去可能であった。これはアテローム病変に関しては、我々の結果とほぼ一致しているが、石灰化病変ではやや長い時間を必要としている。In vivoの実験として犬の大腿動脈に血栓閉塞部位を作製し、血栓除去を行っているが、水によるirrigationは行っていない。2分間使用して93%の狭窄が、16%の狭窄となっており、熱による血管壁への障害や、穿孔は起こっていない。彼らの実験は急性期のもので、長期的な血管に対する影響は調べていない。また、発生するde bris は90%が20 μ m以下であるが、100 μ m以上のものもあり、末梢に対する塞栓となり得るので問題である。

Siegelらは、1994年には冠状動脈用の超音波血管形成のカテーテルを試作し報告している $^{38)}$ 。チタニウム製のワイヤーに4.6Fのカバーがついていて、先端に1.7mmのボール状のチップがとりつけられて、全長は145cmである。19.5KHzの周波数で、先端の振幅は15-30 μ mで、水の注入用とガイドワイヤー用の腔がつくられている。PTCAと併用して、19例の臨床例で使用しており、超音波による血管形成後にPTCAを加える方法を採っており、超音波による形成で、 80 ± 12 %の狭窄が 60 ± 18 %になり、PTCA後は、 26 ± 11 %となっている。超音波の血管形成による穿孔などの合併症は起こっていない。超音波による血管形成単独では、先端の振幅が15-30 μ mと小さいこともあってやや不十分であるがPTCA時のinflationに必要な圧を下げるのに有効であったと報告している。剖検例での使用でdebrisは、90%以上が10 μ m以

下であり、臨床例でも塞栓症は起こしていない。出力がもう少し大きくできれば、単独使用でもかなり有効であると思われる。

我々の試作したホーンは、手術時に直視下で行う血管形成を目標としており、現在経皮的にカテーテルとして使用できるものではない。よってSiegelやRosenscheinの開発したカテーテルと比較するとflexibilityがなく、長さも短い。しかし、先端の振幅から比較した血管への効果は大きく、中空構造であるので吸引が可能である。水によるirrigationもより有効であると思われ、使用の際に発生する熱による損傷の所見は認められなかった。我々もカテーテルとして使用に耐えるものを将来的な目標としているが、十分な長さがあり、flexibilityもあり、出力が出せるものはいまだ開発できていない。今後の課題と考えている。

基礎的実験では、血管が細くなるほど小さい振幅で超音波吸引の血管に対する効果が強く現れた。動脈硬化病変に対する使用では、病変の種類による 至適出力の調節が必要であった。粥状病変だけでなく石灰化病変に対しても 病変部の除去が可能であり有効であることが示された。また、動脈硬化病変 と比較して、正常血管に対する影響は少なく、超音波による血管形成の有用 性が示された。

超音波吸引の正常血管に対する急性期および長期の影響に関する報告はほとんどない。急性期で外膜まで障害の及ぶ出力では、長期観察例に血栓による閉塞が見られる割合が17%にのぼり、この出力での使用に問題があると考えられた。細動脈への使用時の内視鏡所見と外膜への障害の及ぶ出力時の血栓形成例の所見から、超音波吸引による血管形成術後の抗凝固療法の必要性

が示唆された。内膜または中膜に障害が及んだと考えられる出力では、内膜や中膜の修復時に炎症細胞の出現はほとんど認めず、超音波吸引による血管形成時の特徴と考えられ、炎症反応による血管内腔の狭小化の可能性は少ないと考えられた。

基礎的実験をもとにして、左主冠状動脈の入口部狭窄の1例に超音波吸引による血管形成を試みたが他の方法として transaortic endarterectomy^{44]45]} やパッチ形成^{46]}や punch out法^{47]}などが、報告されている。どの方法にも再狭窄、血栓形成、穿孔などの合併症があり、問題を有している。超音波吸引による血管形成も、基礎的実験で示されたように血栓形成の問題があり、術後抗凝固療法を行った。

現在、我々の試作したホーンでは、冠状動脈の入口部狭窄や末梢動脈の狭窄や閉塞病変に使用可能であると思われる。さらに研究が進めば、今後心臓の動脈硬化病変に対しては、PTCAやアテレクトミーやレーザーなどと併用して血管形成の成功率を高め、合併症を減少させるのに有効であると考えている。

結語

- (1) 冠状動脈や末梢血管に対して、手術時、直視下で超音波吸引装置による血管形成を行うためのホーンを試作し、基礎的実験を行った。
- (2) 基礎的実験で、剖検例の動脈硬化病変に対する至適出力は30秒使用時、以下の通りであった。 粥状病変に対しては、先端振幅が90 μ m~110 μ m であり、線維化病変では、先端振幅が110 μ m~130 μ mであり、石灰化病変では、先端振幅は150 μ mであった。

粥状病変を有するWHHLウサギの腹部大動脈(径2.5mm)に対する使用での至適出力は、30秒使用時先端振幅が50 μ m-70 μ mであり、細い動脈に対する効果は大きく現れた。

- (3) 犬を使用した正常血管に対する影響の基礎的実験で、外膜まで障害の 及ぶ出力では、長期観察例に血栓による閉塞が見られる割合が17%にのぼり、 この出力での使用に問題があると考えられ、抗凝固療法などの対策が必要で あると思われた。
- (4) 基礎的実験をふまえて、1 例に臨床応用を行った。症例は、59歳の女性であり、左主冠状動脈入口部の90%狭窄に対し、CUSAを先端振幅を150 μmで90秒使用し血管形成を行った。術後、狭窄部は25%まで改善し、術後経過は良好であった。

以上により、超音波吸引装置による血管形成は、有効な方法と思われるが、 未だに研究があまり進んでいない領域である。今後、カテーテルとしての使 用や他の血管形成法との併用の検討も含めて、さらに研究すべきであると思 われた。

文献

- (1) Hodgson WJB, Poddar PK, Mencer EJ, Williams J, Drew M, McElhinney AJ: Evaluation of ultrasonically powered instrument in the laboratory and in the clinical setting. Am J Gastroenterol 72(2):133-140,1979.
- (2) 滝沢利明: レーザー手術装置と超音波吸引器、その適用と応用範囲. 新医療12:19-26,1983
- (3)小塚 裕,古瀬 彰,水野 明,浅野献一:心臓外科領域におけるCUSAの応用。 医器学55:262-268,1985.
- (4) 近田正英, 小塚 裕, 五十嵐寛, 古瀬 彰, 杉本和彦, 落合秀宣, 井上 清: WPW症群 心筋梗塞を伴う不安定狭心症に対する 同時手術例. 心臓 25:1199-1202, 1993.
- (5) 中西克彦, 高田憲一,上田 睦,長谷川正,数井輝久,小松作蔵: Myocardial Bridgingに対する,CUSAによるSupraarterial Myotomy, 胸部外科40:1029-1032,1987.
- (6) Brown AH, Davies PG: Ultrasonic decalcification of calcified cardiac valves and annuli. Br Med J, 143:1088-1089, 1972.
- (7) Eguaras MG, Saceda JL, Luque I, Concha M: Mitral and aortic valve decalcification by ultrasonic energy: Experimental report. J Thorac Cardiovasc Surg 95:1038-1040, 1988.
- (8) Nakano S, Mitsuno M, Taniguchi K, Matsuda H, Kawashima Y: Ultrasonic debridement during mitral valve reconstruction for calcified mitral stenosis. Ann Thorac Surg 50:923-926, 1990
- (9) Mitsui T, Onizuka M, Iijima H, Maeta H, Okamura K, Sakai A, Tsutsui T, Mitsui K, Hori M: Ultrasonic aspiration in coronary artery surgery. Ann Thorac Surg40:199-200, 1985.
- (10) 斉藤寛文, 岡部英男, 古瀬 彰, 長谷川章男: 内胸動脈露出に対するCUSAの応用ー 血管壁に与える病理組織学的検討一. 医器学57:572-577, 1987.
- (11) Dotter CT, Judkins MP: Transluminal treatment of arteriosclerotic obstruction:

 Description of a new technic and a preliminary report of its application.

 Circulation 30:654-670.1964.
- (12) Gruentig A, Hopff H: Percutaneous recanalization after chronic arterial occlusion with a new dilator-catheter (modification of the Dotter technique). Dtsch Med Wschr 99:2502-2505,1974.
- (13) Gruentig A: Transluminal dilation of coronary artery stenosis (letter).

 Lancet ,1: 263, 1978.

- (14) Ginsberg R, Wexler L, Mitchell RS: Percutaneous transluminal laser angioplasty for treatment of peripheral vascular disease: Clinical experience with sixteen patients. Radiology 156: 619-624,1984.
- (15) Litvac F, Grundfest W, Eigler N, Tsoi D, Goldenberg T, Laudenslager J, Forrester J: Precutaneous Excimer laser coronary angioplasty. Lancet,2: 102-103,1989.
- (16) Simpson JB, Selmon MR, Robertson GC, Cipriano PR, Hayden WG, Johnson DE, Fogarty TJ: Transluminal atherectomy for occlusive peripheral vascular disease. Am J. Cardiol 61:96G-101G.1988.
- (17) Hinohara T, Selmon MR, Robertson GC, Braden L, Simpson JS: Directional atherectomy. New approaches for treatment of obstructive coronary and peripheral vascular disease. Circulation, 81: N79-N91, 1990.
- (18) Ahn SS, Auth D, Marcus DR: Removal of focal atheromatous lesions by angioscopically guided high-speed rotary atherectomy: Preliminary experimental observations. J Vasc Surg, 7:292-300, 1988.
- (19) Phillips HR, Sketch MH, Meany TB, Galichia JP, Feldman RC, Walker CM, Sawchk SR, O'Connor CM, Wall TC, Tcheng JE, Stack RS: Coronary transluminal extraction-endarterectomy: A multicenter experience.

 Circulation, 84: II-82, 1991.
- (20) Sigwart U, Peul J, Mirkovitch V, Mirkovitch V, Joffre F, Kappenberger L: Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after coronary angioplasty. N Engl J Med,316:701-706,1987.
- (21) Schatz RA, Baim DS, Leon M, Ellis SG, Goldberg S, Hirshfeld JW, Cleman MW, Cabin HS, Walker C, Stagg J, Buchbinder M, Teirstein PS, Topol EJ, Savage M, Perez JA, Curry RC, Whit worth H, Sousa E, Tio F, Almagor Y, Ponder R, Penn IM, Leonard B, Levine SL, Fish RD, Palmaz JC: Clinical experience with the Palmaz-Schatz coronary stent. Initial results of a multicenter study. Circulation, 83: 148-161, 1991.
- (22) Gruentig A: Results from coronary angioplasty and implication for the future. Am Heart J,103: 779-783, 1982.
- (23) Zeitler E, Richter EI, Roth FJ, Schoop W: Results of percutaneous transluminar angioplasty. Radiology 146:57-60,1983.

- (24) Dorros G, Cowley MJ, Simpson J, Bentivoglio LG, Bourassa M, Detre K, Gosselin AJ, Gruntig A, Kelsey SF, Kent KM, Mock MB, Mullin SM, Passamani ER, Stertzer SH, Williams DO: Percutaneous transluminal coronary angioplasty; Report of complications from the National Heart Lung and Blood Institute PTCA registy. Circulation, 67:723,1983.
- (25) Bredlau CE, Roubin GS, Leimgruber P, Douglas JS, King SB, Gruentzig AR: In-hospital morbidity and mortality in patients undergoing elective coronary angioplasty. Circulation, 72:1044-1052, 1985.
- (26) Sigwart U, Urban P, Sadeghi H, Kappenberger L: Implantation of 100 coronary stents: Learning curve for the incidence of acute early complication. J Am Coll Cardiol 13:107 A, 1989.
- (27) Serruys PW, Strauss BH, Beatt KJ, Bertrand ME, Puel J, Rickard AF, Meier B, Goy J, Vogt P, Kappenberger L, Sigwart U: Angio-graphic follow-up after placement of a self expanding coronary artery stent. New Engl J Med 324:13-17,1991.
- (28) Selmon MR, Hinohara T, Vetter JW, Robertson GC, Bartzokis TC, McAuley BJ, Sheehan DJ, Barden LJ, Simpson JB: Experience of directional coronary atherectomy; 848 procedures over 4 years. Circulation,84: II-80,1991.
- (29) Kuntz RE, Safian RD, Carrozza JP, Fishman RF, Mansour M, Baim DS: The importance of acute luminar diameter in determining restenosis after coronary atherectomy or stenting. Circulation 86: 1827,1992.
- (30) Cumberland DC, Sanborn TA, Sanborn TA, Tayler DI, Moore DJ, Welsh CL, Greenfield AJ, Guben JK, Ryan TJ: Percutaneous laser thermal angioplasty: initial clinical results with a laser probe in total peripheral artery occulusions. Lancet 1: 1457-1459, 1986.
- (31) Bittl JA, Sanborn TA, Tcheng JE, Siegel RM, Ellis SG: Clinical success, complications and restenosis rates with excimer laser coronary angioplasty. The Percutaneous Excimer Laser Coronary Angioplasty Registry.
 Am J Cardiol,70:1533-1539,1992.
- (32) Jenkins RD, Spears JR: Laser balloon angioplasty. A new approach to abrupt coronary occlusion and chronic restenosis. Circulation,81(3 Suppl): IV101-108,1990

- (33) Ellis SG, Vandormael MG, Cowley MJ, DiSciascio G, Deligonul U, Topol EJ, Bulle TM: Coronary morphological and clinical determinants of procedural outcome with angioplasty for multivessel coronary disease. Circulation, 82:1193-1202,1990.
- (34) Trubestein G, Engel C, Etzel F, Sobbe A, Cremer H, Stumpff U: Thrombolysis by ultrasound. Clin Sci Mol Med, 51: 697s-698s, 1976
- (35) Siegel RJ, Fishbein MC, Forrester J, Moore K, Daykhovsky L, DonMichael TA: Ultrasonic plaque ablation: A new method for recanalization of partially or totally occuluded arteries. Circulation, 78:1443-1448, 1988.
- (36) Siegel RJ, Cumberland DC, Myler RK, Donmichael TA: Percutaneous ultrasonic angioplasty: initial clinical experience. Lancet 2:772-774, 1989.
- (37) Siegel RJ, DonMichael TA, Fishbein MC, Bookstein J, Adler L, Reinsvold T, Forrester JS: In vivo ultrasound arterial recanalization of atherosclerotic total occlusions. J Am Coll Cardiol 15:345-351, 1990.
- (38) Siegel RJ, Gunn J, Ahsan A, Fishbein MC, Bowes RJ, Oakley D, Wales C, Steffen W, Campbell S, Nita H, Mills T, Silverton P, Myler RK, Cumberland DC: Use of therapeutic ultrasound in precutaneous coronary angioplasty: Experimental in vitro studies and initial clinical experience. Circulation 89:1587-1592, 1994.
- (39) Rosenschein U, Bernstein JJ, Disegni E, Kaplinsky E, Bernheim J, Rozenzsajn LA: Experimental ultrasonic angioplasty: Distruption of atherosclerotic plaques and thrombi in vitro and arterial recanalization in vivo. J Am Coll Cardial 15:711-717, 1990
- (40) Rosenschein U, Rozenszajin LA, Kraus L, Marboe CC, Watkins JF, Rose EA, David D, Cannon PJ, Weinstein JS: Ultrasonic angioplasty in totally occluded peripheral arteries: initial clinicl, histological, and angiographic results. Circulation 83:1976-1986, 1991.
- (41) Kotsuka Y, Furuse A, Matsunaga H, Chikada M: Ultrasonic angioplasty for ostial stenosis of the left coronary artery. Cardiovasc Surg 2:192-194, 1993.
- (42) Yoshio Watanabe: Serial inbreeding of rabbits with hereditary hyperlipidemia (WHHL-rabbit). Atherosclerosis 36:261-268, 1980
- (43) Anschuetz R, Bernard HR: Ultrasonic irradiation and atherosclerosis. Surgery 57:549-553, 1965.

- (44) Dubost C, Blondeau P, Piwnica A, Weiss M, Lenfant, Passeleq J, Guery J:
 Syphilitic coronary obstruction: Correction under artifical heart-lung and
 profound hypothermia at 10℃. Surgery 48:540-547,1960.
- (45) Dion R, Verhelst R, Matta A, Rousseau M, Goenen M, Chalant C: Surgical angioplasty of the left main coronaryartery. J Thorac Cardiovasc Surg, 99:241-250, 1990.
- (46) Ghosh PK: Coronary ostial reconstruction: Technical issues. Ann Thorac Surg, 51: 673-675, 1991
- (47) 坂本 徹,中原秀樹,山田崇之,浅野献一:梅毒性左冠動脈入口部狭窄に対する 新しい手術法.日胸外会誌29:451-454,1981.

図と表の説明

(図1) 超音波吸引装置の構造図

発振方式は、ジルコン酸チタン酸鉛(PZT)を用いた電歪型振動子であり、 発生した超音波振動が先端のチタニウム製のホーンに伝わり、対象物を粉砕、 乳化して吸引する。粉砕、乳化の際に発生する熱を軽減するため、ホーンカ バー部位からの水によるirrigationが可能である。

(図2)ホーンA、ホーンBの振幅と出力の関係

振幅は測定用顕微鏡で計測し、ホーンAの方がホーンBより大きい振幅が えられた。ホーンA、Bともに出力と振幅は比例した。

(図3) 剖検例の動脈硬化病変の種類

剖検例の動脈硬化病変のEVG染色の病理組織像である。病変は、粥状病変(図3-1)、線維化病変(図3-2)、石灰化病変(図3-3)の3種類に分類した。

(図4) 血管への影響のスコアー

内膜が除去されていない場合を0、内膜まで除去されているが中膜は除去されていない場合を1、内弾性板を越えて中膜まで除去されているが外膜は除去されていない場合を2、外弾性板を越えて外膜まで除去された場合を3、外膜を穿孔した場合を4とした。

(図5) ホーンAとホーンBの実験使用時の写真

犬の頚動脈を露出し、両側をクランプして中央部を切開し、ホーンAを挿入し血管形成を行った。WHHL兎は腹部大動脈を露出しホーンBを挿入して血管形成を行った。

(図6) 臨床応用症例の冠状動脈造影

症例は59歳女性で、術前の冠状動脈造影で左主冠状動脈入口部に90%の 狭窄が認められたが(図6-1)、超音波吸引装置で血管形成術後の造影で狭 窄は25%に改善していた(図6-2)。

(図7)手術シェーマ

手術は人工心肺下に上行大動脈を切開し、左主冠状動脈入口部の石灰化病変に先端の振幅が150 μmで90秒間、血管形成を行った。バックアップとし

て左冠状動脈前下行枝に、大伏在静脈を用いて上行大動脈からバイパスを行った。

(図8) 剖検例の粥状病変に対するホーンAとホーンBの使用による血管への影響のスコアー

振幅90 µm~110 µmが至適出力であった。

(図9) 剖検例の線維化病変に対するホーンAとホーンBの使用による血管への影響のスコアー

振幅110 µm~130 µmが至適出力であった。

(図10) 剖検例の石灰化病変に対するホーンAとホーンBの使用による血管への影響のスコアー

振幅150 µmが至適出力であった。

(図11)血管形成の効果

剖検例の動脈硬化病変に血管形成を行った部位のEVG染色の病理組織像である。線で示した部位に血管形成が施行されている。粥状病変は振幅90 μ mで血管形成を施行してあり、線維化病変は振幅130 μ mで血管形成を施行してあり、石灰化病変は150 μ mで血管形成を施行してある。

(図12)WHHLウサギに対するホーンBの使用による血管への影響のスコアー

至適使用振幅は $50 \mu m \sim 70 \mu m$ であった。

(図13) WHHL 兎に対する血管形成の病理組織像 (EVG染色)

振幅 $70 \, \mu \, \text{m}$ の使用で中膜の剥離(図13-1)が認められ、振幅 $90 \, \mu \, \text{m}$ の使用で穿孔(図13-2)が認められた。

(図14)WHHL 兎に対する血管形成の血管内視鏡像

振幅 50μ mの使用で内膜の剥離が認められ、振幅 90μ mの使用で内膜の解離が認められた。

(図15) 剖検例の正常部と病変部の血管への影響のスコアー

振幅130 μ mでは、正常部と粥状病変の間で有意差が認められ、振幅170 μ mでは、正常部と粥状病変、正常部と線維化病変の間で有意差が認められた。

(図16) 犬の頚動脈と大腿動脈に対する超音波吸引装置による血管形成の 急性の影響のスコアー

振幅90 μ mではほとんど内膜までの影響で、振幅110 μ m、130 μ mでは10~20%で中膜まで影響がおよび、振幅150 μ mでは3分の1が中膜から外膜まで影響がおよんでいた。

(図17) 犬の血管に対する長期的影響

EVG染色の病理組織像である。振幅110 μ mで使用し、1週間後に摘出した例で内膜の肥厚が認められた(図17-1)。振幅150 μ mで使用し、1週間後に摘出した例で血栓による閉塞が認められた(図17-2)。

(表1) 犬の血管に対する長期の影響-血栓による閉塞の割合

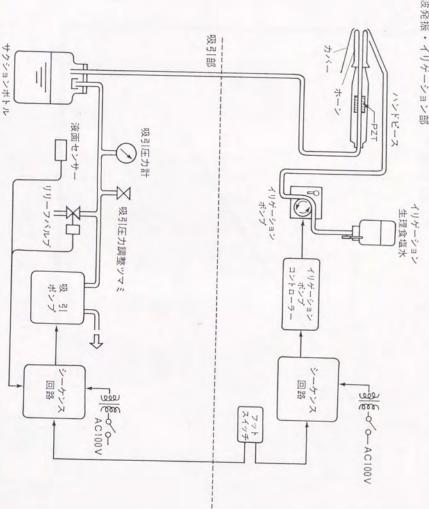
振幅130 μ m以下の出力では血栓による閉塞は認められなかった。振幅150 μ mでは、17%の割合で血栓による閉塞が認められた。

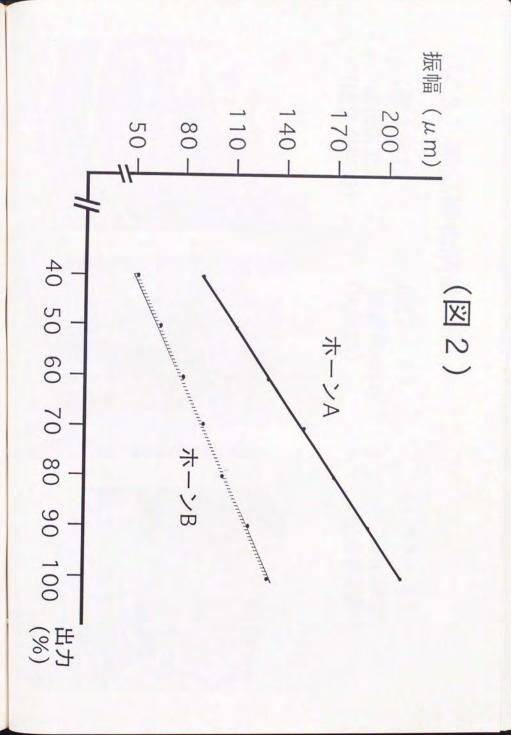
(表2) 犬の血管に対する長期の影響-内膜肥厚の割合

振幅110 μ mで12例中2例、振幅130 μ mで12例中4例、振幅150 μ mでは12例中5例で、全体で23%に内膜の肥厚が認められたが狭窄は認められなかった。

(図1) 超音波吸引装置の構造

超音波発振・イリゲーション部





(図3)動脈硬化病変

粥状病変 (総腸骨動脈) (図3-1)

(図3-2) 線維化病変 (大動脈)

石灰化病変 (総腸骨動脈) (図3-3)

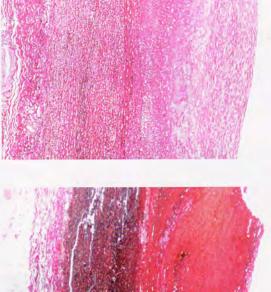
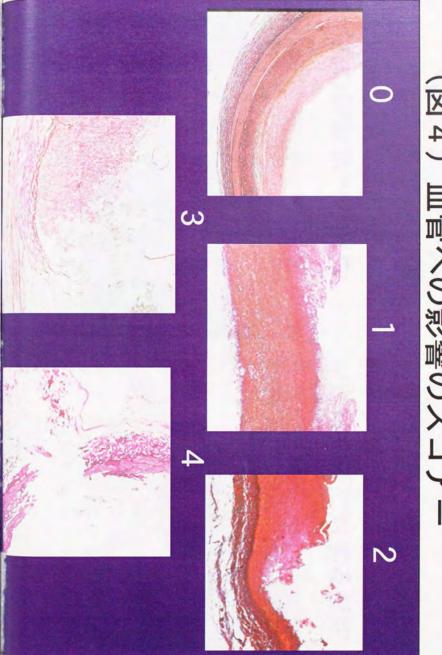




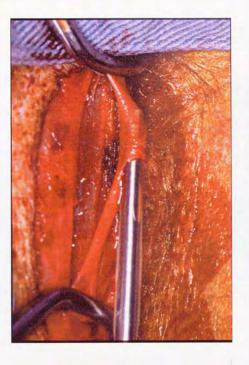
図4)血管への影響のスコアー



(図5) ホーンAとホーンB

ホーンA 犬の頚動脈への使用

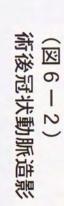
ホーンB WHHL兎に対する使用

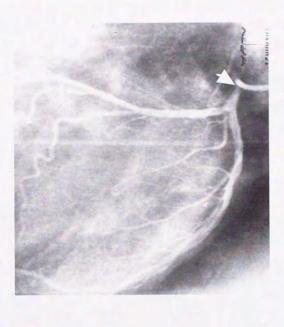


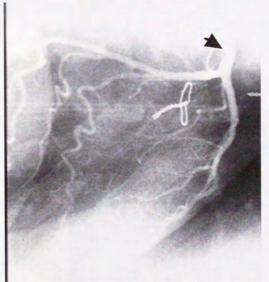


(図6) 臨床応用症例

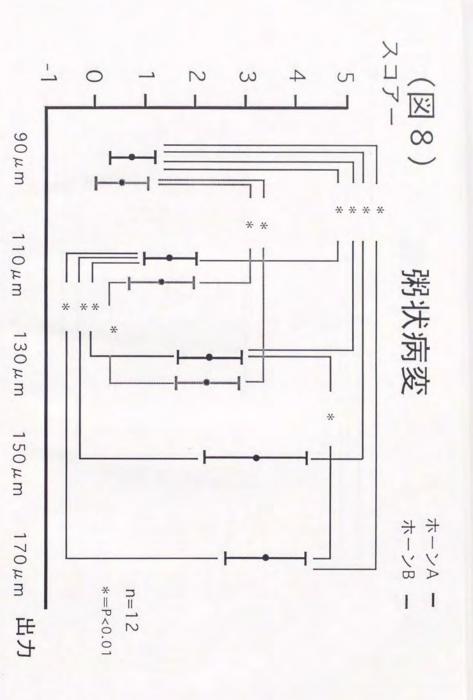
(図6-1) 術前冠状動脈造影

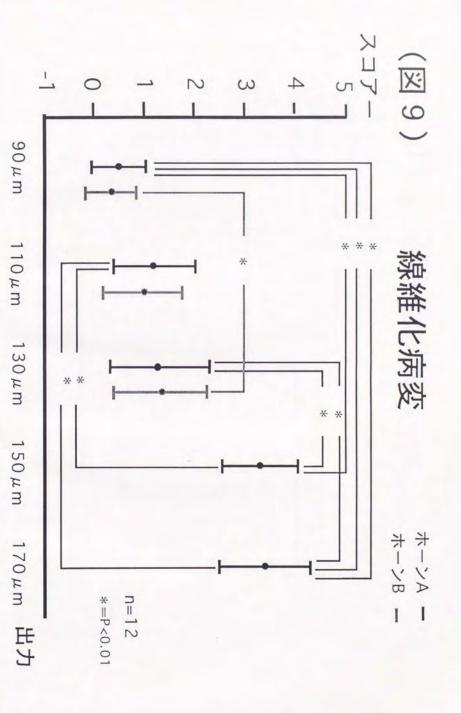


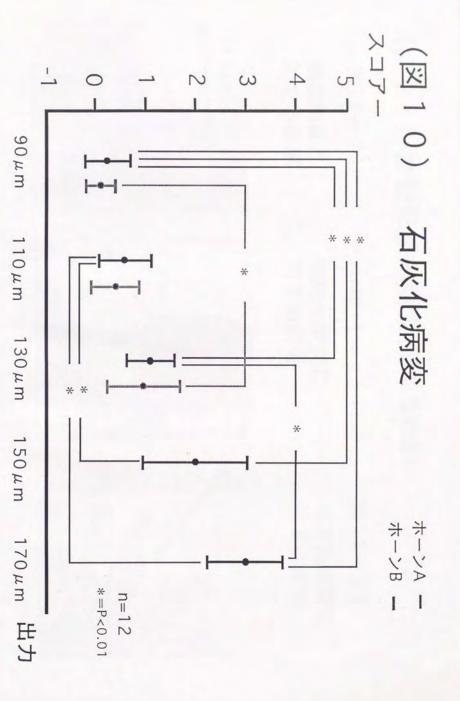




0 (図7) 手術シェーマ • • •







(図11) 血管形成の効果(総腸骨動脈)

(図11-1)

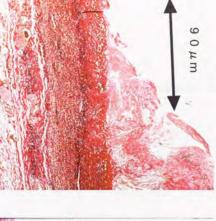
粥状病変に 対する使用

(図11-2)

線維化病変に 対する使用

(図11-3)

石灰化病変に 対する使用



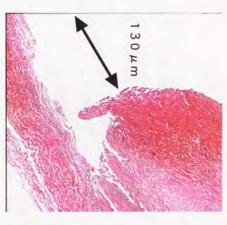
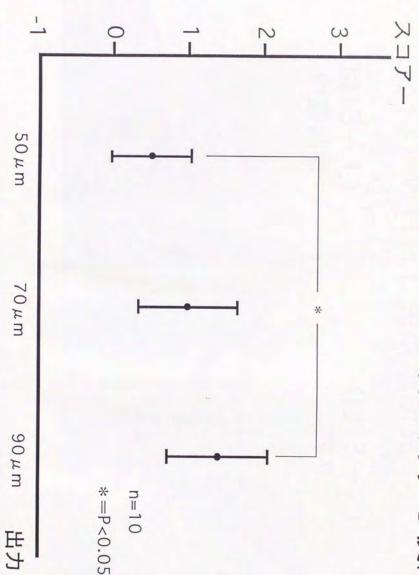




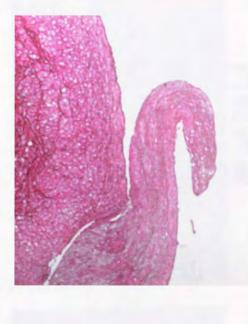
図12)WHHLウサギの血管に対する使用

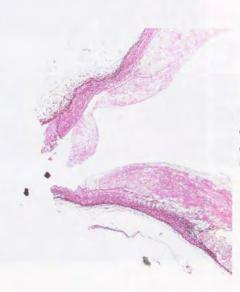


(図13) WHHL 兎病理所見

(図13-1)中膜剥離

(図13-2) 穿孔





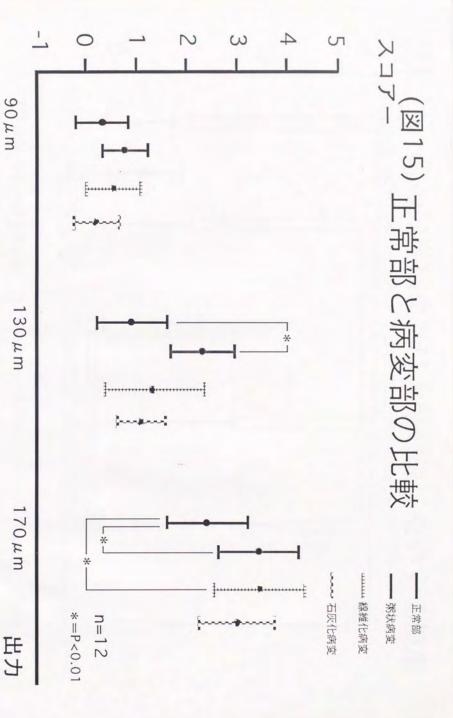
(図14) 血管内視鏡所見

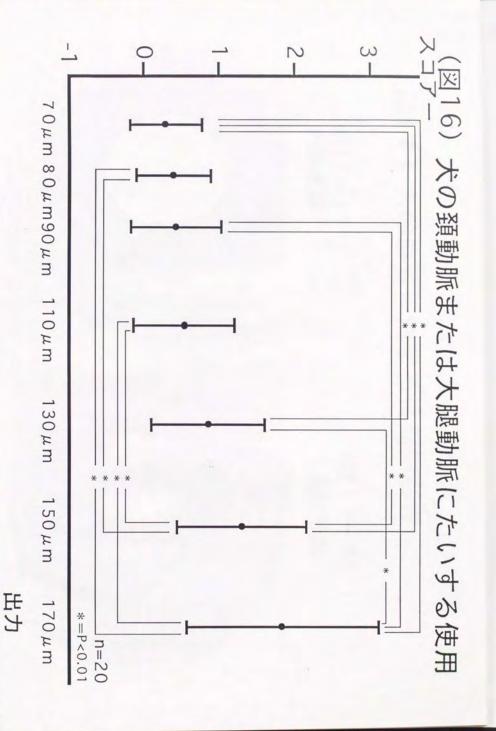
(図14-1) 内膜剥離

(図14-2) 内膜解離





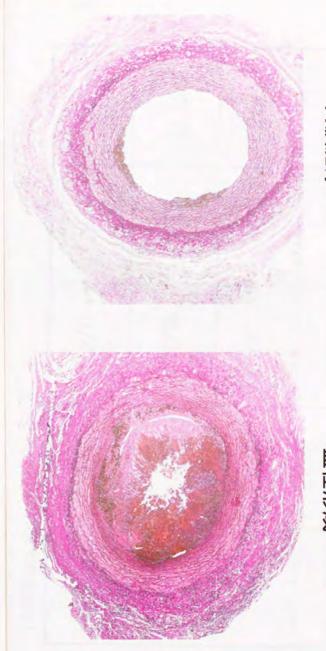




(図17) 犬の血管に対する長期的影響

(図17-1) 内膜肥厚

(図17-2) 血栓形成



表了 長期の影響 血栓による閉塞の割合

1年	1 为月	1 週間	摘出までの期間	
0/4	0/4	0/4	90 μ m	
0/4	0/4	0/4	110 µ m	先端の振幅
0/4	0/4	0/4	130 µ m	神
1/4	0/4	1/4	150 µ m	

全て有意差なし

表2長期の影響 内膜肥厚の割合

1年	1 カ月	1 通問	摘出までの期間	
0/4	0/4	0/4	90 µ m	
0/4	0/4	2/4	110 µ m	先端の振幅
1/4	1/4	2/4	130 µ m	副
1/4	2/4	2/4	150 µ m	

全て有意差なし

