シンポジウム (III)

動脈硬化の診断, 治療の進歩と問題点

血管内視鏡, レーザーによる動脈硬化の診断と治療*

水野 杏一** 荒井 恒憲*** 荒川 宏**

里村 公生** 中村 治雄**

I. はじめに

動脈硬化の診断は従来, 血管造影, CT, 脈波, 眼底検査等により行われてきたが, CTを除き動脈硬化の性状を知ることは困難であり, また, その性状の臨床的意義について詳細な検討がなされていない. 血管内視鏡は血管造影と異なり色の区別が可能で, より詳細な情報を提供しうる¹⁻⁸⁾. 一方, 動脈硬化を直接蒸散し取除くレーザー治療が最近行われつつあるが, 血管穿孔の合併症は少なくない^{9,10)}. 血管穿孔の原因はレーザー照射部位のガイダンスの欠如やレーザーによる組織蒸散の非選択性によるものと思われる. そこで, 動脈硬化の新しい診断法である血管内視鏡の有用性と問題点および蛍光等による動脈硬化の同定とそれを利用したレーザー照射を検討した.

II. 血管内視鏡

冠動脈は (1) 血管径が細いため細径の内視鏡のファイバーを必要とする, (2) 彎曲があるため内視鏡と血管が同軸になりにくい, (3) 多くの分枝があるため観察目標部まで内視鏡を確実に, かつ安全に挿入しにくい, 等の理由で血管内視鏡の最も困難な血管であった. われわれはこれらの諸問題を解決すべく, 先端に一方曲げ機構とバルーンを付け, かつガイドワイヤーが内視鏡に挿入で

きる経皮的血管内視鏡を開発し (Fig. 1), その臨床応用を行い内視鏡学的な冠動脈硬化症の病因を究明した²⁾. このカテーテルは全長 2,700 mm, 挿入部長 1,200 mm, 視野角 55°, 外径 1.5 mm (先端 10 cm は 1.1 mm) であり, 先端にバルーンを付けるとともに一方曲げ機構を付けた. カテーテル内には 4 個のルーメンを付けた (flush 用ルーメン, light guide および image guide fiber 用ルーメン, 一方曲げ用ルーメン, balloon inflation 用ルーメン). Flush 用ルーメンには 0.014 inch PTCA 用ガイドワイヤーが挿入できる (三菱電線, フクダ電子).

対象は冠動脈造影時に経皮的冠動脈内視鏡検査を行った急性心筋梗塞 (梗塞発症後 8 時間以内) 17 例, Recent myocardial infarction (発症 1~30 日) 19 例, 陳旧性心筋梗塞 (発症 31 日以後) 27 例, 不安定狭心症 14 例, 安静型狭心症 23 例, 計 100 例である.

解析できる内腔が観察された症例で黄色のアテロームが認められたのは, 急性心筋梗塞 14 例中 7 例 (50%), Recent myocardial infarction 16 例中 11 例 (68.8%), 不安定狭心症 10 例中 5 例 (50.0%) で, 陳旧性心筋梗塞 22 例中 4 例 (16.7%), 安定型狭心症 20 例中 3 例 (15.0%) に比べ有意に頻度が高かった. 家族性高脂血症 4 例でも Recent myocardial infarction の 2 例は黄色のアテロームを認めたが, 狭心症例の例では白色のアテロームであった. Fig. 3, 5, 7 に, 黄色のアテロームの例を呈示する. Fig. 3 は家族性高コレステロール, ヘテロ型の 33 歳男性の症例である. 2 年前に急性心筋梗塞を生

* 1990 年 1 月, 日本動脈硬化学会平成元年度冬季大会において発表

** 防衛医科大学校第一内科

*** 同 医用電子

Table 1 Frequency of yellow atheroma, thrombus and irregular plaque

	AMI (n=14)	BMI (n=16)	OMI (n=24)	UA (n=10)	SA (n=20)
Yellow atheroma	7 (50)	11 (68.8)	4 (16.7)	5 (50)	3 (15)
Irregular plaque	7 (50)	6 (37.5)	2 (83)	4 (40)	1 (5)
Thrombus	13 (92.9)	4 (25)	0 (0)	9 (90)	0 (0)

Numbers in parentheses are percentages

じ、他院で PTCA を受けている。右冠動脈に 50~75% の狭窄があった (Fig. 2)。この部分を観察すると、homogeneous な黄色のアテロームが認められた (Fig. 3)。Fig. 5 は、心筋梗塞後 3 日目に冠動脈造影と内視鏡検査を施行した例である。左前下行枝近位部に 75% の狭窄があった (Fig. 4)。内視鏡では黄色のアテロームの上に赤い血栓様のものも認められた。内膜には fatty streak と思われるところもあり、アテロームは潰瘍化を思わせた (Fig. 5)。Fig. 7 は、急性心筋梗塞発症後 3 時間以内に緊急冠動脈造影を施行した例である。内視鏡で観察すると混合血栓が認められ、この内視鏡より 96 万単位のウロキナーゼを注入し血栓を溶解させると、狭窄は 75% まで改善 (Fig. 6)、内視鏡ではアテロームの破壊が認められ、Fig. 7 はアテロームの破壊内を見ている。また、急性心筋梗塞、Recent myocardial infarction、不安定狭心症では潰瘍化した壁不整なアテロームが陳旧性心筋梗塞、安定型狭心症に比べ有意に多く観察された (Table 1)。冠動脈造影では上記の診断は困難であった。安定型狭心症、陳旧性心筋梗塞例では大部分が白色で辺縁がスムーズなアテロームが観察された (Fig. 8)。

III. 吸光特性による動脈硬化の診断と それを用いたレーザー照射

方法 1 (赤外領域)

剖検時にヒト腹部大動脈を採取し、正常部位と fibrous, fatty な動脈硬化部を内膜より外膜へ 40 μm 毎に 7 μm の切片を freezing microtome で作成し、これをフーリエ変換した赤外吸光計 (JASCO Model ET/IR-3) を用い赤外吸光を測定した。Fig. 9 に内膜より約 200 μm のところの吸光を動脈硬化および正常の部で吸光測定したものを示す。波長が 5.75 μm のところで動脈硬化の

部位に高い波型が得られ、正常部位では 6.05 μm のところに peak が得られた。そこで、Normalized absorbance peak index (I) を

$$I = (A(6.05 \mu\text{m}) - A(5.75 \mu\text{m})) / A(6.05 \mu\text{m})$$

[A (6.05 μm), A (5.75 μm) は、それぞれ波長 6.05 μm , 5.75 μm での吸光] とすると、正常内膜、動脈硬化および中膜の部位が鑑別できた。なお、病理標本でもこの差異が確認できた。

方法 2 (紫外領域)

9 例の剖検例 (死後 8 時間以内) の大動脈の動脈硬化部位と正常部位に波長 308 nm の XeCl エキシマレーザーをパルス幅 130 nsec、繰返し周波数 10 Hz、出力 10 mJ/mm²/pulse の条件で照射し、その時の蛍光を optical multichannel analyzer で測定した。動脈硬化部位では 390 nm のところに最大の蛍光を認め、正常部では 430 nm のところに最大蛍光を認めた。390 nm における蛍光強度を 430 nm における蛍光強度で除したものを Atheroma Index とすると、正常部では 1 に近い値をとり、動脈硬化のところではこれが 1 以上の値であり、オーバーラップはあるが、ある程度動脈硬化部位と正常部位を鑑別できた。

IV. 考 察

1) 血管内視鏡

血管造影は動脈硬化の臨床診断および治療に広く使用されている。しかし、造影剤による陰影を見ているので動脈硬化の性状を知ることとは不可能である。これに対し、血管内視鏡は色調を鑑別できるので、動脈硬化の yellow atheroma と pale atheroma や動脈硬化と血栓を鑑別できる。また、血管内腔をより詳細に観察できるので血管造影より多くの情報を得ることができる^{11,12)}。急性心筋梗塞の発生原因として、動脈硬化の破綻とそこに生じた冠動脈血栓であることが病理で確かめら

Fig. 1 経皮的血管内視鏡カテーテルの先端，一方向曲げ機構と先端にバルーンをつけた．生理食塩水フラッシュルーメンには 0.014 inch ガイドワイヤーが通過できる．

Fig. 3 Fig. 2 と同一症例の血管内視鏡所見，homogeneous な黄色のアテロームが観察された．

Fig. 4 心筋梗塞 3 日後の左冠動脈造影 (47 歳男性)．左前下行枝近位部に 90% の狭窄が認められた，また回旋枝の末梢にも 90% の狭窄がある．

Fig. 2 家族性高脂血症 (32 歳 男性) の右冠動脈造影．数か所に 50%～75% の狭窄が認められる．

Fig. 5 Fig. 4 と同一症例，左前下行枝狭窄部の血管内視鏡所見．黄色のアテロームが観察され，左上の白い内膜の上に fatty streak 様の所見も観察された．右下の黒いところが内腔である．

Fig. 6 前壁急性心筋梗塞。左前下行枝は血栓溶解療法にて75%に改善した。

Fig. 7 Fig. 6 と同一症例の内視鏡所見。アテロームの破壊があり、破壊されたアテローム内を観察している。プヨプヨとして黄色の内容物が認められる。左下が内腔。

Fig. 8 安定型狭心症の血管内腔所見。辺縁はスムーズで白色を呈している。

Fig. 9 ヒト大動脈の赤外吸光測定 (内腔より 200 μm の深さ)
実線は正常大動脈, 点線は動脈硬化, 動脈硬化では矢印の波長 5.75 μm のところでピークをもつ。

れている¹³⁻¹⁵⁾。しかし，臨床で血栓を証明することはなかなか困難であり，間接的に血管造影で診断できるのみであるが，血管内視鏡は直接肉眼で血栓を観察できる。どの様な動脈硬化が破壊しやすく血栓を生じやすいかについての報告は未だ少ない。われわれの冠動脈血管内視鏡の研究の結果，急性心筋梗塞，不安定狭心症で潰瘍化や破壊された yellow atheroma が多く，また血栓が高頻度に認められたことにより，これらの疾患は脂質に富む動脈硬化が spasm 等の血管内圧の上昇により atheroma が破壊され血小板が粘着凝集し，そこに血栓を生じるものと思われた。恐らく，atheroma の上の fibrous cap が薄く裂け易いことも関与していると思われた。冠動脈血管内視鏡の問題点として，彎曲が強い冠動脈はわれわれの内視鏡でも target とした部分まで内視鏡が進まないこと，内視鏡が血管と同軸にならないことなどより内腔観察ができない症例もある。また，内視鏡観察できるのは冠動脈の一部のみである。

2) レーザー

冠動脈硬化症の治療としてわが国でも経皮的冠動脈形成術 (PTCA) が広く行われている。しかし，PTCA は完全閉塞例の成功率が低いこと，30% の割合で再狭窄を生じる等の問題点がある。そこで，レーザーで動脈硬化を直接蒸散除去することにより，これらの問題が解決できるのではないかとの考えがおり，アルゴンや Nd: YAG レーザーを使用し末梢動脈や一部冠動脈にも臨床で使用されつつある。しかし，レーザーを照射することにより発生する血管穿孔^{11,12)}は重篤な合併症をおこすので大きな問題となっている。血管穿孔の予防のため，動脈硬化を認識しながらレーザーを照射する方法は穿孔予防の有効な手段と思われる¹⁶⁻¹⁸⁾。動脈硬化部と正常部を赤外吸光計で測定すると 5.74 μm の波長のところで鑑別が可能であった。Free cholesterol は 3.4 μm ，6.8 μm ，7.3 μm のところに吸収域があり，コレステロールエステルは同波長部と 5.75 μm のところに peak をもち，これはエステル (double) bond ($\text{C}=\text{O}$) に起因すると思われる。

われわれの施設では一酸化炭素 (CO) レーザー (波長 5.5 μm) はじめ種々のレーザーの開発を行

なっているが^{19,20)} CO レーザーの波長を 5.75 μm へ tuning することにより選択的に動脈硬化を蒸散でき，また中膜との鑑別が可能なので，血管穿孔に役立つものと思われた。

紫外領域の excimer レーザーで励起した蛍光測定でもある程度，動脈硬化部位と正常部位の鑑別が可能なので，このレーザーでの fluorescence spectrum を取りながらのレーザー照射による血管穿孔予防も可能と思われた。

文 献

- 1) Sherman, C. T., Litvack, F., Grundfest, W., et al.: Coronary angiography in patients with unstable angina pectoris. *New Engl. J. Med.*, **315**: 913-919 (1986).
- 2) Forrester, J. S., Litvack, F., Grundfest, W., et al.: A perspective of coronary disease seen through the arteries of living man. *Circulation*, **75**: 505-513 (1987).
- 3) Uchida, Y., Tomaru, Y., Nakamura, F., et al.: Percutaneous coronary angiography in patients with ischemic heart disease. *Am. Heart J.*, **114**: 1216-1222 (1987).
- 4) Mizuno, K., Miyamoto, A., Satomura, K., et al.: Validity of a new, novel coronary angioscope during cardiac catheterization. *Circulation*, **78**: II-83 (1988).
- 5) Inoue, K., Kuwaki, K., Ueda, K., et al.: Angioscopic macropathology of coronary atherosclerosis in unstable angina and acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.*, **11**: 65A (1988).
- 6) Mizuno, K., Arai, T., Satomura, K., et al.: New percutaneous transluminal coronary angioscope. *J. Am. Coll. Cardiol.*, **13**: 363-368 (1989).
- 7) Mizuno, K., Miyamoto, A., Shibuya, T., et al.: Changes of angioscopic macromorphology following coronary angioplasty (PTCA). *Circulation*, **78**: II-289 (1988).
- 8) Mizuno, K., Miyamoto, A., Satomura, K., et al.: Angioscopic endothelial macropathology in patients with acute coronary syndromes. *J. Am. Coll. Cardiol.*, **13**: 14A (1989).
- 9) Ginsburg, R., Wexler, L., Mitchell, R. S., et al.: Percutaneous transluminal laser angioplasty for treatment of peripheral vascular disease, Clinical experience with 16 patients. *Radiology*, **156**: 619-624 (1985).
- 10) Cumberland, D. C., Tayler, D. I. and Procter, A. E.: Laser-assisted percutaneous angioplasty: Initial clinical experience in peripheral arteries. *Clin. Radiol.*, **37**: 423-428 (1986).
- 11) Yanagida, S., Mizuno, K., Miyamoto, A., et al.: Comparison of findings between coronary angio-

- graphy and angioscopy. *Circulation*, **80**: II-376 (1989).
- 12) Mizuno, K., Miyamoto, A., Sakurada, M., et al.: Evaluation of coronary thrombi after PTCA by angioscopy. *Circulation*, **80**: II-522 (1989).
 - 13) Horie, T., Sekiguchi, M. and Hirosawa, K.: Coronary thrombosis in pathogenesis of acute myocardial infarction, Histopathological study of coronary arteries in 108 necropsied cases using serial section. *Brit. Heart J.*, **40**: 153 (1978).
 - 14) Davies, M. and Thomas, A.: Plaque fissuring the cause of acute myocardial infarction, sudden ischemic death, and crescendo angina. *Brit. Heart J.*, **53**: 363-373 (1985).
 - 15) Fuster, V., Steele, P. M. and Chesebro, J. H.: Role of platelets and thrombosis in coronary atherosclerotic disease and sudden death. *J. Am. Coll. Cardiol.*, **5**: 175B-184B (1985).
 - 16) Leon, M. B., Bartorelli, A. L., Almagor, Y., et al.: Fluorescence-guided laser angioplasty: update clinical results and future directions. *J. Am. Coll. Cardiol.*, **15**: 26A (1990).
 - 17) Geschwind, E., Dubois-Rande, J. L., Shafton, E., et al.: Percutaneous pulsed laser-assisted balloon angioplasty by spectroscopy. *Am. Heart J.*, **117**: 1147-1152 (1989).
 - 18) Arakawa, K., Papazoglou, T., Papaioannou, T., et al.: Laser-induced fluorescence guided laser angioplasty using exogenous probe (tetracycline). *J. Am. Coll. Cardiol.*, **15**: 56A (1990).
 - 19) Arai, T., Nakagawa, M., Kikuchi, M., Mizuno, K., et al.: CO laser angioplasty using contact irradiation. *SPIE*, **1067**: 141-144 (1989).
 - 20) 水野 杏一, 荒井恒憲, 栗田 明: 一酸化炭素レーザーの開発, *Rokko cardiac seminar*, **5**: 1 (1987).

The Diagnosis and Treatment of Atherosclerosis by Angioscopy and Laser

Kyoichi MIZUNO, Tsunenori ARAI, Ko ARAKAWA,
Kimio SATOMURA, Haruo NAKAMURA

The First Department of Internal Medicine, Department of Medical Engineering, National Defense Medical College