総説**REVIEW ARTICLE****冠動脈病変に対するレーザー血管形成術の現況**

南都 伸介

大阪大学大学院 医学系研究科 先進心血管治療学

(平成 21 年 12 月 24 日受理, 平成 22 年 2 月 25 日掲載決定)

The current status of laser coronary angioplasty

Shinsuke Nanto

*Department of Advanced Cardiovascular Therapeutics, Osaka University Graduate School of Medicine**(Received December 24, 2009, Accepted February 25, 2010)***要旨**

冠動脈疾患の治療法であるバルーンによる冠動脈インターベンション (PCI) は、高度石灰化病変、血栓病変、完全慢性閉塞病変などの複雑病変に対する初期成功率が低いことと慢性期の再発率が高いことが問題であった。その問題を克服するために様々なデバイスが開発されたが、エキシマレーザーは動脈硬化巣の削除効果を有する debulking device のひとつである。

多くの新しいデバイスが開発された現状でも、PCI が困難な病変として、第一に急性心筋梗塞、不安定狭心症や変性静脈グラフトのように病変部に豊富な血栓や、やわらかな粥腫や動脈硬化巣を有する病変がある。これらは、バルーンやステントによる血管形成術時に病変部に存在する血栓や粥腫を末梢に飛散させ末梢塞栓を惹起させる可能性が大きい。また、飛散する成分の量が多いため末梢塞栓による心筋障害が問題となる。第二に再狭窄病変があげられる。薬剤溶出性ステントの登場により血管形成術後の再狭窄は激減したものの、再狭窄を呈する症例は依然として存在し、再狭窄後の確立した治療法は存在しない。そのほか、バルーンでは開大できないような硬い石灰化病変、処理の難しい慢性病変、デバイスの通過が困難な完全閉塞病変などがあげられる。

われわれは、急性心筋梗塞ならびにステント再狭窄に焦点をあてて検討を行った。急性心筋梗塞に対しては、阪神間の 3 施設の共同研究として LAMI trail を行った。その結果では、CARMEL と同様に、procedure success は 97.8%, final TIMI3 獲得率は 96.9% とよい成績であった。%MLD は post laser で 56.5% と CARMEL と同様であるものの、final では 5.0% と素晴らしい成績を得た。また、再狭窄に最も効果のある薬剤溶出性ステントとレーザーの効果ステント再狭窄 28 例において比較した。レーザー治療 7 例、DES 治療 21 例において、治療成績ならびに治療費比較したところ、レーザーは、MACE (死亡、心筋梗塞、再治療率) は DES とほぼ同等であり、治療に要した費用は有意に低値であり、今後はステント再狭窄例に対する新しい治療法として期待される。

キーワード: レーザー冠動脈形成術, 薬剤溶出性ステント, 急性心筋梗塞, 再狭窄, ローターブレーター

Abstract

It has been the great problems that the coronary intervention (PCI) using the balloon had a low initial success rate and a high recurrence rate. An excimer laser, one of the Debulking devices, is considered to solve those problems of balloon angioplasty because of excellent vaporizing effect.

Although we have new sophisticated devices now, there are still some difficult lesions treated by coronary intervention,

thrombus abundant lesions, re-stenotic lesions, severely calcified lesions and totally occluded lesions. There are a large possibility of dispersing debris of the thrombus and atheroma, existing in a culprit lesion of acute myocardial infarction or in a degenerative vein graft, into the distal coronary bed during procedures of angioplasty. Moreover, although we have a drug eluting stent proven to have a remarkable low rate of restenosis after implantation, the established treatment for in-stent re-stenosis does not exist.

We tested the clinical feasibility of the laser by focusing on acute myocardial infarction and in-stent re-stenosis. In terms of acute myocardial infarction, we performed LAMI trial as joint research of three institutions in the Hanshin area. In the result, procedure success was 96.9% and a final TIMI3 acquisition rate 97.8%. Those results were as good as CARMEL trial. We had the excellent final %MLD (5.0%), although some adjunctive therapy such as stenting was needed because of residual stenosis of 56.5% immediate after laser. Moreover, in 28 patients with in-stent re-stenosis, we compared the laser with the drug elution stent, a most effective device for preventing re-stenosis, in clinical usefulness and cost of treatment. In seven patients treated laser and 21 patients implanted DES, there was no significant difference of MACE (death, myocardial infarction, target lesion revascularization rate) between two groups. Because the cost of laser treatment was a lower, laser is expected as a new treatment of in-stent re-stenosis.

Key word : Laser coronary angioplasty, Drug eluting stent, acute myocardial infarction, Re-stenosis, Rotablator

1. 冠動脈インターベンションとは

インターベンション (intervention) の語彙は, “介入, 干渉すること” であるので, 病気の自然経過に対し医療行為を施せばインターベンションになるのだが, 一般的には, 虚血性心疾患に対して行う冠動脈のカテーテル治療を行うことをインターベンションと称する. 血管のカテーテル治療は冠動脈のみならず閉塞性動脈硬化症などの末梢血管に対してもおこなわれるので, 冠動脈のそれは冠動脈インターベンション (percutaneous coronary intervention: PCI) と呼ばれ, 末梢インターベンション (percutaneous peripheral intervention: PPI) と区別される.

労作性狭心症においては, 粥状硬化により冠動脈内腔が狭小化し冠予備が減少することにより, 運動などの心筋酸素需要が増大時に酸素供給が追いつかず虚血が発現する. 本治療法の原理は, 狭窄を解除し冠予備を正常化することにある. 本治療法の開発当時には, 経皮的冠動脈形成術 (percutaneous transluminal coronary angioplasty: PTCA) とよばれ, 先端に細長い風船のついたカテーテル (バルーンカテーテル) にて狭窄を開大していた. その後, スtent など種々な狭窄拡張用のデバイスが考案されたため, バルーンカテーテルによる治療を POBA (plain old balloon angioplasty) とよび, 冠動脈のカテーテル治療の総称を今日では PCI と称する.

2. PTCA の考案者 Andreas Gruentzig

1964 年 Dotter と Judkins は, 動脈硬化による血管の狭窄病変をカテーテルを用いて拡張する治療法を考案し, 下肢閉塞性動脈硬化症において, ガイドワイヤーを有するバルーンカテーテルシステムを用いて狭窄病変を拡張することに成功している.

カテーテルを用いた血管拡張術は, カテーテル挿入部の合併症の頻度が高いことや, 拡張部位での血管内膜の損傷があるため, 米国では余り行われなかった. 一方, ヨーロッパでは Porstmann, Zeitler によってカテーテルの

改良が行われ, カテーテル法による硬化性血管病変の治療方が発展した. 1974 年に, Gruentzig と Hopff が考案した二腔式のバルーンカテーテルが出現して, 末梢動脈の拡張術が安全にかつ高い成功で施行できるようになった.

1976 年に Gruentzig は, 冠動脈に本法を応用するため極めて細いカテーテルを考案し, 動物及び剖検心の狭窄冠動脈の拡大に成功した. 1977 年 Gruentzig と Myler は, 冠動脈バイパス術中に, 続いて 9 月には, 経皮的にバルーンカテーテルによる冠動脈狭窄の拡張に成功した. その後, Stentzler らによって本法の効果が確認され劇的に本法が普及するに到った.

3. PCI の発展

PCI が考案されるでは, 血行再建術は AC バイパス術のみであった. 本治療法は, 開胸下に人工心肺を用いるため, 侵襲度の高い治療法であった. 低侵襲で血行再建の可能な PCI は, 爆発的に普及したのであるが, 1980 年当初の本治療法の適応症例は, 一枝病変の安定型狭心症であり, 病変形態も近位部, 求心性, 非びまん性, 非石灰化のいわゆる単純病変を有する症例に限られた. 現在では, 虚血性心疾患であればほとんどが本治療法の適応となる. 急性心筋梗塞の治療法として血栓溶解療法と PCI の優位性は長い間論争されていたが, PAMI 試験で PCI に軍配があがった. 主幹部病変は, 長年 PCI の絶対禁忌と考えられていたが, 近年開発された薬剤溶出型ステントの登場により, この考えは否定されつつある. 慢性完全閉塞病変への初期成績の向上ともなう適応拡大は, 日本のカテーテル術者によるさまざまなテクニックの開発に負うところが大きい. これも, 薬剤溶出型ステントの登場により長期成績が向上し, 慢性完全閉塞病変には CABG が適応であるとしてきた米国においても, PCI が選択されるようになっていく.

PCI の適応拡大は, カテーテルシステムの進歩にも負うところが大きく, Gruentzig が発明した当初は, ガイ

ドワイヤーはバルーンカテーテルに固定されていたが、1981 年 Simpson と Robert は、バルーンカテーテル中心に柔軟でかつ可動性のガイドワイヤーを有したシステムを開発した。此のシステムにより冠動脈枝の選択が容易となった。また、カテーテル及びガイドカテーテルの外径も細くなり (low profile)、高度狭窄、遠位部病変、屈曲の強い冠動脈にある狭窄等の治療成績が向上した。

POBA 後の急性冠閉塞は、本治療法の重大な急性期合併症であり、その多くは冠動脈解離に起因するものである。急性冠閉塞が発生すると緊急バイパス術での対応が必要であったが、ステントの登場により短時間で容易に対処可能となった。また、ステントは、POBA のもう一つのアキレス腱である慢性期の再狭窄の軽減効果も有するため、PCI の 8 割前後はステントが使用される。

しかしながら、ステントを利用しても術後 6 ヶ月の再狭窄率は 2 割弱存在し、これは血管平滑筋の過剰増殖による新生内膜が冠動脈内腔を狭小化することによる。近年、血管平滑筋増殖を抑制する薬剤溶出型ステントが開発され、2002 年に米国で行われた薬剤溶出型ステントと金属性ステントの前向き無作為比較試験では、薬剤溶出型ステント内の再狭窄率は 3.2% と驚異的な数値を示した¹⁾。

4. PCI の今後

PCI の最大の問題点であった術後に高頻度で見られる再発が、薬剤溶出型ステントの登場によりほぼ解決された。しかしながら、内膜増殖の抑制のためと思われる晩期のステント血栓症の症例がまれではあるが報告されるようになり、術後の抗血小板薬の使用法についての注意が喚起されている。とくに、癌などの手術時には抗血小板薬を中止せざるを得ないわけで、より高い安全性も追求した薬剤溶出型ステントの開発、つまり、使用する薬剤やステントの材質ならびにデザインの更なる工夫が要求されている。

薬剤溶出型ステントは金属製であり、薬剤溶出後も生体内に一生存在するが、術後約 1 年減ればステントの存在意義は消失する。したがって、将来はステントの素材として、生体吸収性の素材が用いられる可能性がある。また、薬剤溶出型ステントに使用される薬剤は、免疫抑制薬や抗がん剤など平滑筋細胞増殖の抑制を目的としたものが現在主流であるが、内皮化を促進することにより二次的に平滑筋細胞増殖を抑止する薬剤の使用も検討されている。ステント留置後正常な内皮化が早期に達成できれば血栓症を抑止できる可能性もある。

5. 冠動脈病変に対するレーザー血管形成術

冠動脈疾患の治療法であるバルーンによる PCI (PCI) は、高度石灰化病変、血栓病変、完全慢性閉塞病変などの複雑病変に対する初期成功率が低いことと慢性期の再発率が高いことが問題であった。その問題を克服するために様々なデバイスが開発されたが、エキシマレーザーは動脈硬化巣の削除効果を有する debulking device のひとつである。

血管形成術におけるレーザー治療の基礎研究としては、1963 年に *in vitro* でのアテローム性動脈硬化症プラ

ークにレーザー照射が実施された。初期のレーザー血管形成術にはアルゴンレーザー、Nd:YAG レーザーによる連続発信型のものが使用され、様々な波長のレーザー光線を使用し、アテローム性動脈硬化症プラークにアブレーションが行われた。これらの初期システムでは血管穿孔、熱損傷や高率の再狭窄等の問題により冠動脈疾患領域においては普及にいたらなかった。しかしながら、エキシマレーザーによるアテローム除去の実験では細かく且つ深い切除孔ができ、周辺部の熱による組織周辺の熱の影響が少なく、パルス式レーザー血管形成術が開発され熱損傷はさらに減少した。パルス式エキシマレーザーを使用した最初の経皮的冠動脈形成術は 1988 年に実施された。

その後、治療効果の高い金属製ステントさらには薬剤溶出性ステントの登場によりレーザー治療の普及は進まなかったが、カテーテルデザインの向上と生理食塩水灌流法の導入により冠動脈の解離や穿孔の発生率が激減したことと、ステントのみでは解決しない症例が実臨床には多く存在することから、近年エキシマレーザー血管形成術に再度期待が寄せられている。

日本で現在臨床応用されているエキシマレーザー冠動脈形成術のレーザーシステムは、Spectranetics 社製の CVX-300 (Fig.1) であり、308nm の紫外線レーザー光を発生させ、柔軟性をもつ多数の光ファイバーを束ねたカテーテルによりそのレーザー光を冠動脈病変部まで導き病変部を蒸散させる。米国では 1993 年に冠動脈用として Spectranetics 社製エキシマレーザーシステムが FDA に承認されている。また、1997 年にリード抜去用エキシマレーザー心内リード抜去システム、2004 年には下肢動脈治療用としても承認され幅広く使用されている。本邦では冠動脈治療に 1993 年に臨床試験が開始され 2001 年に承認、2004 年に高度先進医療 (現在は先進医療) として認められている。

Fig.1 CVX-300 and laser catheters

6. PCI が困難な病変

PCI が困難な病変として、第一に急性心筋梗塞、不安定狭心症や変性静脈グラフトのように病変部に豊富な血栓や、やわらかな粥腫や動脈硬化巣を有する病変がある。これらは、バルーンやステントによる血管形成術時に病変部に存在する血栓や粥腫を末梢に飛散させ末梢塞栓を惹起させる可能性が大きい。また、飛散する成分の量が多いため末梢塞栓による心筋障害が問題となる。

第二に再狭窄病変があげられる。薬剤溶出性ステントの登場により血管形成術後の再狭窄は激減したものの、再狭窄を呈する症例は依然として存在し、再狭窄後の確立した治療法は存在しない。そのほか、バルーンでは開大できないような硬い石灰化病変、処理の難しいび慢性病変、デバイスの通過が困難な完全閉塞病変などがあげられる。

7. 急性心筋梗塞に対するレーザー血管形成術の可能性

急性心筋梗塞は、不安定粥腫破裂を引き金として、その部位に多量の血栓が形成されることにより冠動脈が閉塞に至り血流が遮断され、そのために心筋の壊死が生じる疾患 (Fig.2) である。急性心筋梗塞は死亡率の高い予後不良な疾患であるが、急性期に血管形成術時による冠動脈血行再建術がされるようになり予後は大きく改善された。しかしながら、病変部位には多量の血栓とやわらかな粥腫が存在し、バルーンやステントによる治療時にそれらによる末梢塞栓が起これば予後不良となる。血栓に関しては、血栓吸引療法により対処できるようになったが、それでも、ステント留置時に粥腫内容物 (Fig.3) が病変から流出し末梢塞栓の原因となる症例が認められる²⁾。レーザーは、粥腫成分を蒸散させるため、このような病変の治療において、末梢塞栓を起こさないことが期待される。CARMEL 研究では³⁾ 急性心筋梗塞症 151 例に対してレーザーを用いて治療が行われ Laser success が 143 (95%), Angiographic success が 146 (97%), Procedure success が 138 (91%)と良好な臨床成績をおさめ、TIMI flow も baseline が 1.2 ± 1.1 で、laser 後で 2.8 ± 0.5 , final が 3.0 ± 0.2 と最終の TIMI flow 大変良好であった。ただし、狭窄度に関しては、%Diameter Stenosis (%DS) で評価した場合に、baseline が $83\% \pm 17\%$, laser 後で $52\% \pm 15\%$, final は $20\% \pm 16\%$ と、レーザー単独では残存狭窄率が高く、後療法が必要と考えられた。

われわれも、阪神間の 3 施設の共同研究として LAMI trail を行った。その結果では、CARMEL と同様に、procedure success は 97.8%, final TIMI3 獲得率は 96.9% とよい成績であった。%MLD は post laser で 56.5% と CARMEL と同様であるものの、final では 5.0% と素晴らしい成績を得た (Table1, Table2)。

8. ステント再狭窄に対するレーザー血管形成術

薬剤溶出性ステント治療は血管形成術の慢性期再狭窄に減じることに成功したが、それでもステント内再狭窄をきたす症例は、その後の治療法に良い解決策がないのが現状である。ステント内再狭窄に対する治療法として、バルーン、薬剤溶出性ステント、薬剤溶出性バルーン、ローターブレードやレーザーのような debulking device がある。

Fig.2 Pathogenesis of myocardial infarction

Acute myocardial infarction, triggered by the rupture of unstable plaque, occurs due to the formation of a large amount of thrombosis that blocks blood flow in the coronary artery, resulting in necrosis of myocardium.

Fig.3 Materials aspirated with a thrombectomy catheter.

Materials aspirated include, from top left, platelet and fibrin, cholesterol crystals, and macrophages, and from bottom left, thrombus, thrombus and atheroma complex atheromatous plaque. In particular, cholesterol crystals and macrophages, which cause distal embolization in the coronary circulation, were frequently aspirated in the patients who revealed reduction of coronary blood flow during catheter treatment.

ROTALASER 研究⁴⁾ は、ローターブレードとレーザーの比較試験である。本試験ではレーザーはローターブレードに比し、合併症が少なく臨床効果が大であることが報告された。合併症として冠血管解離の出現率はレーザー 17.9% に対しローターブレードは 28.9% と高値であり、急性冠閉塞の頻度もレーザー 2.6% に対しローターブレードは 7.9% と高値であり、ステントの併用がレーザーでは一例もなかったのに対してローターブレードでは一例もなかったのに対してローターブレード

Table1 Rate of TIMI flow grade in the LAMI study

	Base Line	Post Laser	Final
TIMI 0	34%	0%	0%
TIMI 1	25%	7%	0%
TIMI 2	25%	16%	3%
TIMI 3	16%	77%	97%

Table2 Results of quantitative coronary angiography analysis in the LAMI study

	Baseline	Post Laser	Final
%DS	91.2	56.6	5.0
MLD(mm)	0.3	1.24	2.9

Table3 Efficacy of excimer laser for in-stent restenosis

	Laser (n=7)	DES (n=21)	P
他病変治療, n	2	6	NS
MACE, n(%)	1(14)	4(19)	NS
Cardiac death, n(%)	0(0)	1(5)	NS
MI, n(%)	0(0)	0(0)	NS
TLR, n(%)	1(14)	3(14)	NS
総費用, 円	1,131,207±33,881	2,008,461±589,843	0.001
手術材料費, 円	682,389±30012	1,379,510±465,803	0.0011

Fig.4 A case with in-stent restenosis treated by excimer laser
In-stent restenosis was shown in the proximal right coronary artery. The image following laser ablation revealed mild narrowing. Adjunctive balloon angioplasty resulted in remarkable dilatation of the lesion.

ターでは 5.2% にステントが併用された。カテーテル治療後の CK 量は予後によく相関するが、術前置の 1.5 倍から 2 倍までの上昇は、レーザー群では認めなかったのに対してローターブレード群では 18.4% に認められた。長期成績として本研究では、再狭窄率、標的血管再治療率、MACE (死亡、心筋梗塞) が検討されているが、レーザー群ではそれぞれ 26.4%, 23.1%, 0% であったのに対して、ローターブレード群では 52.5%, 47%, 2.6%

と、長期成績もレーザー群で再狭窄率を減少させ大変良い成績であった。

われわれは、再狭窄に最も効果のある薬剤溶出性ステントとレーザーの効果をステント再狭窄 28 例において比較した (Table3, Fig.4)。レーザー治療 7 例、DES 治療 21 例において、治療成績ならびに治療費比較したところ、レーザーは、MACE (死亡、心筋梗塞、再治療率) は DES とほぼ同等であり、治療に要した費用は有意に低値であり、今後はステント再狭窄例に対する新しい治療法として期待される。

参考文献

- 1) Moses JW, Leon MB, Popma JJ, et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med*, 349: 1315-23, 2003.
- 2) Plaque gruel of atheromatous coronary lesion may contribute to the no-reflow phenomenon in patients with acute coronary syndrome. Kotani J, Nanto S, Mintz GS, Kitakaze M, Ohara T, Morozumi T, Nagata S, Hori M. *Circulation*, 24; 106: 1672-7, 2002.
- 3) Excimer laser angioplasty in acute myocardial infarction (the CARMEL multicenter trial). Topaz O, Ebersole D, Das T, Alderman EL, Madyoon H, Vora K, Baker JD, Hilton D, Dahm JB; CARMEL multicenter trial. *Am J Cardiol*, 15: 694-701, 2004.
- 4) Kuon E, Vogelgesang D, Hummel A, Völzke H, Dahm J. A Randomized Study of High Frequency Rotational Atherectomy versus Excimer Laser Ablation for Treatment of In-Stent Restenosis. Results of the ROTALASER-Study. *Eur J Allied Health*, 1, 2002.

著者紹介

南都 伸介 (Shinsuke Nanto)

昭和 49 年 3 月、和歌山県立医科大学卒業。昭和 49 年 4 月、大阪大学医学部第一内科 副手。昭和 53 年 3 月、大阪警察病院心臓センター 医員。昭和 60 年 4 月、同 医長。昭和 61 年 7 月、河内総合病院循環器科 医長。平成 2 年 5 月、同 部長。

平成 5 年 7 月、関西労災病院内科 部長。平成 10 年 4 月、同循環器科 部長。平成 16 年 4 月、同 研究センター 長兼任。平成 19 年 4 月、大阪大学大学院医学系研究科先進心血管治療学 教授兼任。平成 21 年 7 月、大阪大学大学院医学系研究科先進心血管治療学 教授。日本心血管インターベンション治療学会 理事、日本冠疾患学会 理事、日本血管内視鏡学会 理事、日本下肢救済・足病学会 理事、日本循環器学会 評議員、日本心臓病学会 評議員。