原著

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

Fiberoptic Delivery and Vaporization Using a Long Pulse Excimer Laser

荻野 均, 岡林 均, 岡本 好史, 伴 敏彦

京都大学医学部心臓血管外科

〒606 京都府京都市左京区聖護院川原町54

Hitoshi OGINO, Hitoshi OKABAYASHI, Toshihumi OKAMOTO and Toshihiko BAN
Kyoto University, Faculty of Medicine, Dept. of Cardiovasc. Surgery

要 旨

われわれは従来より、エキシマレーザーを血管形成術に応用するための実験を行ってきたが、使用してきた日本電池社製エキシマレーザー装置EXL200のパルス幅が20nsとショートパルスタイプであったため、ファイバー入射面が破損しやすく十分なファイバー出射端出力が得られていなかった。この問題の解決のために、レーザー装置に改良を加えパルス幅を20nsから70nsへ延長できたので、ロングパルス化に伴う組織蒸散能の変化ならびにファイバー導光について基礎的実験を行った。

先ずブタ心筋標本を用いた組織蒸散能の実験では、照射ショット数および照射繰り返し頻度の増加に伴い、500ショットならびに60ppsまで蒸散された組織の深さの増加がみられたが、以後はプラトーに達する傾向にあった。また、変色域の広がり、照射ショット数および繰り返し頻度の増加とともに拡大し、熱の蓄積が示唆された。さらに70nsの場合、20nsの場合に比し、全体的に変色域の広がりが大きく、熱損傷を思わせる変性がやや強い傾向にあった。

次にファイバー導光の実験では、コア径400 μ mの紫外線用石英ファイバーに導光した場合、20nsでは出射端で4mJ/pulse (32mJ/mm²) の出力であったのに比べ、70nsでは16mJ/pulse (128mJ/mm²) の高出力が安定して得られた。またブタ大動脈壁を用いたファイバー照射による組織蒸散能の比較では、70nsの場合熱損傷を思わせる変性がやや強いものの、20nsの場合に比べ蒸散能の有意な低下を認めなかった。従って、20nsから70nsへのパルス幅延長に伴い熱損傷がやや強くなる傾向にあったが、組織蒸散能に有意な差を認めず、逆にファイバーへの導光が簡単なものとなり、ファイバー出射端でも高出力が安定して得られ、血管形成術への応用が容易なものとなった。

Abstract

We studied the ablative effect of a long-pulse excimer laser (XeCl, 308nm, pulse-

(平成3年1月28日受理、平成3年5月24日掲載決定)
(Received January 28th 1991, Accepted May 24th, 1991)

width;70ns, pulse-energy;42mJ/pulse) on porcine myocardium, and compared that with that of a short-pulse one (308nm, 20ns, 42mJ/pulse) which we had used before. In the second experiment, after coupling this long-pulse excimer laser light into a quartz fiber (400 μ m core-diameter), we measured the distal fiber-end laser energy and examined the ablative effect of the laser transmitted through the fiber.

In result, the cuts produced with the long-pulse laser clearly defined such sharp edges as with the short-pulse one. With the both long-and short-pulse laser, the depth of cuts increased with the number of pulses and the pulse repetition rate. The width of discoloration around the cut margin also increased with the number of pulses and the pulse repetition rate. However, as a whole, the width with the long-pulse was broader than that with the short-pulse, which showed the thermal injury with the long-pulse was a little more than with the short-pulse. In the second experiment about the fiber transmission, the distal fiber-end power of 16mJ/pulse(128mJ/mm²) with the long-pulse was obtained successfully, compared with 4mJ/pulse with the short-pulse. Besides, the ablative effects of the laser transmitted via the fiber were little different between the long-and short-pulse, though the thermal injury was somewhat more with the long-pulse.

The result suggested the ablative effect of the long-pulse excimer laser were little different with the short-pulse, except a slight increase of thermal injury with the long-pulse, and that the elongation of pulse width could make it easy to couple the laser light into the fiber. Therefore, it was expected we would be able to employ this long-pulse excimer laser device to clinical laser angioplasty in no distant future.

key words : excimer laser, long-pulse, ablative effect, thermal injury, fiber transmission

1. 目的

我々は従来より、熱損傷が少なく鋭利な組織蒸散が可能とされているエキシマレーザー^{1)~3)}を血管形成術、特に冠動脈形成術に用いるための実験を行い、その有用性を報告してきた^{4)~7)}。しかし未だエキシマレーザー光のファイバー導光に問題を有し、十分なファイバー射出端出力が得られていない現状である。その解決法の一つとして、エキシマレーザーのパルス幅を延長し、ファイバー入射端でのピークパワーを抑え、ファイバーの破損を防ぐことが挙げられる^{8), 9)}。今回、従来より使用してきたエキシマレーザー装置EXL-200(日本電池社製)に改良を加え、パルス幅を従来の20nsから70nsまで延長した装置を入手できた。文献的には、Singleton⁹⁾やTaylor¹⁰⁾らがエキシマレーザーのパルス幅延長に伴う蒸散能の変化ならびにファイバー導光に関する報告をしているが、今回われわれが使用したものと異なるレーザー装置、異なるパルス幅での比較であり、また彼らの蒸散能に関する報告は蒸散しきい値中心のもので、

熱損傷を含めた詳細なものが不明である。さらに、わが国ではパルス幅70nsのロングパルスエキシマレーザー装置は他に開発されておらず、したがってこのパルス幅延長に伴う組織蒸散能の変化やファイバー導光、ならびに従来の20nsのものとの比較検討は興味あることと考えられ、基礎的実験を行ったので報告する。

2. 対象および方法

1) ロングパルスエキシマレーザーの組織蒸散能

屠殺場にて入手した約2cm角のブタ心筋ブロックを試料とし、ロングパルスエキシマレーザー装置として日本電池社製改良型EXL-200(XeCl₂, 308nm, パルス幅; 70ns, パルスエネルギー; 42mJ/pulse)を用いた(図1)。先ず、誘電体多層膜ミラーにて水平方向のレーザー光を垂直方向に偏向し、焦点距離200mmの合成石英レンズによりブタ心筋に集光照射した(図2)。照射した標本は10%ホルマリン液で固定し、24時間後に蒸散部に平行に縦切を加えた。その断面より、蒸散された深さおよ

び蒸散部周囲の変色域幅を計測し、繰り返し頻度20ppsで照射ショット数を100~1,000ショットまで100ショットずつ増加させた場合、ならびに連続ショット数500ショットで照射繰り返し頻度を10~70ppsまで10ppsずつ増加させた場合との関係について検討した。また、蒸散部およびその周囲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。更に、以上の結果を従来のショートパルスエキシマレーザー装置の

図1 ロングパルスエキシマレーザー波形
パルス幅 70ns

場合（パルス幅；20ns,パルスエネルギー；42mJ/pulse）と比較した。

2) ロングパルスエキシマレーザー光のファイバーへの導光実験

11×18mmの矩形レーザー光を焦点距離50mmの合成石英レンズで集光し、コア径400μm、長さ3mの三菱電線工業社製紫外線用石英ファイバーST-U400E-SYに導光し、ファイバー出射端での出力をGentec社製ジュールメーターED-200にて測定した（図3）。また出射端出力の安定性をみるため、連続20,000および40,000ショット後の出力を測定した。さらに、実験中20nsの場合の最高出力であった3.5mJ/pulseに両者のファイバー出射端出力を調節固定し、ブタ大動脈壁に0.5mmの距離からエキシマレーザーのファイバー照射を行い、20nsと70nsでの蒸散能を光顕レベルで比較した。

3. 結果

実験中、両レーザー装置ともパルスエネルギー（42m

図2 エキシマレーザーの照射システム

図3 エキシマレーザー光のファイバー導光システム

照射ショット数と蒸散された組織の深さ（照射繰り返し頻度；20pps）

照射繰り返し頻度と変色域の広がり（照射ショット数；500shots）

図 4

照射ショット数と変色域の広がり（照射繰り返し頻度；20pps）

照射繰り返し頻度と蒸散された組織の深さ（照射ショット数；500shots）

図 5

J/pulse)やブタ心筋表面のスポットサイズ(0.6mm)は同一で、従って心筋表面でのエネルギー密度は両者とも同一の70mJ/mm²であった。

1) - A ; 照射ショット数と蒸散された組織の深さ

70nsの場合は500ショットまで、20nsの場合は800ショットまで、共に照射ショット数の増加に比例して深さの増加がみられたが、以後はプラトーに達する傾向にあった(図4, 左)。

1) - B ; 照射繰り返し頻度と蒸散された組織の深さ

両者とも、繰り返し頻度の増加に伴い深さの増加がみられた(図4, 右)。

1) - C ; 照射ショット数と変色域の広がり

70nsでは、20nsの場合に比べ、全体的に変色域が広く、600ショットまでは増加傾向にあった(図5, 左)。

1) - D ; 照射繰り返し頻度と変色域の広がり

同様に、70nsでは20nsより変色域の広がりが大きく、ともに50ないしは60ppsまで広がりの増加がみられ、以後はプラトーに達した(図5, 右)。図6は、20nsと70nsの間で実際のブタ心筋標本断面を比較したものであるが、70nsの標本で辺縁鋭利な蒸散部周辺に熱損傷を思わせる変色域が幅広くみられた。またヘマトキシリン-エオジン染色による光顕標本でも、蒸散部はともに

1) 20ns

L : 30pps, 500shots
R : 40pps, 500shots

2) 70ns

30pps
500shots

40pps
500shots

図6 エキシマレーザー照射後のブタ心筋断面；肉眼所見

炭化層も認めず辺縁鋭利であったが、70nsの場合に、蒸散部周囲に熱損傷を思わせる空胞形成を多く認めた(図7)。

2) ; ファイバー導光

従来の20nsでは、コア径400 μ mの紫外線用石英ファイバーを用いた場合、安定して得られるファイバー出射端出力は4 mJ/pulse (エネルギー密度；32mJ/mm²)であった。しかし、今回の70nsへのパルス幅延長に伴い、レーザー装置本体のパルスエネルギーが60mJ/pulseの条件下で、ファイバー出射端で16mJ/pulse (128mJ/mm²)の出力が得られ、連続40,000ショット後も大きな低下もみられず安定していた(図8)。また、ブタ大動脈壁を用いた組織蒸散能の比較では、前半の実験同様、70nsで熱損傷が原因と思われる空胞形成をやや多く認めた(図9)。しかし、蒸散部の深さと幅の計測結果では有意な差を認めず(図10)、20nsから70nsへのパルス幅延長による蒸散能の低下はないものと考えられた。

4. 考 案

虚血性心疾患に対する内科的治療法として、PTCAが広く行われているが、完全閉塞例の中にはガイドワイヤーが通過せず施行不能なものや、遠隔期に約30%の再

20ns

70ns

図7 エキシマレーザー照射後のブタ心筋標本；光顕所見 (30pps, 500shots, H-E染色)

狭窄が発生するなど、未だ満足できる結果が得られていない。われわれはこれらの問題を解決する手法として、レーザーによりプラークを蒸散し内腔を確保するlaser angioplastyに着目し、臨床応用をめざした研究を開始した。用いるレーザーとして、既存のAr, Nd-YAG等のthermal laserと異なり、紫外のパルスレーザーであるため熱損傷が少なく鋭利な組織の蒸散が可能とされているエキシマレーザー¹¹⁻¹³⁾を血管形成術、特に細小動脈である冠動脈形成術に最適のレーザーと考えた¹⁴⁾。このエキシマレーザーを用い、transluminal laser angioplasty¹⁵⁾やopen laser endarterectomy¹⁶⁾の実験を行ったが、我々が用いたエキシマレーザー装置およびそのdelivery systemでは、ファイバー出射端での出力が

図8 ファイバー出射端出力の推移 (コア径400 μ mの紫外線用石英ファイバー, レーザー本体パルスエネルギー; 60mJ/pulse, 照射繰り返し頻度; 30pps)

十分なものではなく満足できる実験結果が得られなかった。すなわち、用いたエキシマレーザー装置はパルス幅が20nsのショートパルスタイプで、ファイバー入射端でのピークパワーが高くなるため石英ファイバーの入射端が破損しやすく、安定して得られる出射端出力はコア径400 μ mの石英ファイバーで4 mJ/pulse (エネルギー密度; 32mJ/mm²)程度であった。そこで、より高いファイバー出射端出力を得るための対策として、エキシマ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ピークパワーを抑え、ファイバーの破損を防ぐことが挙げられる^{8), 9)}。今回、従来のエキシマレーザー装置に改良を加え、パルス幅を20nsから70nsまで延長した装置を入手できた。文献的には, Singleton¹⁰⁾, Taylor¹¹⁾らがエキシマレーザーのロングパルス化に伴う蒸散能の変化ならびにファイバー導光に関する報告をしているが、われわれが使用したものと異なるレーザー装置、異なるパルス幅での比較であり、また蒸散能に関して、彼らの報告は蒸散しきい値中心のものであり、熱損傷を含めた詳細なものが不明である。さらに、わが国ではパルス幅を70nsまで延長したエキシマレーザー装置は他に開発されておらず、したがって、この70nsへのパルス幅延長に伴う組織蒸散能の変化やファイバー導光、ならびに従来の20nsのものとの比較検討は興味あることと考えられ、以下の基礎的実験を行った。

まず、ロングパルス化に伴う組織蒸散能の変化に関する実験では、ブタの心筋を試料として用い、20nsと70nsの両者とも同パルスエネルギー (42mJ/pulse) 下に

PW 20 ns

PW 70 ns

図9 エキシマレーザーファイバー照射後のブタ大動脈壁標本 (30pps, 500shots, 0.5mm非接触照射, H-E染色)

行った。照射ショット数と蒸散部の深さの関係では、ショット数の増加に伴い深さの増加がみられたが、500ショット以降はプラトーに達する傾向にあった。これはレーザー光の焦点をブタ心筋表面に合わせているため、表面近くではショット数に伴い深さの増加がみられたが、深くなればそれだけ焦点から離れ、エネルギー密度が減少し蒸散能が低下したと考えられた。次に照射繰り返し頻度と蒸散部の深さの関係では、繰り返し頻度の増加に

図10 エキシマレーザーファイバー接触照射後の組織蒸散能
(30pps, 500shots, 0.5mm非接触照射)

伴い深さの増加がみられた。この2項目の実験で、70nsの場合、20nsの場合に比べ全体的に蒸散された深さがやや少ない傾向にあった。これは、Singleton⁹⁾やTaylor¹⁰⁾らもパルス幅が蒸散しきい値にあたえる影響は少ないとしているように、パルス幅の違いというより、2つの異なるエキシマレーザー装置から発生するビーム品質の差や、プロトタイプであるが故の高繰り返し頻度下での出力低下などが要因とも考えられた。照射ショット数と変色域ならびに繰り返し頻度と変色域の関係では、ともに70nsで、20nsより変色域の広がりが大きく、熱損傷と思われる変性がやや強い傾向にあった。ヘマトキシリン-エオジン染色による光顕標本でも、70nsのものに変色域に相当して熱損傷によると思われる空胞形成を多く認めた。これは、ビーム広がり角やエネルギーの均一性などビームの品質の違いが原因とも考えられるが、Wollenek¹¹⁾らもArFのエキシマレーザーを用いた実験で熱の蓄積による周囲組織の温度上昇を指摘しており、パルス幅の延長に伴い熱の蓄積が起こりやすくなり発生した変性とも考えられた。以前我々は、20nsの場合、照射繰り返し頻度40pps以上で急激な変色域の増強がみられ、これ以上の高頻度では熱の蓄積が発生しうると考え、至適繰り返し頻度を20ないし30ppsと結論づけて以後の研究を行ってきた^{12,13)}。また、欧米でも臨床使用されている装置(パルス幅60~250ns)の繰り返し頻度は20~30ppsである¹⁴⁾。今回の70nsの装置では、20ないし30ppsの頻度でも熱損傷を思わせる変性を認め易く、

パルス幅の延長に伴う熱損傷の増加として、至適繰り返し頻度を決定する際の参考にすべきデータと思われる。

次にファイバー導光の実験では、従来の20nsではファイバー入射端が破損しやすく、コア径400μmの紫外線用石英ファイバーで安定して得られる出射端出力は4mJ/pulse(32mJ/mm²)であった。しかし、今回の70nsでは、16mJ/pulse(128mJ/mm²)が連続40,000ショット後もあまり低下せず安定して得られた。Litvack¹⁵⁾らによれば、血管組織の蒸散しきい値は、308nm, XeClエキシマレーザーで14~18mJ/mm²と報告しており、今回得られた128mJ/mm²のファイバー出射端出力はこの蒸散しきい値をはるかに越えるものであった。

また、出射端出力を3.5mJ/pulseと同一に設定し繰り返し頻度30ppsで行ったファイバー照射比較実験では、70nsの場合に熱損傷を思わせる変性をやや強く認める傾向にあったが、蒸散部の深さに差はみられず、Singleton⁹⁾やTaylor¹⁰⁾らの報告同様パルス幅の延長に伴う蒸散能の低下はみられなかった。

従って、今回のロングパルスエキシマレーザー装置を用いた場合、従来のショートパルスの場合に比べやや熱損傷の増強がみられるものの、パルス幅の延長に伴う蒸散能の低下もみられず、はるかに高いファイバー出射端出力が安定して得られるようになり、臨床での血管形成術への応用が容易なものとなると考えられた。ただ、より高いファイバー出射端出力を安定して得るためや、マルチファイバーへの導光のためには、今後さらにパルス

幅の広い装置の開発が必要とも考えられる。

5. 結 論

1. エキシマレーザー装置のロングパルス化に伴う組織蒸散能ならびにファイバー導光に関する検討を行った。
2. ブタ心筋試料への照射実験では、パルス幅の延長に伴い、熱損傷がやや増強する傾向にみられたが、20 nsと70 nsの間で蒸散能には極端な差を認めなかった。
3. コア径400 μ mの石英ファイバーへの導光実験では、70 nsでは16 mJ/pulse (128 mJ/mm²)のファイバー出射端出力が安定して得られた。また、ブタ大動脈壁へのファイバー照射実験でも、20 nsと70 nsの間で蒸散能に差を認めなかった。
4. 以上より、今回のパルス幅延長に伴い、蒸散能の低下もなく、ファイバー導光が簡単なものとなり、エキシマレーザーの血管形成術への応用が容易なものとなった。

参考文献

- 1) Grundfest. W, Litvack. F, Goldenberg. T, et al: Pulsed Ultraviolet Lasers and the Potential for Safe Laser Angioplasty, Am. J. Surg, 202(3): 394-400, 1985
- 2) 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, Vol (6): 1102-1109, 1985
- 3) Srinivasan. R: Ablation of Polymers and Biological Tissue by Ultraviolet Lasers, Science, 234: 559-565, 1986
- 4) Grundfest. W, Litvack. F, Papaioannou. T, et al: Excimer Laser Angioplasty: From Basic Science to Clinical Trials, Endovascular Surgery, chapter 42, 1989
- 5) 岡林 均, 荻野 均, 岡本好史, 伴 敏彦: 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: 25-28, 1988
- 6) 荻野 均, 岡林 均, 岡本好史, 伴 敏彦: 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: 355-357, 1989
- 7) 荻野 均, 岡林 均, 岡本好史, 伴 敏彦: エキシマレーザーを用いたLaser Endarterectomy, 日本心臓血管外科学会雑誌, 20巻1号, 198-199, 1990
- 8) Taylor. R.S, Leopold. K.E, Mihailov. S: Damage Measurements of Fused Silica Fibers Using Long Optical Pulse XeCl Lasers, Opt. Communications, Vol. 63(1): 26-31, 1987
- 9) Singleton. D.L, Paraskevopoulos. G, Taylor. R.S, Higginson. L.A.J: Excimer Laser Angioplasty; Tissue Ablation, Arterial Response, and Fiber Optic Delivery. IEEE, J. Quantum Electron. Vol. QE-23, No. 10, Oct. 1987
- 10) Taylor. R.S, Singleton. D.L, Paraskevopoulos. G: Effect of Optical Pulse Duration on the XeCl Laser Ablation of Polymers and Biological Tissue, Applphys. Lett. 50(25): 1779-1781, 1987
- 11) Wollennek. G, Laufer. G, Horvath. R, Stangl. E, Wolner. E: Excimer Laser Angioplasty; Thermal Effects of Deep Ultraviolet Laser Radiation on Arterial Walls in Vitro. Lasers in Cardiovascular Diseases, 1st International Symposium, Jun. 26-28, 1986
- 12) Litvack. F, Grundfest. W, Goldenberg. T: Pulsed Laser Angioplasty: Wavelength Power and Energy Dependencies Relevant to Clinical Application. Lasers. Surg. Med. 8(1): 60-64, 1988