短時間加温が可能な新しい血管形成術用デバイス

荒井恒憲、吉川美弥、菊地 眞、三宅隆之¹、桜田真巳¹、水野杏一²、
内海 厚³、竹内 清⁴

防衛医科大学校医用電子工学講座、¹石心会狭山病院循環器科、

²日本医科大学付属千葉北総病院内科、³三菱電線工業、⁴フクダ電子

The laser hot-balloon catheter:

Novel interventional catheter system with short term heating duration

Tsunenori Arai, Miya Yoshikawa, Makoto Kikuchi, Takayuki Miyake¹,
Masami Sakurada¹, Kyo-ichi Mizuno², Atsushi Utsumi³, and Kiyoshi Takeuchi⁴

Abstract

The basic concept and performance of the laser hot-balloon catheter are presented. To overcome excessive thermal damage in the vessel surroundings, which is major reason to restrict thermal device applications, we realize short heating time of 10 to 15s with uniform temperature distribution in the balloon. We employed thin fiber delivered laser energy as a heat source to obtain sufficient heat power at the balloon to attain rapid temperature rise. The laser energy then was used to heat contrast medium which was irrigated in the balloon. The production of heated contrast medium liquid is useful to obtain uniform temperature distribution. Moreover, the irrigation of this liquid after laser shut-off produced sudden decrease of the temperature. We developed novel thermal balloon catheter using above mentioned design. We examined this unique balloon angioplasty using animal model in vitro and in vivo. The obtained results indicated that our short time heating concept obviously drastically improve chronic phase patency in thermal angioplasty.

I. 緒言

バルーン血管形成術の術後慢性期の再狭窄率の低減を目的として、拡張と同時に血管壁を加熱する方式の血管形成術が種々提案されてきた(1)。これらの血管形成術は、加温によってコラーゲンを軟化させ低圧で十分な狭窄拡張が可能であり、内膜面を溶融・封止し血管解離の防止や術後の急性冠状動脈閉塞に対して有効であった。しかし、1分間程度に加温時間を必要とするため周囲組織にまで熱変性が及び、肉芽組織の過剰な成長から再狭窄を生じて長期予後が不良であった(2)。我々は、バルーン加熱時間を周囲組織への熱伝導が生じない短時間(<10~15秒)に抑制することで、従来の加熱型のバルーン血管形成術の再

狭窄の問題点の解決を目指した新しいバルーンカテーテルシステムの開発を行ってきた。具体的には、バルーンの温度上昇・下降ともに速く、バルーン全体で均一な温度分布が得られるレーザーを熱源とするバルーンカテーテルシステムを開発し、動物実験で急性・慢性の効果を明らかにした。

II. 実験装置/レーザーホットバルーンカテーテルシステム

開発したレーザーホットバルーンカテーテルを図1に示した。バルーンカテーテルはシース、バルーンともに耐熱性のあるテフロン製である。バルーン直径3.5mm、長さ30mmで、0.014インチガイドワイヤーが運用可能な貫通ルーメンを有している。バルーン内に金属

図1 レーザーホットバルーンの構造

メッシュ管で製作したレーザー熱化部分を設置し、その内側にコア径 $200\mu\text{m}$ のレーザー伝送用ファイバー先端が位置するようにした。ファイバー先端に伝送された光エネルギーは、金属メッシュ管の内側で多重反射し熱に変換される。発生した熱は、金属メッシュ管の内側を流れる造影剤を加熱し、この加熱された造影剤がバルーン内を還流する。バルーン内温度は細径熱電対によって計測している。

このバルーンの加温曲線を図2に示す。十分

図2 in vivoでの加温特性

図3 加圧還流システムの構成

な熱パワー供給と造影剤還流によって、温度の不均一が3度以内、温度上昇3 s 以内、温度下降5 s 以内で任意の加温温度に設定ができるホットバルーンが得られた(3)。この温度変化特性の再現性を向上させるために、図3に示す造影剤の加圧還流システムを開発した(4)。

III. 実験方法

本ホットバルーンを着想して以来、以下に示す実験的検討を行ってきた。詳細は既発表文献に譲る。

- 1) in vitro急性実験1：ホットバルーンの低圧拡張効果の検討。豚冠状動脈を用い、加温の有無による血管内腔直径の変化を調査した(5)。
- 2) in vivo急性実験2：ホットバルーン血管形成術後の血管内膜面の観察。家兎大腿動脈を用いてホットバルーン血管形成術を行い、摘出血管内膜面を走査電子顕微鏡で検索した(5)。
- 3) in vivo急性実験3：急性拡張効果の検討。家兎大腿動脈を用いてホットバルーン血管形成術を行い、拡張効果に関して血管造影で検討した(5)。
- 4) in vivo慢性実験1：ホットバルーン血管形成術施行部位の慢性期までの経過観察。雑種

成犬大腿動脈に蟹甲良抽出キチン植え込みで作成した繊維モデル狭窄に対して短時間加温のホットバルーン血管形成術を行い、狭窄部の状態を術前、術直後、2カ月後に血管造影、血管内視鏡で評価した(6)。

5) *in vivo*慢性実験2：再狭窄予防の観点からの最適加温時間、加温温度の検討。家兎大腿動脈を用い加温時間を15～30秒、加温温度を60～90度の間で変化させ、血管造影で術前、術後、8週後の血管内径を測定した。加温血管の病理学的検討も行った(7)。

6) Drug delivery system(DDS)への応用(*in vitro*)：冠状動脈ドラッグデリバリー治療における薬剤の早期流出を抑制するために、ホットバルーン血管形成術の内腔面シール効果を検討した。

IV. 実験結果および検討

3気圧程度の低圧力でも70度15～30秒の加温を行うと、10気圧の常温拡張よりも十分な拡張が得られることがわかった。血管内面に内膜弾性板～中膜の深さまでの機械的損傷を与えた後に加温拡張すると、凹凸になった内腔表面は平滑になり、コラーゲン繊維の溶着が見られた。正常血管の加温拡張後の内膜面の

図4 繊維高度狭窄モデルに対するホットバルーン血管形成術の慢性期までの経過

走査電子顕微鏡像は、常温拡張に比べて著明に平滑であり、血小板や赤血球の付着がほとんど見られなかった。以上の結果より加温拡張の急性効果として以下の事が結論できる。

1. 十分な拡張が低圧で得られる。
2. 拡張時に血管解離を起こし難い。
3. 血管解離を生じても溶着処置できる。
4. 加温拡張した内腔は血栓形成が生じ難い。

これらの結果は他の形式のホットバルーンの報告と良く一致した。

慢性期に関しては、雑種成犬の大腿動脈に作成した繊維化高度狭窄モデルで検討した。常温のバルーン拡張よりも十分な初期拡張が得られ、かつ他の形式のホットバルーン血管形成術で問題となっている慢性期の開存率も、常温バルーン拡張に比べて優位な結果であった。(図4) この結果は、我々のレーザー

図5 各加温時間、バルーン温度における慢性期の開存内腔径。1.0は術前直径。コントロールは加温なしのバルーン拡張。

図6 摘出血管サンプルの病理学的所見

ホットバルーンの短時間加温特性によるものであることは明らかであるが、同バルーンが自由に加温時間とバルーン温度を独立設定できる特性を利用して、両パラメーターの再狭窄予防の観点からの最適値を求める実験を行った。結果を図5、図6に示す。摘出血管の病理学的所見と血管造影で計測した内腔直径の知見を合わせると以下の結論を得た。

1. 全ての加温群は常温コントロールよりも慢性期の開存内腔が大きい。
2. 血管壁の肉芽増殖の抑制効果はバルーン温度が高い方が単調に大きい。
3. 周囲組織の肉芽組織増殖は高温、長時間加温の方が大きくなる。
4. 以上より、加温条件の最適値が存在する。また、加温時間が短いほどバルーン温度の許容幅は広い。最適条件は70度15秒であった。
5. 30秒の加温ではバルーン温度80度以上では動物途中死亡のため経過観察不能である。
6. 15秒の加温では90度加温で動物の途中死亡率が高まる。
7. 以上の慢性実験結果は熱伝導を考慮した理論的検討から良く説明できた。

V. 結言

急性期のin vitro、in vivo実験、慢性期のin vivo実験によって、短時間加温バルーンが慢性期再狭窄率低減のための有力な手段であることが明らかになった。加温型バルーン血管形成術では加温領域、加温時間、バルーン温度の3パラメーターが重要である。熱伝導型のバルーンの場合加温領域は加温時間、バルーン温度に関連し、再狭窄を防止する観点から注意深く加温時間とバルーン温度を選ぶ必要がある。我々の開発した短時間加温が可能なバルーンカテーテルシステムによって、初めて再狭窄予防の観点からの最適バルーン温度の調査が可能になった。我々の検討により、

従来の30秒以上の加温は、過度の加温領域を形成し治療としての意味をなさないことがわかった。本バルーン血管形成術は実験方法6)に示すような応用も可能で応用範囲の治療システムとして実用化が期待される。

VI. 参考文献

- 1) Lee, B.I., Becker, G.J., Waller, B.F., Barry, K.J., Connolly, R.J., Kaplan, J., Shapiro, A.R. and Nardella, P.C.: Thermal compression and modeling of atherosclerotic vascular tissue with use of radiofrequency energy: implications for radiofrequency balloon angioplasty. J. Am. Coll. Cardiol. 13:1167-1175, 1989.
- 2) S. Saito, H. Arai, K. Kim, and N. Aoki: Initial clinical experiences with rescue unipolar radiofrequency thermal balloon angioplasty after abrupt or threatened vessel closure complicating elective conventional balloon coronary angioplasty. J Am Coll Cardiol, 24:1220-1228, 1994.
- 3) Sakurada, M., Miyamoto, A., Mizuno, K., Nozaki, Y., Tabata, H., Etsuda, H., Kurita, A., Nakamura, H., Arai, T., Suda, A., Kikuchi, M., Watanabe, T., Utsumi, A., Akai, Y., Takeuchi, K.: The efficacy of argon laser-mediated 'hot balloon' angioplasty. Proc. SPIE. 1425:158-164, 1991.
- 4) 三宅隆之、宮本 明、杉藪康憲、荒井恒憲、菊地 眞、水野杏一、桜田真巳、内海 厚、竹内 清：レーザーを熱源とする短時間加温ホットバルーン血管形成術(IV)自動還流システムの検討。第15回日本レーザー医学会論文集、237-240、1994。
- 5) 桜田真巳、宮本 明、荒井恒憲、水野杏一：レーザーを熱源とするホットバルーンの血管壁に対する急性効果の基礎的検討。脈管学 32:1369-1376、1992。
- 6) Miyamoto, A., Sakurada, M., Arai, T., Mizuno, K., Sugiyabu, Y., Kurita, A., Nakamura, H., Kikuchi, M., Watanabe, T., Utsumi, A., Akai, Y., and Takeuchi, K.: The acute effect of short-term intimal heating by laser-heated thermal balloon angioplasty in canine stenotic femoral arteries in vivo. Proc. SPIE, 1878:138-144, 1993.
- 7) 荒井恒憲、三宅隆之、桜田真巳、宮本 明、水野杏一、菊地 眞、内海 厚、竹内 清：レーザーを熱源とする短時間加温ホットバルーン血管形成術(V)加温パラメーターが慢性期に及ぼす影響。第16回日本レーザー医学会論文集、475-478、1995。