炭酸ガスレーザーを用いた経心筋的血行再建術の実験的検討

中村雅彦, 岡田昌義, 辻 義彦, 吉田正人、的場保巳
神戸大学医学部第2外科

Experimental Assessment of Transmyocardial Revascularization by CO₂ Laser

Masahiko Nakamura, Masayoshi Okada, Yoshihiko Tsuji, Masato Yoshida, Yasumi Matoba

Kobe University School of Medicine, Department of Surgery, Division II

Abstract

Background. Transmyocardial revascularization (TMR) by CO₂ laser is expected as a new method in severely ill patients with refractory coronary artery disease. The concept of TMR is a new surgical treatment based on the theory that arterial blood perfusion would be supplied directly from the left ventricular cavity into the ischemic myocardial vascular plexus through new channels created by CO₂ laser.

Object. The effectiveness of TMR was evaluated in the setting of an acute myocardial infarction in canine models.

Methods. Myocardial infarct was produced by the method of multiple coronary ligation in 6 dogs. No further treatment was done in three of them (AMI group), and in the remaining TMR was performed by CO₂ laser (continuous wave 100W $\times$ 0.2sec.) 30 minutes after coronary ligation (TMR group). The effectiveness of TMR was evaluated from the standpoints of ECG changes and histological findings just soon and one month after surgical procedure.

Results. In AMI group, ST elavation on ECG was growing up during 24 hours after ligation and abnormal Q wave appeared 6 hours postoperatively. In TMR group, ST elavation recovered to the baseline 6 hours after TMR. Histologically, large transmural scar was recognized in AMI group and the scar in endocardial side was larger than that in epicardial side. In TMR group, islet normal myocardial tissue in the scar was observed around a laser channel.

Conclusion. On the basis of the improvement on ECG and histological findings, it was suspected that TMR would play a role to diminish the ischemic changes in acute ischemic myocardium.

〈はじめに〉

炭酸ガスレーザーを用いた経心筋的血行再建術（以下TMRと記す）とは、viabilityを有する心虚血領域に対して、心外膜側より炭酸ガスレーザーの照射によって作成された、心室内腔に達する

laser channel を通って、心室内の血液が直接心筋の毛細血管網に直接供給されることにより、虚血の改善を図る手段である。この方法は心臓外科領域においてバイパス手術の適応とはならない末期的な虚血性心疾患に対する新しい治療手段として

期待され、世界中で臨床的に試みられている。その臨床成績にはほぼ満足すべきものが得られているが、同方法のメカニズムについては未解明の点が多い。そこで、今回、我々は雑種成犬を用いた急性期心虚血モデルを作成し、心電図及び病理学的検討により、TMRの有効性について検討したので報告する。

〈対象と方法〉

雑種成犬（8～12kg）6頭を雌雄の別なく使用し、以下の2群に分け、比較検討を行った。すなわち、冠動脈を結紮し、急性心筋虚血を作成した群をAMI群（n=3）、急性心虚血作成後、さらにTMRを施行した群をTMR群（n=3）とした。雑種成犬を全身麻酔下、仰臥位にて左前側方開胸で第6肋間で開胸し、心臓を露出した。冠動脈前下行枝（LAD）及び、左回旋枝（CX）の各分枝の末梢側をそれぞれ結紮して心尖部から左前側壁にかけて直径約3.0 cm大の虚血部位を作成した（Fig.1）。この際、虚血の状態は心電図におけるSTの上昇とQ波とで確認した。AMI群では30分放置した後、閉胸し、一方、TMR群では30分後に炭酸ガスレーザーを用いてcontinuous wave 100W × 0.2sec.の条件下で左室の拡張期に一致させて、変色した虚血部位にlaser channelを5～10カ所作成した後に閉胸した。Laser channelが心室内腔に達したことは心拍動に一致してlaser channelより動脈血の噴出を認めることにより確認した。この出血

Fig1. Schema of multiple ligation of coronary artery

は用指指、あるいはガーゼを用いて適度に圧迫を加えることにより約10分以内で止血された。

上記の実験モデルにおいて術中及び、術後のECG変化、ならびに1カ月後の病理組織の所見を検討した。

〈結果〉

1) 心電図変化

AMI群では結紮直後よりSTの上昇を認め、24時間までは時間の経過とともにその上昇の程度は増加した。また、結紮6時間後よりabnormal Q波が出現し、時間の経過とともに深くなることが確認された（Fig.2）。一方、TMR群では上昇していたST波がTMRの施行後には低下し、6時間後にはほぼ基線に復した（Fig.3）。また、6時間後よりcoronary T波が出現したが、1週間後には消失した。しかし、

Fig.2 ECG of AMI group
ST elevation was growing up
and abnormal Q wave appeared
6 hours after ligation

Fig.3 ECG of TMR group
ST elevation recovered 6 hours
after TMR

全経過を通じて、abnormal Q波は認められなかった。

2) 肉眼的所見

実験モデル作成 1 カ月後に犠牲死せしめたが、摘出した心臓は両群とも虚血作成部位に一致して心嚢と比較的強く癒着していた。癒着した心嚢を丁寧に剥離した後、心表面を観察したところ、AMI 群では作成された虚血部位のほぼ中央部に白色の癒痕組織が形成されていた。また、左室内腔から検したところ、心外膜側よりもさらに広範囲な白色化した癒痕組織が認められた。心臓の断面標本では、貫壁性に癒痕組織が形成されており、さら

に、壁の菲薄化が確認された。一方、TMR 群では本法施行直後にははっきりと確認できた laser channel は 1 カ月後の摘出標本では心外膜表面からは指摘できない状態であり、はっきりとした癒痕組織も肉眼的には見られなかった。左室側から観察しても癒痕組織は肉眼的には確認されなかったが、作成された虚血範囲内には人工的と考えられる数個の点々とした孔が明らかにみられ、laser channel と考えられた。心筋切片でも癒痕組織は心内膜側には殆ど見られず、心外膜側寄りにわずかに見られるのみで、壁の菲薄化はほとんど認められなかった。

3) 病理組織学的所見

術後 1 カ月目の病理組織像では、AMI 群では貫壁性に癒痕性の線維化が著明にみられたが、TMR 群では線維化はみられたが、その程度は比較的軽微であった。しかも、AMI 群においては心外膜側よりも内膜側において線維化が広範囲であったのに対し、TMR 群ではむしろ心内膜側に、ほぼ正常と思われる心筋組織が島状に残存しており、その中央部に laser channel が存在していた。laser channel の内腔には血管内皮細胞はみられないが、周囲には凝固壊死層はほとんど認められず、血栓や肉芽組織の形成も認められなかった。(Fig.4, Fig.5, Fig.6)

〈考察〉

左室腔内の動脈血を直接、虚血心筋内に供給する方法はかなり以前より試み

Fig.4 Large transmural scar was recognized in AMI group. (H-E stain $\times 25$)

られてきた。1965年 Sen ら¹⁾は針を直接心筋内に穿刺することで貫通孔を作成する acupuncture 法により、生存率が向上することを実験的に報告したが、同方法は、1969年 Pifarre ら²⁾の追試により否定された。

1981年 Mirhoseini ら³⁾は心拍動下において犬の左前下行枝結紮後、炭酸ガスレーザーを同虚血部に照射することを初めて試み、照射群は非照射群に比べて、生存率が向上し、術後2カ月後においても laser channel が開存性している事実を報告した。当教室でも岡田らは laser channel の短期ならびに、長期の観察を行い、3年後の遠隔期においても開存していたことを立証している。その後、1985年には TMR 単独成功例を世界で初めて実施し、報告している。^{4) - 8)} このように炭酸ガスレーザーによって作成された channel が開存している理由は acupuncture と異なり、組織そのものが蒸散されることと^{5) - 9)}、炭酸ガスレーザーの照射による周囲組織へ

Fig.5 Islet normal myocardial tissue in scar was observed in TMR group. (H-E stain $\times 25$)

Fig.6 High power view of patent laser channel (H-E stain $\times 100$)

の侵襲が軽微であるためと推察された。その後、PTCA、A-C bypass の適応とはならない末期的心筋虚血症例に対し、高出力炭酸ガスレーザーによる TMR は、A-C bypass との併用療法は Mirhoseini らによって1980年代後半から⁹⁾開始され、1991年に入り、TMR 療法は米国において大規模な臨床試験が開始され¹⁰⁾、その後、米国のみならず、欧州、アジアにおいても臨床試験が行われるようになった。そ

の結果、ほぼ満足すべき臨床症状の改善は認められているが、その有効性について客観的評価と理論的根拠については未だ検討すべき点が残されている。

この基礎実験において、冠動脈結紮後、心電図上で観察されたSTの上昇は、梗塞に陥らなくとも高度の心筋虚血が認められるものである。AMI群において上昇したST波の高さが時間の経過とともにさらに高くなり、また、心筋梗塞所見を示すabnormal Q波が虚血作成後6時間目からみられ、時間の経過とともに深くなっていく事実から、作成された虚血部は心筋梗塞へと進行することが立証された。一方、TMR群で上昇したSTはlaser channelを作成した後は平低化し、6時間後には基線に復したことから貫壁性の虚血がTMRによって軽減され、本法の有効性が示されたものと考えられた。

従来、成犬は側副血行路が十分に発達していると考えられていたが、冠動脈閉塞直後の側副血行路の血流は90%以上の犬では安静時の心筋代謝に必要な血流量の10%以下となっている^{11) 12)}。しかも、犬では人と異なり、心内膜側に動脈吻合は全く認められないため、心筋組織の血流は心外膜側が最も豊富であり、心内膜側に行くに従ってとくに乏しくなっている¹³⁾。したがって、multiple ligationにより作成された心筋虚血は心外膜側より心内膜側においてより高度になり、しかも、元来存在している側副血行路の影響をうけにくいことが明かとなっている。この

事実は、AMI群の病理組織標本から裏付けられた。一方、TMR群の病理組織標本においてみられる心内膜側のlaser channelを中心とした島状の正常な心筋組織の存在は、貫壁性に虚血に陥った心内膜側の心筋組織にlaser channelを介して動脈血が供給され、その灌流域の心筋組織がsalvageされた結果と考えられた。

〈結論〉

- 1) 本実験において施行した虚血犬作成のための冠動脈のmultiple ligationは側副血行路の影響がうけ難い方法であると考えられた。
- 2) 急性期虚血心モデルに対する経心筋的血行再建術の効果を心電図所見、病理組織学的に検討し、本法によって局所の心筋虚血が抑制される事実が明瞭に示唆された。

〈文献〉

- 1) Sen P.K., et al. Transmyocardial acupunt-ure : a new approach to myocardial revascularization. J Thorac Cardiovasc Surg 1965 ; 50 : 181-9.
- 2) Pifarre R, et al. Myocardial revascular-ization by transmyocardial acupuncture : a physiologic impossibility. J thorac Cardiovasc Surg 1969 ; 58 : 424-31.
- 3) Mirhoseini M, et al. Revascularization of the heart by laser. J Mirovasc Surg 1981 ; 2 : 253-60.

- 4) 岡田昌義, 堀井弘幸, 生田 博, 他.
実験的 myocardial puncture 孔作成後におけるフィブリン糊の使用経験
Medical postgraduates Suppl. 1983 ; Sep. : 15-22.
- 5) Okada M, Ikuta H, Shimizu K, et al.
Alternative method of myocardial revascularization by laser : Experimental and clinical study. Kobe J Med Sci 1986 ; 32 : 151-61.
- 6) Ikuta H. Okada M. Experimental study on the myocardial revascularization by using high power CO2 laser beam : Kobe J Med Sci 1988 ; : 213-25.
- 7) Okada M, Shimizu K, Ikuta H, et al. A new method of myocardial revascularization. Thorac Cardiovasc Surgeon 1991 ; 39 : 1-4.
- 8) 岡田昌義. Laser による transmyocardial revascularization (TMR) の適応, 手技, 成績と将来の展望. 日本外科学会誌 1996 ; 97 : 234-39.
- 9) Mirhoseini M, Suhas S, Cayton MM.
Transmyocardial laser revascularization ; a review. J Clin Laser Med Surg 1993 ; 11 : 15-19.
- 10) Denton A Cooly, et al. Transmyocardial laser revascularization, anatomic evidence of long-term channel patency. Texas Heart Institute Journal 1994 ; 21 : 220-24.
- 11) Marcus ML, et al. Effects of time on volume and distribution of coronary collateral flow. Am J Physiol 1976 ; 230 : 279-85.
- 12) Jugdutt BI, et al. Myocardial infarction in the conscious dog : Three-dimensional mapping of infarct, collateral flow and region at risk. Circulation 1979 ; 60 : 1141-50.
- 13) Scheel KW, et al. Relationship of coronary flow and perfusion territory in dogs. Am J Physiol 1982 ; 243 : 738-47.