

博士(医学) 朝田政克

学位論文題名

Effects of Pulsed Lasers on Agar Model Simulation
of the Arterial Wall

(寒天動脈壁モデルに対するパルスレーザの効果)

学位論文内容の要旨

要旨

近年、経皮的冠動脈パルスレーザ形成術(PTLCA)が臨床応用されるようになってきた。しかし、柔軟なマルチファイバーカテーテルが開発され、ガイドワイヤの使用によりカテーテルが動脈壁を穿通しないのにもかかわらず、冠動脈解離や冠動脈穿孔が発生することが報告されている。一方、動脈壁に対するパルスレーザ照射は、数百パールの衝撃波を発生させると報告されている。そこで、現在臨床で使用されているパルスレーザ照射の acoustic effect が、動脈解離や動脈穿孔を起こしうると仮説を立て、新たに考案した寒天性動脈モデルを使用してこの効果を証明した。

この研究の目的は、1)前述の仮説を動脈壁モデルを使用して、可視化する事により証明する、2)レーザ照射後の動脈壁障害の大きさとレーザエネルギーとの関係を明らかにする、3)holmium—yttrium—aluminium—garnet(Ho—YAG) レーザと xenon chloride excimer (Excimer) レーザを比較することによって、赤外線レーザと紫外線レーザのどちらが安全かを評価することである。

実験方法

1.動脈壁モデル

(1) 2層モデル。2層の薄い寒天の層に、着色した油脂(平均2.8mg)を封じ込んだモデルを作成した。モデルの厚みは約5mmである。このモデルは動脈解離の実験に使用した。(2) 1層モデル。約5mmの厚みの寒天層に大きさが2mm前後の炭酸カルシウムの小片を封入したものである。このモデルは動脈穿孔の実験に使用した。

2.レーザプロトコール

Ho-YAGレーザ（Eclipse社2100TM）、波長2.1μm、パルス幅250μsec、周波数5Hzと、Excimerレーザ（Spectranetics社CVX-300TM）、波長308nm、パルス幅135nsec、周波数25Hzを使用した。Excimerレーザは1.4mmのマルチファイバーカテーテル、Ho-YAGレーザは1.5及び2.0mmのマルチファイバーカテーテルを使用した。照射数は、臨床での使用方法に対応してHo-YAGレーザではパルス数10、エネルギー191～539mJ/pulseとし、Excimerレーザではパルス数50、fluence 35～55mJ/mm²とした。

3.実験

寒天内の封入物にレーザを照射した後、拡大写真を撮った。実験と無関係の2名の人物により封入物の最大飛散距離（Dmax）が測定された。レーザカテーテルは特別に製作した支持具に固定し、0.05Nの圧でモデルの面に垂直に照射した。

Ho-YAGレーザとExcimerレーザの効果の比較

この実験はHo-YAGレーザとExcimerレーザ照射による、封入物の最大飛散距離（Da：Da=Dmax-L、Lは照射前の封入物の半径）を比較するために行った。この補正は、2つのレーザカテーテルの直径が異なるために行った。

Daは6個の封入物に対する照射の平均とした。Ho-YAGレーザは244から491mJ/pulse、Excimerレーザは9.6から15.6mJ/pulseの間で照射エネルギーを段階的に増加し、それぞれのDaを求めた。

4.データ解析

Statworksを用いStudent's t-testとlinear regression analysisにより統計的有意差を求めた。p<0.05をもって有意とした。

結果

Ho-YAGレーザを2層モデルに対し照射したところ、封入物は同心円状又は放射状に飛散した。これに対しExcimerレーザ照射では封入物の飛散は僅かであった。

1層モデルに対するHo-YAGレーザの照射では、鋭い亀裂が寒天に生じた。一方、Excimerレーザ照射では、一部の封入物で僅かな亀裂が生じたのみであり、多くは亀裂を生じることなく封入物を蒸散した。

Excimerレーザは2層モデルの封入物を殆ど飛散させなかつたため、レーザエネルギーとDmaxの関係はHo-YAGレーザのみで行い、16個の2層モデルに照射した。Dmaxは照射したレーザエネルギー（E）

の関数、

$$D_{max}=0.15E^{0.87}-1.17$$

で表された（相関係数=0.94, P<0.001）。

Ho-YAGレーザのDaはExcimerレーザと比較して有意に大きかった（p<0.01）。

考察

パルスレーザが動脈壁に照射されると組織は蒸散されると同時に局所に極めて高い圧が発生し、衝撃波が発生する。パルスレーザの効果は蒸散作用だけでなく、この高圧と衝撃波による組織の粉碎も主な作用であると考えられている。そこで我々は、動脈解離はパルスレーザの機械的作用で発生しうると考えた。又従来、動脈穿孔はパルスレーザが動脈壁を蒸散させるために壁が穿孔すると考えられていた。しかし、カテーテルが動脈に平行に位置し動脈壁を蒸散させていないにもかかわらず動脈穿孔が発生した事実から、パルスレーザの機械的作用自体が動脈穿孔の原因になっていると考えた。そしてパルスレーザの種類及び機械的作用と、組織障害の関係を定量的に表すことができれば、より安全で効果的なレーザの波長とエネルギーを決定することに有用であると考えこの研究をおこなった。

2層モデルでは、この層の間にはさまれた封入物にHo-YAGレーザが照射されると封入物は2層の間に飛散した。一方、Excimerレーザの照射では殆ど封入物は飛散せず照射された部分が蒸散したのみであった。つまり、Excimerレーザはより動脈解離を発生しにくい線種であると考えられた。

Ho-YAGレーザでは、解離の大きさはレーザエネルギーの関数で表すことができた。つまりレーザ照射1回あたりのエネルギーが大きくなればなるほど組織障害は大きくなるため、より小さなエネルギーで照射を行うことが望ましいと考えられる。ExcimerレーザのエネルギーはHo-YAGレーザの1/30程度であるため、組織障害はより小さくなったともの思われる。臨床使用での効果はHo-YAGレーザもExcimerレーザも同程度であるが、この原因是それぞれのレーザのパルス幅の違いにあると考えられる。つまりより大きなパワーを持つレーザがより有用であると思われる。

1層モデルに対してパルスレーザが照射されると、寒天壁に亀裂が生じた。この現象は実際の動脈へのレーザ照射でも起こっていると考えられる。レーザ照射が動脈穿孔を起こす機序は、レーザが動脈壁を蒸散し穴を開けるためではなく、動脈の狭窄部位あるいは閉塞部位への照射で壁に亀裂が生じ、この亀裂が外膜に達し動脈穿孔となると考えられる。定量的な比較は行わなかったがExcimerレーザにより生じた亀裂はHo-YAGレーザより小さく、この点からもExcimerレーザはより動脈穿孔を起こしやすい線種であると考えられた。

結論

(1) パルスレーザ照射による動脈壁の機械的損傷の大きさと、レーザーエネルギとの関係を明らかにした。(2) Excimer レーザによる機械的損傷はHo-YAG レーザより小さく、冠動脈パルスレーザ形成術により適した線種である。

学位論文審査の要旨

主査教授 安田慶秀
副査教授 大浦武彦
副査教授 加藤紘之

学位論文題名

Effects of Pulsed Lasers on Agar Model Simulation of the Arterial Wall

(寒天動脈壁モデルに対するパルスレーザの効果)

近年、経皮的冠動脈パルスレーザー形成術(PTLCA)が臨床応用されている。しかし、柔軟なマルチファイバーカテーテルが開発され、ガイドワイヤーを使用しても冠動脈解離や冠動脈穿孔が発生することが報告されている。そこで、現在臨床で使用されているパルスレーザー照射そのものが、動脈解離や動脈穿孔を起こす可能性があり、新たに考案した寒天性動脈モデルを使用してこの効果を調べた。

本研究の目的はパルスレーザー照射によって惹起される動脈壁の解離や穿孔について、Ho-YAGレーザーとExcimerレーザーの2種類の線種を用い、エネルギーと動脈障害の程度をしらべることによってPTLCAにより適した線種の検討を行ったものである。

実験方法：寒天で作成した1層と2層の2種類の動脈壁モデルを使用し、Ho-YAGレーザーとExcimerレーザーでこれらのモデルの照射実験を行った。1層モデルは寒天に炭酸カルシウムの小片を封入し、2層モデルは2層の薄い寒天の層に脂質を封じ込んだものである。

Ho-YAGレーザー（波長 $2.1\mu\text{m}$ 、パルス幅 $250\mu\text{sec}$ 、周波数 5 Hz ）と、Excimerレーザー、（ 308nm 、 135nsec 、 25Hz ）を使用した。照射数は、臨床での使用方法に対応してHo-YAGレーザーではパルス数10、エネルギー $191\sim539\text{mJ/pulse}$ とし、Excimerレーザーではパルス数50、fluence $35\sim55\text{ mJ/mm}^2$ とした。

結果：1層モデルはレーザー照射による動脈穿孔をシュミレートするものであるが、Excimerレーザー照射では、封入物の周囲の寒天層に僅かな亀裂が生じたものがあったが、多くは亀裂を生じることなく封入物を蒸散させた。一方、Ho-YAGレーザー照射群では全モデルに鋭い亀裂がみられた。

2層モデルはレーザー照射による動脈解離をシュミレートするものであるが、Ho-YAGレーザー照射により封入物は2層の間隙に同心円状または放射線状に飛散した。これに対しExcimerレーザーで照射では封入物の飛散はわずかであった。

2層モデルにおける照射エネルギー(E)と封入物の最大飛散距離(D_{max})との関係は
D_{max}=0.15E^{0.87}-1.17であらわせた。

さらに、両者の定量的比較を行い、Excimerレーザーによる飛散距離は、Ho-YAGレーザーより有意に小さいことが示された。

Excimerレーザーによって封入物が飛散した距離は、Ho-YAGレーザーと比較して有意に小さかった。

考察

2層モデルでは、封入物にHo-YAGレーザーが照射されると封入物は2層の間に飛散したが、Excimerレーザーの照射では殆ど封入物は飛散せず照射された部分が蒸散したのみであった。つまり、Excimer レーザーはより動脈解離を発生しにくい線種であると考えられた。Ho-YAG レーザーでは、解離の大きさはレーザーエネルギーの関数で表すことができた。つまりレーザー照射1回あたりのエネルギーが大きくなればなるほど組織障害は大きくなるため、より小さなエネルギーで照射を行うことが望ましいと考えられる。Excimer レーザーのエネルギーはHo-YAGレーザーの1/30程度であるため、組織障害はより小さくなったものと思われる。臨床使用での効果はHo-YAGレーザーも Excimerレーザーも同程度であるが、この原因はそれぞれのレーザーのパルス幅の違いにあると考えられる。つまりより大きなパワをもつレーザーがより有用であると思われる。

1層モデルに対してパルスレーザーが照射されると、寒天壁に亀裂が生じた。レーザー照射が動脈穿孔を起こす機序は、レーザーが動脈壁を蒸散し穴を開けるためではなく、動脈の狭窄部位あるいは閉塞部位への照射で壁に亀裂が生じ、これが外膜に達し動脈穿孔となると考えられる。定量的な比較は行わなかったがExcimerレーザーにより生じた亀裂はHo-YAGレーザーより小さく、この点からもExcimerレーザーはより動脈穿孔を起こしづらい線種であると考えられた。

口頭発表にあたり、大浦教授より照射方向の決め方、本モデルが臨床の条件と適合するのか、また加藤教授からは実験式を導く意味、動物での検討の必要性、PTLCAとPTCAの適用対象等について質問がなされたが、申請者は概ね適切な回答をなし得た。副査の大浦教授、加藤教授には後日個別に審査を受け合格と判定された。

本研究は斬新なアイデアを基にして PTLCA に用いるべきレーザーの条件と開発の方針を示し、この分野の発展に寄与するものであり、よって博士（医学）の学位授与に値するものと判定された。