

# 冠動脈内視鏡及び冠動脈レーザー形成術に関する研究

## 1. 目的

- 1) 経皮経管的に冠動脈病変を評価し、かつ治療も可能な血管内視鏡の開発、血管超音波内視鏡・レーザー合体型装置の開発と、それによる基礎的、臨床的検討を行うこと（東京大学）
- 2) 冠動脈内視鏡蛍光スペクトル解析装置の開発と、それによる動脈硬化スペクトルの自動解析とレーザーの自動照射装置の開発を行うこと（東京医科大学）
- 3) 経皮的冠動脈形成術後の病変を血管内視鏡、血管内エコーを用いて評価し、冠動脈造影所見と対比検討すること（藤田学園保健衛生大学）
- 4) 不安定狭心症や急性心筋梗塞発症早期の責任冠動脈病変部を冠動脈内視鏡（自開発）により in vivo で肉眼的に検索すること（東京警察病院）

## 2. 組織

本研究は以下の4施設の共同研究である。

- 1) 東京大学医学部第二内科  
責任者 内田 康美 助教授
- 2) 東京医科大学第二内科  
責任者 伊吹山 千春 教授
- 3) 藤田学園保健衛生大学医学部内科  
責任者 野村 雅則 助教授
- 4) 東京警察病院循環器センター  
責任者 井上 清 部長

本研究の総括責任者 東京医科大学第二内科  
伊吹山 千春

## 3. 計画及び材料と方法

### 研究1（東京大学）

- (1) 新たに開発した 5F 3ルーメン・バルーン付誘導カテーテルと 0.5mm ファイバースコープを用い、計 129 例について経皮経管的に冠動脈を観察し、29 例については PTCA 前後で比較。そのうち 9 例で慢性期の変化を観察した。
- (2) 血管内超音波内視鏡とファイバースコープ合体型カテーテルシステムを開発し、末梢血管、大血管および冠動脈についてその妥当性を検討した。
- (3) 冠動脈レーザー血管形成術を行う一環として、Nd:YAG 先端温度自動制御型カテーテルシステムを開発し末梢動脈で検討した。

## 研究 2 (東京医科大学)

- (1) 動脈硬化家兎大動脈を用い、Hematoporphyrin Derivatives (HpD) または Doxycyclin (DC) を静注。その後蛍光スペクトル解析装置を大動脈内に挿入し、動脈硬化部位で励起光 (Hg-Xe Lamp 405nm) にて励起し、その蛍光を採取した。更に同部位を摘出後、Hematoxylin-Eosin (HE) 染色および Elastica Van Gieson (EVG) 染色にて光学顕微鏡にて観察し、顕微鏡所見と蛍光 pattern とを比較検討した。また、光感受性物質非投与の動脈硬化家兎を用い、中膜の自家蛍光を採取した。
- (2) 屍体人冠動脈を使用し、HpD または DC に一定時間浸した後(1)と同様に蛍光を採取し、同様の検討を加えた。
- (3) 冠動脈に有意狭窄を認める虚血性心疾患々者に冠動脈造影を行った後、血管内視鏡 (AS) を double guiding catheter 法にて冠動脈目的部位に近接させ観察後、スペクトル解析を施行した。数例では DC200mg を静脈内投与後同様な測定を行い内視鏡所見との比較検討および(1)で得たデータとの比較検討を加えた。

## 研究 3 (藤田学園保健衛生大学)

待期的 PTCA を施行された虚血性心疾患々者 25 例を対象に、PTCA 終了時に血管内視鏡と血管内エコーによる冠動脈内腔の観察を行った。標的とする冠動脈高度狭窄病変に対して良好な拡張が得られたことを確認後、PTCA のシステムを利用して、0.014 ガイドワイヤー留置下に両法による観察を行った。

### (1) 血管内視鏡による観察

血管内視鏡カテーテルは外径 4.3F で 3000 画素のファイバーを有する。冠動脈内腔の観察は PTCA による拡張部を中心にそれより近位部、遠位部で行った。鮮明な視野を得るためにラテックスを材質とするバルーンにより血管内腔を閉塞し、加温ヘパリンカロ生理食塩液で血液を排除し、約 5~10 秒間内腔を観察した。

### (2) 血管内エコーによる観察

血管内エコーカテーテルは外径 4.3F で先端に 30MHz のトランスデューサーが装着されている。冠動脈入口部より PTCA バルーンによる拡張部を越えて、その末梢まで連続的に観察した。

両者による冠動脈内腔の観察時は、その観察部位の固定のため、エックス線による冠動脈透視画面を随時記録した。本研究では PTCA 後の冠動脈病変について、残存する動脈硬化性粥腫および内膜の肥厚、血管内膜中膜の解離、血栓の 3 項目について検討を行った。

## 研究 4 (東京警察病院)

急性心筋梗塞 (AMI) 発症早期 52 例、発作時期にある不安定狭心症 (UA) 28 例の計 80 例を対象とし、それらの 166 冠状動脈分節の内視鏡観察を行った。

経皮経管的冠状動脈内視鏡は通常の冠動脈造影術中に併せ実施した。責任病変部内腔の in vivo 肉眼による病理学的所見をもとに冠動脈粥状硬化症の血管内視鏡による定義を設定し、in vivo 肉眼的病理所見にみる重症度をもとに形態分類を試みた。また、分類した形態それぞれの遭遇頻度と臨床病態との関係を検討した。

観察部位は LAD 近位部 48、LCX 近位部 33、RCA 近位部 19 である。AMI 18 例については PTCA や PTCR の施行前後で責任病変部内腔の観察を行った。また、経静脈的冠動脈血栓溶解療法を行った 14 例については治療後の内腔観察を行った。一方、UA 14 例では PTCA が施行され、うち 7 例は PTCA 前後で内腔観察を行った。

#### 4. 成果

##### 研究 1 (東京大学)

- (1) 129 例中 118 例で冠動脈の観察に成功した。狭窄動脈はプラークと血栓に区別され、プラークは regular plaque と complex plaque とに区別された。complex plaque は不安定狭心症や陳旧性心筋梗塞に高頻度にみられた。閉塞性血栓は急性心筋梗塞全例に認められた。PTCA 後では内膜剥・解離、血栓形成、出血などがみられた。白色のプラークで剥離裂開が高頻度であった。
- (2) 末梢動脈および大動脈、左心室において超音波とファイバースコープにより同一部位の内面の変化と壁構造とを同時に観察し得た。
- (3) 慢性末梢動脈閉塞症 14 例についてレーザー血管形成術を行った。平均閉塞長は 15.2cm であり、12 例では完全閉塞であったが全例で再開通をみた。冠動脈については動物実験のみにとどまった。

##### 研究 2 (東京医科大学)

- (1) 家兎大動脈における実験では HpD 投与群では 630nm と、690nm にピークを有する波形が観察された。非投与群では 530nm にピークを有する中膜の自家蛍光が得られた。HpD、DC の蛍光は動脈硬化が進展するに従い長波長側へシフトし、波高が減高することが顕微鏡所見と比較することにより確認した。
- (2) 屍体人冠動脈でも同様の結果が得られた。
- (3) 臨床においても冠動脈硬化巣から明瞭に蛍光が得られ、造影や内視鏡所見では判定できない軽微な動脈硬化も検出できた。

##### 研究 3 (藤田学園保健衛生大学)

冠動脈造影検査、血管内視鏡、血管内エコーによる各項目毎の検出頻度は PTCA 後の残存する動脈硬化性粥腫、内膜肥厚については、血管内視鏡、血管内エコーとも全例で検出されたが、冠動脈造影検査では約半数の症例で粥腫を確認できなかった。血管壁の解離については血管内視鏡では約 70% の症例に認め、血管内エコーでもほぼ同程度に確認された。しかし冠動脈造影所見からは 1/3 の症例でその存在が確認されたのみであった。明らかな血栓像は血管内視鏡で 60% 以上の症例で認めた。血管内エコーではその認識が困難であり、冠動脈造影検査上も確認できた症例はごく僅かであった。

##### 研究 4 (東京警察病院)

急性心筋梗塞発症早期 52 例と発作時期不安定狭心症 28 例の計 80 例において責任病変部内腔を内視鏡により観察し、前者では全例に血栓が、後者では 71% に血栓を認めた。粥腫とその近位部にみられた正常ないし軽～中等症動脈硬化病変部内視鏡所見との対比から、

冠状動脈正常内壁部と粥状動脈硬化病変部に対し、以下の如き内視鏡的定義を設定した。  
正常内壁：収縮、拡張などの運動を示し、表面は平坦、平滑で、色調は淡橙色で光沢を有する。

血栓：内腔に付着あるいは浮遊する赤色塊で、色調はその陳旧度により様々な gradation を呈する。

粥腫：動きを欠如し内腔へ凸、表面は粗、白・黄・茶・褐色等斑状色調を呈する。血栓に被覆されているか、血栓が付着している粥腫では、thrombolysis により血栓を除去した状況で観察される粥腫を形態的に 5 型に分類した。Ⅰ型（12%）：表面平坦かつ滑らかで光沢あり、白・淡黄色調を呈する。Ⅱ型（12%）：表面平坦、しかし粗で、白・淡黄色であるが、部分的に茶褐色斑状色調を帯びる。Ⅲ型（26%）：表面凹凸不整で粗、白・淡黄・茶褐色斑状色調を呈する。Ⅳ型（38%）：ポリープの集落・融合的様相を呈し、表面は粗、白・淡黄・茶褐色斑状色調を呈する。Ⅴ型（12%）：表面凹凸不整で粗、斑状色調を呈し、その一部の例には表面部分に潰瘍形成あるいは粥腫の破綻、裂開をみる。急性心筋梗塞発症早期や発作重積期の不安定狭心症など、所謂急性冠状動脈症候群の責任冠動脈病変部にはⅢ型～Ⅴ型の不安定粥腫が 76% の頻度で認められたことになる。また急性心筋梗塞群は不安定狭心症群に比してⅣ型～Ⅴ型の頻度が高い。thrombolytic reperfusion 後に高率に生じる reocclusion には再血栓形成による血栓塞栓が関与している。急性心筋梗塞の thrombolysis 後あるいは、不安定狭心症例での責任病変部には、成熟した粥腫がみられ、その周辺に lipidosi s を伴う例が多くみられた。尚、PTCA 後の reocclusion や restenosis 等は粥状動脈硬化巣を取り巻く正常ないし軽症動脈硬化部分の損傷が大きい例に高頻度にみられる傾向があった。

## 5. 考察

### 研究 1（東京大学）

- (1) 新しく開発したファイバースコープシステムにより経皮経管的冠動脈病変を観察し得ることが判明した。今回は PTCA のみについて術後の評価を行ったが、今後レーザー冠動脈形成術を含む各種 intervention の評価や、再狭窄の機序の解明、動脈硬化の退縮機構の検討にも用いることができると考えられる。
- (2) 超音波とファイバースコープによる同時観察は末梢血管や大動脈、心室では可能であったが、カテーテルが 9F と太いため、冠動脈については十分な観察はできなかった。今後カテーテルのサイズの小さいものを開発し検討する予定である。
- (3) レーザー血管形成術も末梢動脈については良好な成績を得たが、冠動脈に応用する為にはさらに装置の工夫が必要と判断された。

### 研究 2（東京医科大学）

新しく開発した(3)システムは冠動脈硬化の詳細な臨床診断に有用と考えられた。また、本法を利用し、冠動脈レーザー形成術中に蛍光を測定すれば硬化内膜の ablation の程度が観察され、安全かつ効果的にレーザー形成術が施行できると考えられる。

### 研究 3 (藤田学園保健衛生大学)

冠動脈造影検査は冠動脈病変を評価するには現時点では最も信頼がおける検査法であるが盲点も少ない。冠動脈造影法に加え、血管内視鏡と血管内エコーを加えた結果、冠動脈病変について壁の解離、血栓の認識、その種類の識別が可能であった。又、残存粥腫の定量化も試みた。これらの2法をさらに改良することにより冠動脈病変の形態学的、組織学的評価により多くの情報が得られると考えられる。

### 研究 4 (東京警察病院)

急性心筋梗塞発症早期や不安定狭心症における冠動脈責任病変部には血栓が付着した粥腫(64%)、粥腫のみ(28%)、血栓のみ(8%)が存在し、急性冠状動脈症候群発症の引き金として血栓塞栓の役割が大きいことが示唆される。急性冠状動脈症候群では粥腫はⅢ型～Ⅴ型が多く、内膜損傷が高度であることが、血栓の発生と血栓塞栓の重要な因子として本症候群の成立に関与していることを示すものと考えられる。成熟度の高い粥腫と血栓形成の間に密な因果関係があることが示唆される。

### 研究 1 (東京大学)

- (1) Uchida Y, Hirose J, Tomaru T : Combined use of ultrasound and fiberscope for observation of vascular changes. (SPIE 発表予定)

### 研究 2 (東京医科大学)

- (1) Study of Laser Angioplasty using Angioscope-Fluorescence Analyser System. 白石裕盛 大池康久 浅原孝之 内藤雄一 白井幹雄 楽得博之 加藤富嗣 山澤育宏 伊吹山千晴 ; 第 11 回レーザー医学会大会 論文集 ; 309, 1990
- (2) 光感受性物質を用いた血管内視鏡蛍光スペクトル解析装置の検討 浅原孝之 内藤雄一 白井幹雄 楽得博之 大池康久 加藤富嗣 白石裕盛 中島均 山澤育宏 伊吹山千晴 ; 第 88 回日本内科学会講演会 1991 4 4
- (3) テトラサイクリンを用いた動脈硬化の IN VIVO における蛍光診断 加藤富嗣 白石裕盛 大池康久 浅原孝之 内藤雄一 白井幹雄 楽得博之 山澤育宏 伊吹山千晴 第 55 回日本循環器学会学術集会 1991 3 31
- (4) 感光色素を用いた蛍光ガイドレーザー血管形成術の基礎的研究 白井幹雄 加藤富嗣 白石裕盛 大池康久 浅原孝之 内藤雄一 楽得博之 山澤育宏 伊吹山千晴 第 55 回日本循環器学会学術集会 1991 4 1
- (5) 新型血管内視鏡血管スペクトル解析装置によるレーザー血管形成術誘導の検討 浅原孝之 白井幹雄 加藤富嗣 白石裕盛 大池康久 内藤雄一 楽得博之 山澤育宏 伊吹山千晴 第 55 回日本循環器学会学術集会 1991 4 1

- (6) 接触照射型蛍光採取ファイバーによる動脈硬化診断の検討—Mixed Bundle Fiber の開発 楽得博之 浅原孝之 臼井幹雄 加藤富嗣 白石裕盛 大池康久 内藤雄一 山澤育宏 伊吹山千晴 第 55 回日本循環器学会学術集会 1991 4 1
- (7) Steadable Mixed Bundle Fiber を用いた血管スペクトル測定 of 検討 白石裕盛 第 32 回日本脈管学会総会 1991 10 25
- (8) メチレンブルーを用いた動脈硬化診断及び治療 白石裕盛 楽得博之 雨宮正 浅原孝之 臼井幹雄 加藤富嗣 大池康久 内藤雄一 山澤育宏 伊吹山千晴 第 56 回日本循環器学会学術集会 1992 3 25
- (9) Intelligent laser system の開発 (1) 動脈硬化自動解析診断のための蛍光スペクトル解析の検討 楽得博之 浅原孝之 臼井幹雄 加藤富嗣 白石裕盛 大池康久 雨宮正 内藤雄一 山澤育宏 伊吹山千晴 第 56 回日本循環器学会学術集会 1992 3 26
- (10) テトラサイクリンおよび HpD を用いた人死体心臓冠動脈における動脈硬化巣の蛍光診断 加藤富嗣 白石裕盛 大池康久 浅原孝之 内藤雄一 臼井幹雄 楽得博之 雨宮正 山澤育宏 伊吹山千晴 第 56 回日本循環器学会学術集会 1992 3 26
- (11) 血管内視鏡蛍光スペクトル解析装置による動脈硬化診断の臨床応用 内藤雄一 楽得博之 浅原孝之 臼井幹雄 加藤富嗣 白石裕盛 大池康久 雨宮正 山澤育宏 伊吹山千晴 第 56 回日本循環器学会学術集会 1992 3 25
- (12) Intelligent laser system の開発 (2) 多方向蛍光解析レーザーカテーテルの検討 浅原孝之 加藤富嗣 白石裕盛 大池康久 内藤雄一 臼井幹雄 楽得博之 雨宮正 山澤育宏 伊吹山千晴 第 56 回日本循環器学会学術集会 1992 3 25

### 研究 3 (藤田学園保健衛生大学)

- (1) 野村雅則, 木村衛, 安藤俊量ほか: 血管内視鏡と血管内エコー法による PTCA 後の冠動脈病変の評価. 第 6 回心臓血管内視鏡, レーザー形成術研究会抄録集 70~73, 1992.
- (2) 野村雅則, 安藤俊量, 長谷川祐ほか: 血管内エコーによる動脈硬化症病変の評価—臨床的検討—. 脈管学 33(1), 1993. (印刷中)
- (3) Nomura M., Ando T., Kimura M. et al.: Clinical assessment of coronary morphology after balloon angioplasty by percutaneous intravascular angioscopy and ultrasound imaging catheter. (発売予定)

研究 4 (東京警察病院)

I. 口演発表

1. Kiyoshi Inoue : Angioscopic Definition and Classification of In Vivo Coronary Atherosclerosis in Unstable Angina and Acute Myocardial Infarction.  
American College of Cardiology Cardiovascular Conference at Hawaii.  
February 11, 1991
2. Kiyoshi Inoue, Keiichi Kuwaki, Tetsuro Shirai, Hidenobu Ochiai, Yoshio Mukaiyama, Kiyoshi Maeda : Frequency and Classification of In Vivo Coronary Atherosclerosis In Acute Coronary Syndrome As Encountered Using Percutaneous Angioscopy.  
40th Annual Scientific Session American College of Cardiology.  
Atlanta, Georgia March 4, 1991
3. 井上清 : 冠血管内視鏡法. 第 74 回国際胸部医師会日本支部会. 東京. 3.9, 1991
4. 落合秀宣、井上清、桑木綱一、白井徹郎、向山美雄、前田潔、鷹野悦子、湊久利 : 冠血管内視鏡法による PTCA 施術冠状動脈病変部の検索成績.  
第 55 回日本循環器学会学術集会 3.31, 1991
5. 桑木綱一、井上清、白井徹郎、落合秀宣、向山美雄、前田潔、鷹野悦子、湊久利 : 冠血管内視鏡からみた PTCA の検討. 第 55 回日本循環器学会学術集会 3.31, 1991
6. 桑木綱一、井上清、白井徹郎、落合秀宣、向山美雄、前田潔、鷹野悦子、湊久利 : 冠血管内視鏡下に見られる冠血管内腔の拍動性変化の冠状動脈病態に於ける意義. 第 55 回日本循環器学会学術集会 4.2, 1991
7. 井上清、桑木綱一、白井徹郎、落合秀宣、向山美雄、鷹野悦子、前田潔、湊久利 : 冠動脈粥状硬化症の内視鏡分類. 第 55 回日本循環器学会学術集会 4.2, 1991
8. Kiyoshi Inoue : Use of lipid-lowering drug by pravastatin in patients undergoing acute coronary event as monitored using coronary angiography.  
Fourth International Symposium Cardiovascular Pharmacotherapy.  
Geneva, Swiss 4.21, 1991
9. Kiyoshi Inoue : Angioscopic Coronary. Communicatio Medicae Cardiologicae. Paris, France 4.27, 1991
10. 井上清 : 血管内視鏡からみた心筋梗塞の発生機序. 第 22 回心筋梗塞研究会. 名古屋 5.31, 1991

11. 井上清：急性冠狀動脈症候群の血管内視学. 中華医学会. Taipei, Taiwan 6.7, 1991
12. Kiyoshi Inoue : Angioscopic Clues to the Mechanisma of Acute Closure/Restenosis Following Angioplasty. American College of Cardiology.  
Future Direction in Interventional Cardiology.  
Santa Barbara, CA, USA 9.20, 1991
13. 井上清、桑木綱一、白井徹郎、落合秀宣、向山美雄、鷹野悦子、前田潔、湊久利：私共の開発による経皮経管的冠狀動脈内視鏡法の実施成績からみた本法の効用・制約、今後の展開等について. 第32回日本脈管学会総会シンポジウム 10.24, 1991
14. Kiyoshi Inoue : Reperfusion-Reocclusion : Coronary Angioscopic Observations. Seventh International Workshop on Thrombolysis ANd Interventional Therapy In Acute Myocardial Infarction. Anaheim, CA, USA 11.10, 1991

## II. 誌上発表

1. 井上清：経皮経管的冠狀動脈内視鏡法の手技的要項.  
THERAPEUTIC RESEARCH 12(3):159, 1991
2. 井上清、落合秀宣：冠血管内視鏡、Short Seminar：循環機能検査  
内科 68(6)：1144, 1991
3. 井上清：血管内視鏡法 angioscopy. 心臓病診断最新情報 中外医学社 277, 1991
4. 井上清：血管内視鏡. 今日の循環器疾患治療指針. 細田瑳一編 医学書院 92, 1992
5. 井上清：血管内視鏡. 循環器疾患の画像診断. 内科 69(5)：894, 1992
6. 井上清：血管内視鏡下血管形成術. 内視鏡治療. 治療学 26(4):82, 1992