

レーザー心筋内血管新生術

富永, 隆治
九州大学心臓外科 : 助教授

<https://doi.org/10.15017/7238730>

出版情報 : 福岡醫學雑誌. 89 (12), pp.329-332, 1998-12-25. 福岡医学会
バージョン :
権利関係 :



解 説

レーザー心筋内血管新生術

九州大学心臓外科助教授

富 永 隆 治

はじめに

薬物療法が無効でかつ、解剖学的理由、すなわち冠動脈径が細く(1 mm 以下)通常の冠動脈バイパス手術や、経皮的バルーン血管形成術(PTCA)をはじめとするカテーテル治療が不可能な、いわば末期的な、心筋虚血を伴う慢性狭心症患者の治療法として、レーザー心筋内血管新生術(TMLR: Transmyocardial Laser Revascularization)が注目されている。これは、虚血部心筋に左室外側より左室内腔に向け channel を作成し、左室内腔より直接心筋へ血液を灌流させる方法である。channel 作成には径 1 mm の針, YAG レーザーおよび CO₂ レーザーを用いる方法があるが、本稿では CO₂ レーザーによる TMLR について概説する。

1. 歴 史 的 背 景

左室腔内から心筋への直接的血行再建術の可能性は、1930 年代の Wearn らの報告にすでに言及されているが、実験的にその虚血心筋に対する有用性を検討したのは 1965 年、インドの Sen らの報告³⁾ がはじめてであった。彼らは犬の心臓に針(1.2 mm 径)で 1 cm² あたり平均 20 個の多数の channel を作成し、冠動脈結紮による心筋梗塞を誘発したところ、コントロールに比し、channel 作成群で有意に梗塞領域が狭いことを報告した。その後、この方法は主に Pifarre ら⁴⁾ の group によって徹底的に否定される。彼らは心筋内圧、左室内圧および大動脈圧を測定し、拡張期、収縮期のいずれにおいても心室圧は心筋内圧よりも低く、血液が直接左室内より心筋に灌流されることはないとした。針で作成した channel が早期に閉塞してしまうことも、この方法の有用性の否定に結びついた。1980 年代に入り Mirhoseini らは、高出力の CO₂ レーザーに着目した。高エネルギーレーザーにより、一瞬にして左室壁に貫壁性に channel を作成すると、channel 周囲の組織の傷害は少なく、かつ、心外膜側は血栓により閉塞してしまうが、心内膜側の channel は長期にわたり開存し、左室腔から心筋へ血液が灌流されることが報告され、臨床的にもその有用性が着目されるに至った。米国にて 1990 年より第 1 相の臨床治験が始まり、第 2 相、第 3 相を経て本年 FDA (Food and Drug Administration, 食品医薬品局; 日本の厚生省に該当する)にて TMLR の有効性が認められ、CO₂ レーザー発生装置であるハートレーザー (PLC Medical Systems, Inc., Franklin, MA) の臨床使用が認可された。ハートレーザーの特徴は強力ということと心電図に同期して拡張期にのみレーザーが発射される点である。レーザーは水分があると極端に減衰するので左室径が最大となる拡張期には左室の目的部位と反対側の壁を傷害することはない。また、発射時間が極めて短い(通常 50 msec. 程度)ため心臓の vulnerable period に当たり致死的な不整脈を誘発するようなこともない。ただし、単に心臓に穴をあけるだけにしては装置は大きく(1 m×1 m×2 m)、重く(1,000 kg)かつ高価であり、なお改良の余地があるように思われる。

Ryuji TOMINAGA

Department of Cardiovascular Surgery, Faculty of Medicine, Kyushu University 60, Fukuoka 812-8582

本装置を用いて、本邦でも 1997 年より全国 17 施設、目標症例 60 例で臨床治験が開始され、現在迄に 70 数例に適用されている。

2. 臨 床 成 績

現在迄に全世界で 4,000 例以上の臨床例があるが、最も重要な米国での CO₂ レーザーシステムによる TMLR の臨床治験について述べる。

1992 年に開始された第 2 相の臨床治験¹⁾は、全米 8 施設で行われた。CABG/PTCA が不可能な CCS 分類 (カナダ心臓血管協会狭心症分類, 表 1) 3~4 度の患者 200 例が対象となった。不安定狭心症が 89%, 心筋梗塞の既往歴が 78% にみられ, 82% の患者で過去に冠動脈バイパス手術が施行されていた。このことは、対象症例がかなり重症の末期的症例であることを意味する。また、いずれの症例も心筋シンチで viable な、壊死に陥っていない虚血領域が確認されている。

手術は全例単独 TMLR で、左開胸非体外循環下に 1 cm² あたり 1 個の割合で貫壁性に径 1 mm の channel を平均 30 個作成した。左室壁を貫通したか否かは経食道エコー (TEE: Transesophageal Echography) にて確認した。貫通した場合、レーザーによって組織が蒸散するため、エコー上、左室腔内で air bubble 様に見える。作成したチャンネルからの出血は圧迫のみで止血しえた。平均の ICU 滞在日数は 2 日、入院日数は 7 日で、患者は術後 3, 6 および 12 ヶ月目に診察を受け、自覚症状の変化、活動の程度についてチェックされ、同時にタリウム心筋シンチ検査が施行された。手術死亡は 18 例 (9%) で、うち 5 例が再手術例であった。手術死亡率が高い理由は、前述したごとく術前の患者の状態が重症であったことによる。又この手術死亡率は術前の左心機能に逆相関し、左室駆出率 45% 以上のものは 2% の死亡率に対し、45% 以下のものは 14% と有意 ($p < 0.005$) に成績も不良であった。しかし CCS 狭心症分類では 80% の患者において術後明らかな改善が認められた。とくに CCS 分類で 2 度以上の改善を認めたものが 76% をしめた。タリウム心筋シンチでも、虚血領域の有意な縮小化が認められた。

1995 年から行われた第 3 相の臨床治験では、対象患者 192 人 (いずれも CCS 分類 3 度あるいは 4 度) を無作為に TMLR 治療群と従来の薬物療法の二群に分け、12 ヶ月間 follow した。2 群間で術前の重症度に差はなかった。TMLR 治療群では 76% が 12 ヶ月後に CCS 分類 0~2 度に改善したが、薬物療法群では 30% ($p < 0.001$) が CCS 分類 0~2 度になったにすぎなかった。CCS 分類が 2 度以上改善したものを治療上の成功とすると、TMLR 群は 72%, 薬物療法群 13% と統計学的な有意差 ($p < 0.001$) を認めた。生活の質に関する検討でも、有意に TMLR 群で良好であった。心筋シンチによる評価でも 3, 6, 12 ヶ月の経過観察の時点で、有意に TMLR 群で虚血の軽減が認められた。

表 1 CCS 分類 (カナダ心臓血管協会)

クラス 0: 狭心症が生じない。

クラス 1: 徒歩及び階段登りのような日常的な身体活動では狭心症を生じない。仕事またはレクリエーション中の激しく、速く、かつ持続する労作により生じる狭心症。

クラス 2: 以下のような日常生活が多少制限される状態、速いスペースでの徒歩または階段登り、登坂、食後、寒冷下、強風下、感情的ストレス下、または起床後 2~3 時間以内の徒歩または階段登り。2 ブロック以上の平地歩行、および普通のペースおよび普通の条件下で一般的な階段を 1 階以上登る。

クラス 3: 日常生活の著明な制限。1 から 2 ブロックの平地歩行、および普通の条件下および普通のペースで階段を 1 階登る。

クラス 4: そのような身体活動をも狭心を生じることなく行うことが不可能—狭心症が安静時にも生じ得る。

個人情報保護のため非表示

表 2 教室における TMLR 症例

症例	年齢・性	術前診断	OMI	過去の治療	狭心症状	運動能
1.		労作性狭心症	+	CABG	改善	改善
2.		不安定狭心症	+	CABG	改善	改善
3.		Silent ischemia	+	CABG	無症状	無施行*
4.		不安定狭心症	—	PTCA	改善	改善
5.		労作性狭心症	+	CABG	改善	改善

*血液透析中で全盲のため施行せず。OMI：陳旧性心筋梗塞 CABG：冠動脈バイパス術

追跡期間中の急性心筋梗塞の発生率は TMLR 群で 10%，薬物療法群 20% と TMLR 群で低値であったが統計学的な有意差はなかった。ただし不安定狭心症の発生率は、12 ヶ月の follow 期間で薬物療法群 75% に比し、TMLR 群で 14% と有意に TMLR 群で低値であった。

第 3 相期後に登録された患者 192 人中、1 年生存率 TMLR 群 85%，薬物療法群は 78% で有意差は認められなかったが、TMLR は狭心症の症状を有意に改善し、心筋灌流を著しく増加させ心機能と共に運動機能において、総体的な改善をもたらすことが明らかとなった。

前述したごとく、本邦でも 1997 年 4 月より臨床治験が始まり、現在迄に 71 例の報告がある。手術死亡は 1 例のみであった。冠動脈バイパス併用が 41 例、TMLR 単独が 30 例であった。臨床症状の改善は併用、単独いずれの群でも明らかで、心筋シンチの所見も患者の症状改善を支持するものであった。表 2 に教室における 5 例の結果を示した。いずれも冠動脈バイパス併用療法で、再手術例が多いのが特徴である。Silent ischemia（無痛性心筋虚血）の 1 例を除いて狭心症の症状は全例において改善した。Silent ischemia の症例も、透析中の心筋虚血の徴候は消失した。ただし、併用療法では TMLR の評価が困難となることは否めない。

3. 基礎的研究

TMLR 治療の特殊性はその効果のメカニズムが充分解明されずに臨床応用が先行している点にある。Wearn や Sen ら⁵⁾の考え方は、直接左心腔内と交通することで、収縮期に心筋内に“arterio-sinusoidal vessel”あるいは血液の“湖 lake”が作成され、これが拡張期に心筋内に灌流されるとするものであった。実際ハ虫類の心臓の内面は絨毛状で、血液との接触面積が極めて大で、ワニの心臓でのマイクロスフェア及び鋳型模型を用いた検討でも大部分の血流が心臓内腔より供給されていることが確認されている。しかし、ほ乳類の心臓をハ虫類のそれに变化させる可能性に関しては前述したごとく、すでに Pifarre ら⁴⁾の否定的な意見もある。その後 Mirhorseini らは注射針において作成された channel は穿刺後、急速に閉塞しており、その効果が消失するが、高エネルギーの CO₂ レーザーで channel を作成すると、チャンネル周辺の組織の損傷が少なく、心外膜側が閉塞した後でも内膜側のチャンネルは長期にわたり開存していたと報告した。CO₂ レーザーは大変強力で、10 cm 程度の木材を一瞬にして、簡単に穿孔することが可能である。ただし水分により高度に減衰する。臨床の TMLR 第一例目は Mirhorseini の手によって Milwaukee の St. Lakes 病院で冠動脈バイパスとの併用で行われた。術後の心筋シンチ及び 5 年後、癌死した症例の心臓で、TMLR によって作成された channel が開存していたことが見出された。しかしその後の動物実験では、channel の長期開存性やその有効性に関して一定の統一的理解が得られていない²⁾⁶⁾。レーザーを用いて作成した channel が 30 日間開存していたとするものから、むしろ Needle による channel 作成の方が有効とする意見もあり、現在ではレーザーによって作成された channel も早期に閉塞するのではないかと考える研究者が多い。レーザーが心表面の知覚神経を破壊するために臨床的に狭心痛が軽減するとした報告もある。TMLR による症状の改善がむしろ、虚血心筋に無理な運動負荷をかけることになり危険であることより注目されたが、TMLR 後の心筋シンチでの改善を説明することができず、この見解も大方の同意を得るには至っていない。TMLR 症例の剖検例の集積とともに

にレーザーにより作成した channel の長期開存が疑問視される中, Pelletier ら³⁾ は TMLR による血管新生 angiogenesis の所見と同時に transforming growth factor-beta および, basic-fibroblast growth factor の活性上昇を認め, これらが TMLR 後の血管新生を引き起こし, ひいては狭心症の改善をもたらすとした, b-fibroblast growth factor の冠動脈内注入が心筋梗塞領域を減少させたとの報告⁷⁾ や, transforming growth factor-beta が血管新生に関与しているとの報告があり, 興味深い。ただし TMLR 後の狭心症状改善は術後極めて速やかであり, 血管新生—側副血行路の発達との時間的ずれは否めない。いずれにせよ臨床応用が先行した形となった TMLR の正確な mechanism の説明が望まれる。

文 献

- 1) Horvath KA, Cohn LH, Cooley DA, Crew JR, Frazier OH, Griffith BP, Kadipasaoglu K, Lansing A, Mannting F, March R, Mirhoseini MR and Smith C: Transmyocardial laser revascularization: results of multicenter trial with transmyocardial laser revascularization used as sole therapy for end-stage coronary artery disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 113: 645-654, 1997.
- 2) Mack CA, Magovern CJ, Hahn RT, Sanborn T, Lanning L, Ko W, Isom OW and Rosengart TK: Channel patency and neovascularization after transmyocardial revascularization using an excimer laser. *Circulation* 96 (suppl II): II-65-II-69, 1997.
- 3) Pelletier MP, Giaid A, Sivaraman S, Dorfman J, Li CM, Philip A, Chiu CJ: Angiogenesis and growth factor expression in a model of transmyocardial revascularization. *Ann Thorac Surg* 66: 12-18, 1998.
- 4) Pifarre R, Jasuja ML, Lynch RD and Neville WE: Myocardial revascularization by transmyocardial acupuncture. A physiologic impossibility. *J Thorac Cardiovasc Surg* 58: 424-431, 1969.
- 5) Sen PK, Udwadia TE, Kinare SG and Parulkar GB: Transmyocardial acupuncture. A new approach to myocardial revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 50: 181-189, 1965.
- 6) Whittaker P, Rakusan K and Kloner RA: Transmural channels can protect ischemic tissue. Assessment of long-term myocardial response to laser-and needle-made channels. *Circulation* 93: 143-152, 1996.
- 7) Yanagisawa-Miwa A, Uchida Y, Nakamura F, Tomaru T, Kido H, Kamijo T, Sugimoto T, Kaji K, Utsuyama M, Kurashima C and Ito H: Salvage of infarcted myocardium by angiogenic action of basic fibroblast growth factor. *Science* 257: 1401-1403, 1992.