

課題番号 45

ヤギ実験モデルを用いた急性大動脈解離に対する ベアステントの治療効果の評価

[1] 組織

代表者：大久保 由華

(新潟大学医歯学総合研究科
呼吸循環外科学分野)

対応者：山家 智之 (東北大学加齢医学研究所)

白石 泰之 (東北大学加齢医学研究所)

分担者：

榛沢 和彦 (新潟大学医歯学総合研究科)

青木 賢治 (新潟大学医歯学総合研究科)

研究費：物件費 230,600 円，旅費 69,400 円

[2] 研究経過

現在臨床では大動脈瘤、大動脈解離の治療にステントグラフト内挿術が低侵襲手術として用いられている。しかしグラフトにより脳、腸管への主要動脈の入口部閉塞を合併すると重篤かつ不可逆的臓器障害が不可避であるばかりか、肋間動脈の閉塞でも状況によっては脊髄虚血の原因となる。

大動脈解離では解離腔が拡大し、真腔が相対的に狭細化することがあり重篤化に至る。このような変化は解離腔と真腔の血流量や内圧のバランスによって規定されている。したがってステント等によって真腔を強制的に拡大させれば、内膜亀裂を被覆閉鎖しなくとも解離腔の血流や内圧が低下し血栓化につながる可能性がある。

そこで大動脈解離の次世代治療として、分枝閉塞回避のためにグラフトを使用せず、ステントのみで解離腔の血栓化を目指す。本共同研究では、そのために必要な解剖学的条件、流体力学的条件、ステントに求められるデバイス特性を山羊大動脈解離モデルで検討することを目的として研究を行った。

以下、研究活動状況の概要を記す。

山羊大動脈解離モデル作製：全身麻酔下に開胸し大動脈を外膜および中膜の途中までスリット状に切開した。この切開に挿入した脳へらで中膜を長軸方向に裂くことで解離腔を作成した。全身ヘパリン化

後にさらにスリット状切開を内腔に達するまで深くして内膜亀裂を作成した(図1)。外膜を直接縫合または自家心嚢膜パッチを用いて縫合し切開部を止血した。末梢側にも同様に内膜亀裂を作成した。大動脈内、解離腔内に圧測定用のカテーテルを留置した。

Acute aortic dissection by Shiraishi methods



図1：解離モデル作製 (Shiraishi methods)

ステント留置：直達エコーガイド下に解離病変を含む大動脈内にニチノール製ステントを留置した。エコーでステント留置前後の真腔、解離腔の形態および血流速度を計測した。また解離腔の内圧変化を計測した。ヘパリン中和後に解離腔の血栓化の有無をエコーおよび直接観察で評価した。

打ち合わせ状況：実験前後にて実験に参加する白石先生、榛沢先生を中心に毎回打ち合わせを行った。また Computational Fluid Dynamics (CFD)解析の観点から銭 逸教授(Macquarie University)にご教授頂き流体力学的条件の打ち合わせを行った。

[3] 成果

(3-1) 研究成果

本年度は、以下に示す研究成果を得た。まず第1に、2017年度は13回の実験を行った。これまでステントを大動脈内に留置しその効果を評価できるような大動物実験モデルが存在しなかったことから2015年より山羊大動脈解離モデルの作成を試行してきた。2016年8月以降は上述の方法で解離モデルを安定的に作成できるようになった。本モデルを使用することで大動脈解離の治療条件、デバイス特性を高い再現性で検証できるようになった。

第2に、前年度からの実験結果同様にベアステントのみで有意な真腔の拡大(真腔狭窄率平均 $45\pm 10\% \rightarrow 17\pm 4\%$)、偽腔の血栓化傾向を認め、大動脈解離の治療効果を期待できる結果が得られた(図2)。

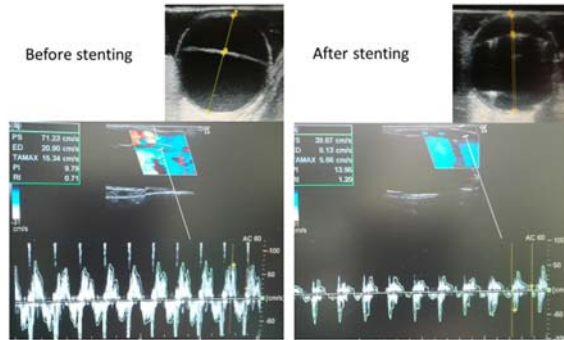


図2：血管径および偽腔の流速(左：ステント留置前、右：留置後)

また新たに銭教授に行っていたいただいたComputational Fluid Dynamics (CFD)解析をもとに内膜亀裂の大きさ(エントリー長、リエントリー長)を変化させた解離モデルを作製した。CFDにおいてエントリー長10mm、リエントリー長5mmに設定し真腔狭窄率が60%での真腔と解離腔の圧較差は30Paで、20%では3Paと1/10に低下した結果が得られた(図3、4)。

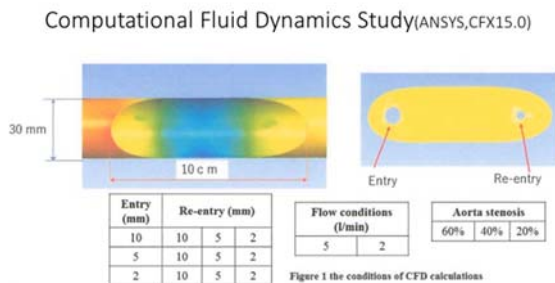


図3：大動脈解離モデルのCFD解析

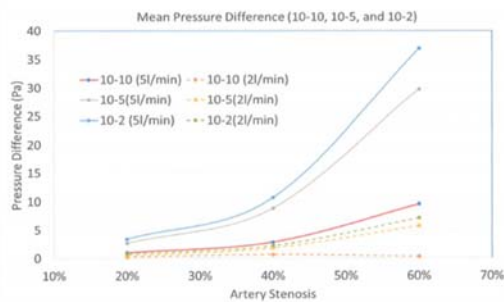


図4：真腔と解離腔の圧較差の解析

その結果を受けて同様の条件で実験モデルを作製し、ステント留置後には真腔狭窄率は平均約30%で

あったが圧較差は平均10 mmHg低下した。CFD及び動物実験においてステントにより解離腔を縮小させることで解離腔の血圧の低下が得られることが予測された。

(3-2) 波及効果と発展性など

本共同研究において、ステントのみで大動脈解離を治療可能である必要な解剖学的条件、流体力学的条件、ステントに求められるデバイス特性を解明するためにCFDのシミュレーションを活用しながらデータの蓄積、検討をすることは有効である。

ステント留置のみで解離腔を血栓化できれば解離におけるステントグラフト治療の問題点である分枝閉塞を回避することができる。本研究の成果をヒトで臨床応用することができれば、分枝閉塞の危険のある上行弓部大動脈、腎動脈上腹部大動脈の解離病変も容易かつ安全に治療できるようになる。またグラフトがないのでステントグラフトより細径のデリバリーカテーテルにデバイスを装填でき、カテーテル挿入に伴うアクセス路損傷を低減できる。グラフトの使用は重篤な人工物感染合併の懸念材料であるが、金属ステントのみで治療できれば治療デバイスへの感染波及リスクを低減できる可能性があり、今後の発展が期待される。

[4] 成果資料

・急性大動脈解離の新規ヤギ実験モデル(白石法)による新規ベアステントの治療効果の検討

榛沢和彦、青木賢治、白石泰之 他 (2016年9月29日 第69回日本胸部外科学会定期学術集会)

・Possibility of dealing with bare stent in aortic dissection: Experiment study

K. Hanzawa, K Aoki, Y Okubo, Y Shiraiishi et al. (2017年1月24日 LINC @ Leipzig)

・Deployment of bare stent reduce the pressure of false lumen in acute aortic dissection: Animal model and computer simulation

K. Hanzawa, K Aoki, Y Okubo, Y Shiraiishi et al. (2018年1月30日~2月2日 LINC @ Leipzig)