

課題番号 52

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 (新潟市民病院)

研究費：物件費 80,600 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昨年度に引き続き研究を行った。

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改良したメジャーヘラで中膜を長軸方向に裂き長さを継続しながら解離腔を作成した。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解離モデルを作製した。

Acute aortic dissection by Shiraiishi methods



図1：解離モデル作製 (Shiraiishi methods)

ステント留置：本年度は透視装置を用い、臨床により近づいた形でのステント留置を行った。左室にタニコ縫合を置き心尖部アプローチでシースを挿入し、大動脈内にニチノール製ステントを留置した。その後直達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。

[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、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。2017年度は13回の実験を行い、本年度も引き続き同

実験を継続した。透視装置を用いることでより確実な留置位置合わせが可能となった。ステントの改良を重ねしなやかに曲り動脈に追従するようになり(図 2)上行弓部大動脈に留置も行うことが可能となった。

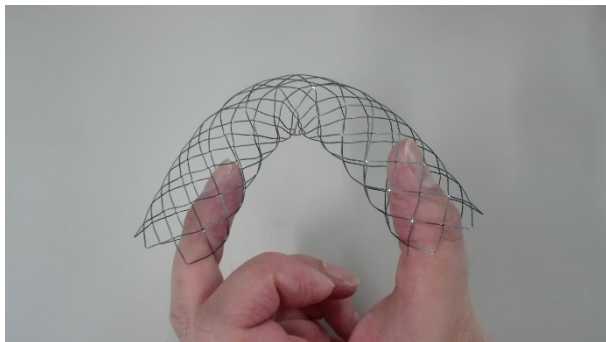


図 2 : 改良後の大口径ステント

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(真腔狭小率平均 $45 \pm 10\% \rightarrow 17 \pm 4\%$)、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 3)。

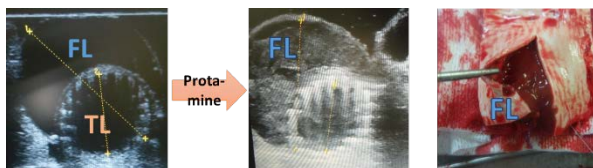


図 3 : ステント留置後のエコー画像および偽腔内血栓の様子

(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る。

今後の課題とし、ステントの耐久性のテストを行い、山羊大動脈内での長期間の留置を目指す。大開胸せずに心尖部から血管内にステント挿入し数カ月の経過を観察する。ステントによる大動脈の損傷、解離の発生が起これないか、ステント自体の耐久性を含め確認する。その後は手術困難と判断された大動脈解離患者の大動脈にステント留置を行い、大動脈破裂を予防して救命できることを確認する臨床研究へと繋げていく。

[4] 成果資料

- (1) ブタ血管で作成した大動脈解離モデルにおける血管内ステントの治療効果の評価
大久保由華、榛沢和彦、青木賢治 他
(2018/5/9~5/11 第 46 回日本血管外科学会学術総会(山形))
- (2) Experimental stent treatment of aortic dissection in a porcine ex-vivo model
Yuka Okubo, Kenji Aoki, Kazuhiko Hanzawa et.al. (2019/2/21 ~ 2/24 ASCVTS 2019(Chennai India))