

令和元年6月23日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10660

研究課題名(和文) 胸部大動脈瘤ステントグラフト術後の遅延性対麻痺予測法と治療法の開発

研究課題名(英文) Development of prediction and treatment for delayed paraplegia after thoracic endovascular aortic repair

研究代表者

片山 桂次郎 (Katayama, Keijiro)

広島大学・病院(医)・助教

研究者番号：40773057

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：胸部下行大動脈瘤に対するステントグラフト治療(TEVAR: thoracic endovascular aortic repair)にて発生する遅延性対麻痺を予測すること、また予防策を講じて対麻痺をゼロにすることを目的として臨床研究および兎モデルを用いた急性実験を行った。1)兎を用いた遅延性対麻痺モデルを作成することを試みたが、遅延性対麻痺モデルとはならなかった。2)TEVAR術中にMEPモニタリングを81例に施行した。多変量解析により、脊髄傷害(SCI)の独立した予測因子は、術中最低平均血圧が55mmHg以下であった。MEPはステントグラフトの位置と循環動態に左右された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

大動脈ステントグラフト治療における対麻痺および遅延性対麻痺の発生機序には、Th9以下の肋間動脈が閉塞することと、血圧低下が関与する。脊髄誘発電位は、術中平均血圧が55mmHg以下であるときに低下することがある。この値は脊髄灌流に必要な平均血圧を示していると考えられる。術後遅延性対麻痺は、循環動態が変動するイベントに際して発生することが多く、遅延性対麻痺発症時の平均血圧は、術中に脊髄誘発電位が低下する平均血圧よりも高い値である。これには周術期等において、脊髄および周囲組織の血液灌流が低下することが関与していると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Experimental and clinical studies were conducted to predict delayed paraplegia after thoracic endovascular aortic repair (TEVAR) and develop its treatment. Development of delayed paraplegia rabbit model was unsuccessful. Motor evoked potential (MEP) monitoring during TEVAR was performed in 81 cases. Multivariate analysis revealed that lowest mean arterial pressure less than 55 mmHg was a independent predictor of spinal cord ischemia. MEP changes depended on the position of the stent graft and hemodynamics.

研究分野：大動脈外科

キーワード：脊髄虚血 対麻痺 大動脈手術

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

胸部下行、胸腹部大動脈瘤手術における最悪の合併症は術中の脊髄虚血障害による対麻痺である。応募者らはこれまでに脊髄運動誘発電位と知覚誘発電位の同時測定、肋間動脈選択灌流法及び運動誘発電位を迅速に測定して同時に脊髄保護する手段として冷却血液の遮断大動脈瘤内注入法、経肋間神経刺激 脊髄誘発電位測定法を開発、臨床応用し、対麻痺の頻度が低下した。2005 年頃から使用されるようになった 64 列 CT では胸部下行、胸腹部大動脈瘤全例で アダムキービッツ動脈 (AKA) と前脊髄動脈の描出が可能となり、64 列 CT で診断された AKA と、術中に冷却血液を瘤内注入して運動誘発電位での評価により、必要な AKA の同定、手術の簡素化、対麻痺発生頻度の更なる低減をすることが可能となった。

一方、胸部下行、胸腹部大動脈瘤に対するステントグラフト内挿術が近年さかんに行われるようになったが、AKA をステントグラフトで閉塞した症例では対麻痺の発生頻度が開胸手術より低いとされているが遅延性対麻痺が 5~6% にみられる。この理由として 1) ステントグラフトは挿入時間が短く下半身の虚血時間が短い、2) ステントグラフト挿入時は下半身が拍動流で保たれている、3) 前脊髄動脈には椎骨動脈、内腸骨動脈、周囲の肋間動脈からの側副血行ネットワークがあり、AKA が閉塞されても側副血行で脊髄が栄養されるが血圧が低いと虚血に陥ることが考えられる。我々は平成 21~23 年度までの科学研究費により、大動脈遮断中に下半身を拍動流灌流にして脊髄虚血予防効果があるか実験的検討を行い、下半身高圧灌流で脊髄虚血保護効果が得られることを実証した。しかし、前脊髄動脈への血流がどこから来て、AKA を閉塞した場合にどのように脊髄腰膨大部を灌流するのかは現在も不明である。

2. 研究の目的

胸部下行大動脈瘤に対するステントグラフト治療 (TEVAR: thoracic endovascular aortic repair) にて発生する遅延性対麻痺を予測すること、また予防策を講じて対麻痺をゼロにすることを目的とした。

3. 研究の方法

1) 動物 (白兔) 実験による AKA 結紮対麻痺モデル作成と MEP での対麻痺予測:
白兔を用いて運動誘発電位モニター下に胸髄下部肋間動脈及び腰動脈を順次クリップで結紮し、対麻痺モデルを作成する。MEP の変化と術後の対麻痺発生を形態学的、病理学的に検討する。S-100 蛋白の経時的な推移も観察する。
2) 胸部下行、胸腹部大動脈手術時の遅延性対麻痺発症機の解明と予測法の開発: 64 列 CT にて術後 1 日目に胸部下行、胸腹部大動脈瘤の全例で AKA、前脊髄動脈、脊髄腰膨大部画像を取り脊髄虚血発症の有無を解明する。S-100 蛋白の経時的測定と術中、術後 MEP 測定にて、遅延性対麻痺の予測を行う。予測できたら予防的処置を講じて遅延性対麻痺を根絶する。

4. 研究成果

1) 全身麻酔下に側腹部縦切開から腹部大動脈を露出し、腰動脈を切離するモデルは、ステントグラフト留置時の segmental artery の状態を模倣するものであるが、急性期に対麻痺を発症するあるいは発症しないという経過を辿り、遅延性対麻痺モデルには程 遠い結果となった。腸骨動脈領域の枝を結紮することは、手技的に難易度が高く、実験系として不適切であると考えられた。

2) TEVAR 術中に MEP モニタリングを 81 例に施行した。脊髄傷害 (SCI) に関連する術前状態と術中因子を評価した。また MEP の低下と SCI の発生に対する危険因子を 決定するために多変量解析を行った。SCI は 7 例 (9%) に発生し、1 例が immediate paraplegia で、MEP は術中から消失した。1 例は immediate paraparesis で、術中の MEP の低下は軽度であったが、下肢症状を認めた。5 例は delayed paraparesis であった。Delayed paraparesis の発症には全例に発症直前の血圧低下イベントを認めた。Delayed paraparesis のうち 4 例は完全に回復したが、1 例は下肢脱力と痙攣性片麻痺を残し、MRI にて脳梗塞および脊髄梗塞を診断した。単変量解析は術中最低平均血圧が 55mmHg 以下とステントグラフトの下端が Th9 以下であることが MEP 低下の因子として挙げられた。多変量解析では、術中最低平均血圧が 55mmHg 以下が独立した MEP 低下の因子であると示された。一方で、ステントグラフトの下端が Th9 以下であることと、MEP の低下は SCI の発生と関連を認めた。MEP はステントグラフトの位置と循環動態に左右され、SCI の発生に関係があることが示された。しかし、delayed paraparesis の症例ではかならずしも MEP は低下しておらず、術中からの予測は困難であった。Delayed paraparesis 発症直前の平均血圧は、62mmHg から 93mmHg であった。MEP は一部の症例に関して、適切に使用される必要があると考えられる。

これらの結果が意味するところは以下の通りと考えた。

大動脈手術における対麻痺のおよび遅延性対麻痺の発生機序は多因子的であり、我々は以前の研究において、術前因子としては大動脈病変が動脈硬化性であること、糖尿病、大動脈手術の既往、緊急手術を、術中因子としてはステントグラフトの末梢側が Th9 以下に位置すること、

左鎖骨下動脈への血液灌流を、術後因子としては ICU での平均血圧が 70mmHg 以下であることを示した。一般的に、平均血圧が 70mmHg とは低血圧ではないが、これを下回るということは、周術期には脊髄への血液灌流は低下しているということが考えられる。一方で、術中の脊髄誘発電位 (MEP) の変動には血圧変動が関与していると考えられ、MEP の低下は、平均血圧が 55mmHg 以下であるときに有意に多く認められた。この血圧差は、脊髄への血液灌流が良好な状況と不良な状況の差を示していると考えられる。また、統計学的な有意差は示すことができなかったが、遅発性対麻痺のイベント発生時の血圧は、術中に脊髄誘発電位が低下した平均血圧 55mmHg であるからよりも高く 62 から 93mmHg、であった。このことは、術後あるいはイベント発生時における脊髄及び周囲組織に、浮腫などの血液灌流が低下する状態が発生していることが関与している可能性があると考えられた。

脊髄虚血の発生に関しては、MEP の低下自体はむしろ予防的に働くため、低下したからといって脊髄虚血が発生するわけではないが、一方で、MEP が消失した症例に関しては、対麻痺を予測する有意な因子となると考えられる。

以前の報告と同様に、本症例群でもステントグラフトが Th9 以下に留置された症例は有意に脊髄虚血を起こす可能性が高かった。以前の報告時はステントグラフトが開胸術での挿入であり、術後に麻酔鎮静されている期間が数日あるため、低血圧のリスクがあったが、経皮的ステントグラフト留置術では術直後に覚醒し、自然と血圧は上昇傾向であり、そもそもの低血圧リスクが低減しているものと考えられる。しかし、遅発性に対麻痺を起こした 5 例についての詳細な検討では、全例 Th9 以下にステントグラフトが留置され、且つ、血圧低下イベントを遅発性対麻痺発生前に認めていた。開胸でもステントグラフトでも同様の機序が働いていると考えられる。開胸開腹時代と比較して対麻痺の発生頻度は低下しているものの、経皮的ステントグラフトにおいても慎重な周術期管理が必要であると考えられた。

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計 5 件)

著者名 : Takahashi S, Nakagawa K, Tomiyasu M, Nakashima A, Katayama K, Imura T, Herlambang B, Okubo F, Arihiro K, Kawahara Y, Yuge L, Sueda T
論文表題 : Mesenchymal Stem Cell-Based Therapy Improves Lower Limb Movement After Spinal Cord Ischemia in Rats.
雑誌名 Ann Thorac Surg. 105 巻、2018 年、1523-1530 頁、査読有

著者名 Kodama H, Takahashi S, Okazaki T, Morita S, Go S, Watanabe M, Yamane Y, Katayama K, Kurosaki T, Sueda T.
論文表題 : Association between false lumen segmental arteries and spinal cord ischemia in type A acute aortic dissection.
雑誌名 : Journal of Cardiovasc Surg, 20 巻、2018 年、DOI: 10.23736/S0021-9509.18.10639-2.、査読有

著者名 Sueda T, Takahashi S, Katayama K.
論文表題 : Total Aortic Arch Replacement after Thoracic Endovascular Aortic Repair Using Left Subclavian Arterial Perfusion.
雑誌名 : Ann Thorac Cardiovasc Surg., 26 巻、2018 年、DOI: 10.5761/atcs.cr.18-00001、査読有

著者名 Sueda T, Takahashi S
論文表題 : Spinal cord injury as a complication of thoracic endovascular aneurysm repair.
雑誌名 : Surgery Today, 48 巻、2017 年、473 - 477 頁、査読有

著者名 ; Takahashi S, Sueda T
論文表題 : Prevention of Spinal Cord Ischemia During Thoracic Endovascular Aortic Repair.
雑誌名 : Kyobu Geka. 70 巻、2017 年、251-256 頁、査読無

[学会発表](計 5 件)

Keiji Katayama, Shinya Takahashi, Shohei Morita, Seimei Go, Kazuki Maeda, Tatsuya Kurosaki, Taijiro Sueda. Outcome of thoracic endovascular aortic repair with left subclavian artery transposition. The 26th Annual Meeting of the Asian Society for Cardiovascular and Thoracic Surgery, Moscow, 2018.

Shinya Takahashi, Keijiro Katayama, Seimei Go, Shohei Morita, Tatsuya Kurosaki, Kazuki Maeda, Taijiro Sueda. Dorsal false lumen: Segmental communication artery and spinal cord ischemia in type A acute aortic dissection. The 26th Annual Meeting of the Asian Society for Cardiovascular and Thoracic Surgery, Moscow, 2018.

Shinya Takahashi, Tomoyuki Kurose, Kei Nakagawa, Keijiro Katayama, Tatsuya Kurosaki, Yumi Kawahara, Louis Yuge, Taijiro Sueda. Simulated microgravity culture enhances the neuroprotective effects of mesenchymal stem cells in spinal cord ischemia. 71st Annual meeting of Japan association of thoracic surgery, Tokyo, 2018.

高橋信也、中川慧、森田翔平、呉晟名、前田和樹、片山桂次郎、黒崎達也、河原由美、弓削類、末田泰二郎 . ラット脊髄虚血モデルに対する間葉系幹細胞の効果 . 日本血管外科学会総会、山形、2018 .

中川 慧、高橋 信也、猪村 剛史、大塚 貴志、富安 真弓、Looniva Shrestha , 末田泰二郎、河原 裕美、弓削 類 . 間葉系幹細胞投与による外科手術後の脊髄虚血再灌流障害の予防法の検討 . 第 52 回日本理学療法学会大会 (千葉) , 2017

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

取得状況 (計 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：末田 泰二郎

ローマ字氏名：(Sueda Taijiro)

所属研究機関名：広島大学

部局名：医歯薬保健学研究科 (医)

職名：教授

研究者番号 (8 桁) : 10162835

研究分担者氏名：高橋 信也

ローマ字氏名：(Takahashi Shinya)

所属研究機関名：広島大学

部局名：病院 (医)

職名：講師

研究者番号（8桁）：70423382

(2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。