

平成 30 年 6 月 11 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K10245

研究課題名(和文) 大動脈ステント内挿術後の左心機能を心臓エナジェティクスの解析により評価する試み

研究課題名(英文) Stent grafting in the descending aorta increases aortic input impedance and leads to left ventricular hypertrophy

研究代表者

大石 恭久(OISHI, YASUHISA)

九州大学・大学病院・講師

研究者番号：20529870

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：ステントグラフト内挿術が後負荷の増大を介して左室機能に悪影響を及ぼすかを検討した。イヌ下行大動脈ステントグラフト内挿術モデルを作成し、後負荷の指標として動脈入力インピーダンスを、左室機能の指標として圧容積曲線を計測し、慢性期(12週後)に左室心筋重量を測定、コントロール群との比較を行った。動脈インピーダンス解析ではステントグラフト留置後有意にコンプライアンスの低下、特性インピーダンスの上昇を認めた。左室圧容積解析では、ステントグラフト後にEaの上昇を認めた。12週後の左室心筋重量はステントグラフト群で有意に重かった。ステントグラフトは後負荷の上昇及び慢性期における左室肥大を来たす。

研究成果の概要(英文)：We aimed to elucidate the impact of stent-grafting on cardiac afterload, function and remodeling. In anesthetized dogs, a stent-graft was deployed into the descending aorta. The pressures and volumes of the left ventricle and the pressures and flows of the ascending aorta were measured before, after and 90-day after stent-grafting to obtain the left ventricular pressure-volume relations and aortic input impedance, respectively. After sacrifice, the left ventricle was weighed. The arterial compliance decreased and characteristic impedance increased significantly after stent-grafting, while the total vascular resistance remained unaltered. The arterial elastance significantly increased after stent-grafting, however the ventriculoarterial coupling (LV efficiency) remained unaltered. The indexed LV mass of the stent-graft group was significantly higher compared with the control group. Stent-grafting increased cardiac afterload and caused LV hypertrophy.

研究分野：心臓血管外科

キーワード：心臓エナジェティクス 動脈インピーダンス 後負荷 ステントグラフト

1. 研究開始当初の背景

大動脈ステントグラフト内挿術は、経カテーテル的にステントで裏打ちされたグラフトを大動脈内に留置する外科的治療法で、大動脈瘤や大動脈解離、大動脈損傷などの治療に用いられる。従来の人工血管置換術と比較して、開胸開腹、人工心肺の使用が不要であり、低侵襲であることから、症例は増加の一途をたどっている。しかし、短期成績（周術期死亡や周術期合併症）は従来の人工血管置換術に優るものの、長期成績ではその差はなく、短期成績での恩恵はなくなるとされている (N Engl J Med. 2010; 362: 1863-71.)。また手術晩期の死因は心臓死が最も多いとする報告もある (J Vasc Surg. 2010; 52: 549-55.)。この結果はもちろん患者の基礎疾患によるところが大きいと思われるが、さらに我々はステントグラフト内挿術自体が左室機能へ悪影響を及ぼしている可能性はないかと考えた。元々、大動脈にはコンプライアンスがあり後負荷の軽減に働いているが、大動脈が硬い人工血管などで置換された場合、コンプライアンスの低下や、大動脈近位部の抵抗である特性インピーダンスの上昇をきたし、左室機能障害や (Ann Thorac Surg. 1995; 59: 981-9.)、慢性期での左室肥大 (J Thorac Cardiovasc Surg. 2002; 124: 768-74.)をきたすことが知られている。同様の機序が、ステントグラフト内挿術後でも起きるのではないかと考えた。

2. 研究の目的

イヌを用いて、大動脈ステントグラフト内挿術前後で、後負荷の指標である動脈インピーダンス、左室機能を最もよく反映する圧容積曲線を行い、大動脈ステントグラフト内挿術が、急性期・慢性期に左室機能、形態に与える影響を検討する。

3. 研究の方法

動物準備

夜間 12 時間の絶食とする。3 時間の絶飲食の後、麻酔導入薬として橈側皮静脈からルートを確保し、パントバルビタール 25mg/kg、パンクロニウム 0.1 mg/kg を静注し、鎮静、挿管、人工呼吸器管理とする。人工呼吸器は従量式換気で、FiO₂ 0.4、一回換気量 12 ml/kg、12 回/分で開始とし、血液ガスをモニターしながら PaCO₂ 30-40 mmHg を目標に適宜調節を行う。1-2% イソフルラン吸入麻酔で維持麻酔を行う。心電図、血圧（右大腿動脈に圧ラインを留置）、直腸温、血液ガス、電解質をモニターする。静脈ラインから生理食塩水を緩徐に滴下し、必要に応じて輸液負荷とする。必要に応じて、筋弛緩薬としてパンクロニウム 0.5 mg/kg を追加静注する。

測定準備

透視室にて仰臥位で行う。手術前には抗生剤としてセファゾリン 1 g を静脈内投与する。頸部を切開し片側頸動脈を露出する。右側開胸（第 4 肋間）にて開胸し、上行大動脈を露出し、(sino-tubular junction の 1cm 程度

遠位側) に超音波血流計を取りつける。下大静脈をテーピングする。腹部正中切開を行い、後のステントグラフトアクセスのため腹部大動脈を露出する。ヘパリン 2000 単位を静注し、7 Fr. の圧容積曲線測定カテーテルを露出した頸動脈から透視下に左室内に挿入する。

計測

圧容積曲線測定カテーテルを用いて、定常状態及び下大静脈閉塞状態で圧容積曲線の測定を行う。その後圧容積曲線測定カテーテルを左室から上行大動脈まで引き抜き、超音波血流計により計測された動脈の血流波形と圧容積曲線測定カテーテルで計測された圧波形から動脈インピーダンスを測定する(白色雑音法)。

ステントグラフト内挿術

続いて、ステントグラフト内挿術を行う。腹部動脈に巾着縫合をかけ、そこから 8 Fr. シースを挿入し 0.035 インチガイドワイヤー + マーカー付き 5 Fr. ピッグテールカテーテルを挿入、上行大動脈まですすめ、ピッグテールカテーテルから造影剤（イオパミドール、1 回 5-10 ml 使用）を用いて大動脈の造影を行う。下行大動脈径及び長さを計測し、ステントグラフト留置が可能であることを確認し、鎖骨下動脈をマーキングする。ステントグラフトは、Endurant (Medtronic) の径 13-16mm、長さ 80-120 mm を用いる。腹部大動脈からステントグラフト本体を挿入し、下行大動脈に留置する。留置位置は鎖骨下動脈起始部末梢側から腹腔動脈起始部中枢側の範囲内とする。透視にてステントグラフト留置部に問題のないことを確認する。シースを抜去し、シース挿入部を縫合閉鎖する。偽手術群では、ステントグラフト留置は行わない。

測定

ステントグラフト留置後に再度、圧容積曲線、大動脈インピーダンスの測定を行い、閉創する。セフトリアキソン 1 g を追加投与（静脈注射）する。創部にロピバカイン 3mg/kg を局所注入し、疼痛管理とする。

測定

重大な合併症のない、生存例に対して術後 12 週に行う。初回手術時と同様の準備（麻酔）を行う。頸部を切開し前回と反対側の頸動脈を露出する。胸部正中切開にて開胸し、上行大動脈に超音波血流計を取りつける。7 Fr. 圧容積曲線測定カテーテルを露出した頸動脈から透視下に左室内に挿入する。透視でステントグラフト内挿部位に問題のないことを確認する。前回と同様に圧容積曲線、大動脈インピーダンスの測定を行う。計測終了後は麻酔維持のまま KCL の過剰投与（2 mEq/kg、静脈内投与）で心停止とする。

データ測定及び解析

圧容積曲線：圧容積曲線測定カテーテル (ADVantage, Ptimatech) を、コントロールボックス (Advantage P-V system; ADV500,

Ptimatech) に接続し、アナログ出力ケーブルをアナログ/デジタルコンバータ (PowerLAB) に接続する。水和・キャリブレーション・モード設定後、カテーテルを頸動脈から透視下に左室内に留置する。カテーテルの位置は位相信号、マグニチュード幅をみながら適切な位置に調整する。心電図、動脈圧、左室容積、左室圧などのすべてのシグナルを PowerLAB でデジタル化し、データをソフトウェア (Labchart ver. 7) で解析する。測定はステントグラフト留置前と留置後、慢性期で行う。ステントグラフト留置後の測定はステントグラフト留置後少なくとも 10 分間状態の安定を待つ。測定は呼気終末に人工呼吸器をとめ、20 秒以内に行う。定常状態で 5 心拍ほど測定したら、下大静脈をゆっくりと閉塞させ、前負荷を変化させた状態の圧容積曲線も取得する。

測定項目：心拍数、血圧、左室容積、左室圧、心拍出量 (cardiac output; CO)、心係数 (cardiac index)、一回拍出量 (stroke volume; SV)、心仕事量 (stroke work; SW)、心仕事係数 (SW index; SWI)、圧容積面積 (Pressure-volume area; PVA)、心室収縮末期最大弾性率 (end-systolic maximum elastance; Ees)、実効動脈エラストランス (effective arterial elastance; Ea)、心室動脈整合条件 (Ventriculoarterial coupling; Ea/Ees)、心効率 SW/PVA、等容弛緩期圧下降の時定数 (Time Contrast of Isovolumic Relaxation)

動脈インピーダンスの解析：測定には超音波血流計 (Transonic) と圧容積曲線測定カテーテル (ADVantage, Ptimatech) を使用する。上行大動脈 (sino-tubular junction の 1cm 程度遠位側) に超音波血流計をとりつける。頸動脈から透視下に圧容積曲線測定カテーテルを上行大動脈 (超音波血流計と同じ位置) に挿入する。測定は白色雑音法で行う。血流波形、圧波形のシグナルをアナログ/デジタルコンバータ (PowerLAB) でデジタル化する。ソフトウェア (Octava) で圧、流量の両波形を Fourier 級数変換し、動脈入力インピーダンススペクトラムを算出する。白色雑音法：右心房にペースメーカー電極を取り付け、ランダムに刺激 (2-10 Hz) することで、心拍数をランダムに変化させた状態で行う。こうすることで、さまざまな周波数のインピーダンスをプロット可能で、より正確なインピーダンススペクトラムを得ることが可能となる。

測定項目：大動脈入力インピーダンススペクトラムから、全血管抵抗、特性インピーダンス、動脈コンプライアンスを算出する。全血管抵抗は平均血圧を平均流量で除した値で表される。特性インピーダンスは大動脈近位部の動脈の伸展性を表し、高周波域の周波数として表現される。3-10 Hz のインピーダンスの平均値で算出する。動脈コンプライアンスは動脈の拍動によって生じる抵抗で、フィ

ット法 ($C = 1/2 \cdot FcR$) で算出する。C: コンプライアンス、Fc: 折点周波数、R: 全血管抵抗。

左室心筋重量測定・組織学的評価: Sacrifice 後は、左室心筋重量を測定する。また、左室心筋を Hematoxylin & Eosin 染色及び、Masson trichrome 染色し、左室肥大・繊維化の評価を行う。

4. 研究成果

計 11 頭に手術を行った。ステントグラフト (SG) 群 n=5, Sham 手術 (コントロール) 群, n=6。コントロール群の 1 頭では出血のため適切なデータの取得ができなかった。N=5 ずつでの解析となった。コントロール群では、手術前後で各血行動態のパラメータに変化を認めなかった。また、ベースラインの血行動態は両群間に差はなかった。SG 群では SG 後に有意な脈圧の上昇を認めた。動脈インピーダンス解析では、有意な特性インピーダンスの上昇 (前: 0.11 ± 0.04 , 後: 0.19 ± 0.05 , 90 日後: 0.21 ± 0.04 mmHg/ml/sec, $p < 0.01$)、動脈コンプライアンスの低下 (前: 0.47 ± 0.07 , 後: 0.36 ± 0.06 , 90 日後: 0.31 ± 0.05 ml/mmHg, $p < 0.01$) を認めた。圧容積曲線解析では、SG 留置後に Ea の有意な上昇を認めた (前: 5.3 ± 1.0 , 後: 6.8 ± 1.6 , 90 日後: 6.8 ± 1.0 mmHg/ml)。12 週後の左室心筋重量は、SG 群で有意に大きかった (71.6 ± 4.4 vs 82.9 ± 5.8 g, $p = 0.008$)。ステントグラフト内挿術は、動脈インピーダンスの増大を介して左室肥大を来たすと考えられた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 0 件)

[学会発表] (計 0 件)

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：

種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大石 恭久 (OISHI, Yasuhisa)
九州大学・大学病院・講師
研究者番号：20529870

(2) 研究分担者

元松 祐馬 (MOTOMATSU, Yuma)
九州大学・医学研究院・共同研究員
研究者番号：20746870

研究分担者

田ノ上 禎久 (TANOUE, Yoshihisa)
九州大学・医学研究院・准教授
研究者番号：40372742

研究分担者

藤本 智子 (FUJIMOTO, Noriko)
九州大学・大学病院・その他
研究者番号：40567377

研究分担者

園田 拓道 (SONODA, Hiromichi)
九州大学・大学病院・講師
研究者番号：50596830

研究分担者

牛島 智基 (USHIJIMA, Tomoki)
九州大学・大学病院・助教
研究者番号：70529875