

令和元年6月26日現在

機関番号：32620

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K19635

研究課題名(和文) プタ肺静脈に対する薬剤溶出性ステント留置後の再狭窄における病理学的検討

研究課題名(英文) Pathological findings of Drug-Eluting stent implanted in pulmonary vein in pigs

研究代表者

古川 岳史 (Furukawa, Takeshi)

順天堂大学・医学部・助教

研究者番号：30567996

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：プタの肺静脈にSESとBMSを6か月留置しSESの有用性の検討を目的とした。従来の実験では1か月の留置でinjury score 1: SES 0.226 ± 0.031 mm vs BMS 0.351 ± 0.033 mm; injury score 2: SES 0.609 ± 0.208 mm vs BMS 1.232 ± 0.244 mm ($P < 0.01$).と優位にSESでの内膜肥厚は少なかった。本研究となるが、2年もの動物実験施設改修による物理的支障が発生し、現状では6か月物ステント留置後の検討は成立していない。内膜増殖に対する蛋白発現に対するRT-PCRの予備実験を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

新生児・小児の肺静脈狭窄病変は症状の進行が早く、重篤かつ致死的となる。それらに対して現在、外科治療に加えカテーテル治療が試みられているが、その多くは術後再狭窄や閉塞をきたし、有効な治療法とは成り得ていない。静脈血管に対しても有用性が期待されるが、小児の肺静脈狭窄病変の薬剤溶出性ステント治療の多数の症例や長期の経過観察を行った報告は現在のところみられない。いまだ効果と安全性は明確ではなく、それらを明確にしていく上でも意義があると考えられる。

研究成果の概要(英文)：The outcome of stent implantation for pulmonary vein stenosis in children remains poor. In our previous report, bare-metal stents (BMSs) and sirolimus-eluting stents (SESs) were implanted and the extent of neointimal thickness, as measured by injury score, was significantly less in the SES group than in the BMS group (injury score 1: BMS 0.351 ± 0.033 vs SES 0.226 ± 0.031 mm; $P < 0.01$; injury score 2: BMS 1.232 ± 0.244 vs SES 0.609 ± 0.208 mm; $P < 0.01$) after 8 weeks. The current study, we try to evaluate porcine tissues via necropsy 6 months after stenting. Although, the animal laboratory room in our hospital was rebuilt in two years and we could not make an experiment. We administer preliminary experiment of RT-PCR for expression of protein attributing from neointimal thickness.

研究分野：小児循環器

キーワード：プタ 肺静脈 薬剤溶出性ステント 再狭窄

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

1. 研究開始当初の背景

新生児・小児の肺静脈狭窄病変は症状の進行が早く、重篤かつ致命的となる。それらに対して現在、一部カテーテル治療が試みられているが、その多くは術後再狭窄や閉塞をきたし、有効な治療法とは成り得ていないが、薬剤溶出性ステントが期待されている。しかし、それに対するステント内狭窄、病理組織や血栓形成などの合併症や効果についての報告は少ない。

2. 研究の目的

新生児・小児の肺静脈狭窄病変は症状の進行が早く、重篤かつ致命的である。それに対する小児の肺静脈狭窄に対するカテーテル治療は、一部のバルーンを繰り返すことにより血管径を維持する報告を除き、バルーンもステントも効果は一時的であり予後は不良である。

一方、薬剤溶出性ステントは、従来の金属ステントに替わり成人領域では冠動脈での開存率が向上している。静脈血管に対しても有用性が期待されるが、小児の肺静脈狭窄病変の薬剤溶出性ステント治療は症例報告しかなく、いまだ効果と安全性は明確ではない。

ブタを使用した動物実験において、薬剤溶出性ステントと金属ステントを肺静脈に留置し、ステント内の新生内膜の増殖や血栓症などの副反応を、6ヶ月という中期的な期間で合計40例と多数の症例で実験を行い、薬剤溶出性ステントの効果を検討する。実験の結果、薬剤溶出性ステント群の新生内膜増殖抑制効果が予想されるが、薬剤溶出性ステントが小児の肺静脈狭窄の有効な治療として確立できる可能性がある。また静脈血管に対するステント治療の病理学的評価の報告は稀であり、肺静脈のみならず静脈血管一般に対しての薬剤溶出性ステントの効果の証明が可能と考えられる。この研究および治療法が確立されれば、現在有効な治療法がない肺静脈狭窄病変に対する画期的治療法となり得るため、意義深い研究と思われる。

3. 研究の方法

生後1ヶ月のブタの正常肺静脈に開胸直視下にステント(薬剤溶出性ステント20本と金属ステント20本)を留置する。半年間の経過観察の後に剖検を行い、病理学的評価を行う。

使用予定ステント:

- 薬剤溶出性ステント (SES) : シロリムス溶出性ステント (Cypher™, 3.5 mm-diameter and 18 mm in length, Johnson & Johnson, Florida, USA)
- 金属ステント (BMS) : シロリムスを塗布していない同社の同形態の金属ステント (3.5 mm-diameter and 18 mm in length)

透視設備のある動物実験室において、実験動物(ブタ)を実験台に仰臥位で固定。Thiopental 静脈投与による全身麻酔下にて左開胸を行い、左心房に6Fr sheathを挿入。透視下で肺静脈末梢部にステントを留置する。右上肺静脈には薬剤溶出性ステントを、左上肺静脈には金属ステントをそれぞれ1つずつ留置する。ステント留置前日より剖検まで acetylsalicylic acid (100 mg/kg)内服を行う。

ステント留置後の狭窄病変と血栓形成の評価のため、ステント留置前、1ヶ月、3ヶ月、6ヶ月(剖検前)に造影検査、血液検査、超音波検査も同時に行う。

6ヶ月時の造影検査の後に剖検を行い、採取したステント留置肺静脈にCole's HE染色を行う。以下の数値を計測し、ステント内の新生内膜の面積、狭窄率を算し薬剤溶出性ステントと金属ステントの2群間の比較検討を行う。

- ・ 内腔面積 : Lumen area (LA)
- ・ 中膜内縁 : Area within the internal circumference of media (ICM)
- ・ 中膜外縁 : Area within the external circumference of media (ECM)
- ・ 新生内膜面積 : Neointimal area (NA : LA - ICM)
- ・ 中膜面積 : Media area (MA : ECM - ICM)

． 狭窄率： $\%stenosis (100 \times NA / ICM)$

肺静脈組織への障害の程度の指標として我々の作成した Pulmonary vein injury score classification (1)により各ステントストラットにおける Injury score と、その部位における新生内膜の肥厚を計測し 2 群間の比較検討を行う。

4 . 研究成果

従来の実験の成果では 3 例の組織学的検討にて injury score 1: SES 0.226 ± 0.031 mm versus BMS 0.351 ± 0.033 mm ($P < 0.01$); injury score 2: SES 0.609 ± 0.208 mm versus BMS 1.232 ± 0.244 mm ($P < 0.01$).であったり、その上での本研究となるが、およそ 2 年もの動物実験施設改修による物理的支障が発生し、現状では 6 ヶ月物ステント留置後の組織学検討は成立していない。
また、内膜増殖に対する蛋白発現に対する RT-PCR の予備実験を行っている。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(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：
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：
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：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号 (8 桁)：

(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。