

令和元年5月31日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K19963

研究課題名(和文) 二次性大動脈食道瘻の病因解明と早期診断システムの構築

研究課題名(英文) Elucidation of pathogenesis of secondary aorto-esophageal fistula and construction of early diagnosis system

研究代表者

早津 幸弘 (Hayatsu, Yukihiro)

東北大学・大学病院・助教

研究者番号：50747433

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は胸部ステントグラフト挿入後に食道粘膜血流が低下することを証明し、二次性大動脈食道瘻の発症機序の一因を解明することに加え、食道血流センサプローベの臨床応用でその有用性を示し、二次性大動脈食道瘻の発生予防もしくは早期外科的介入の適応基準(早期診断および予防システムの確立)を確立することであった。食道血流センサプローベの開発および胸部ステントグラフト挿入後急性期の明らかな食道粘膜血流の低下を証明し仮説の一部を実証することができた。今後、デバイスの耐久性および安全性を確認すれば、臨床応用が可能であり、研究の目的を達成することができると考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今後増加するであろうと考えられる、胸部ステントグラフト治療後に発生する致命的合併症の二次性大動脈食道瘻の病因の一部を実験的に証明し得た。本実験に使用した新規デバイスを臨床応用することで、二次性大動脈食道瘻の早期発見・予防法の確立へ向け前進することができた。

研究成果の概要(英文)：This study aimed to demonstrate the reduction of the esophageal mucosal blood flow after thoracic stent-graft insertion and the clinical utility of esophageal blood flow sensor probe in clarifying the mechanisms underlying secondary aorto-esophageal fistula. In addition, this study aimed to establish the indication criteria for the prevention or early surgical intervention of secondary aorto-esophageal fistula. The esophageal blood flow sensor probe was developed, and an evident decrease in the esophageal mucosal blood flow in the acute phase after thoracic stent-graft insertion was demonstrated, thereby proving some of the hypotheses. Further, upon confirmation of the durability and safety of the device, it can be utilized for clinical applications, and the purpose of this research can be achieved.

研究分野：心臓血管外科

キーワード：二次性大動脈食道瘻 LDF TEVAR

1. 研究開始当初の背景

大動脈食道瘻 (aorto-esophagealfistula:AEF) の発生頻度は稀であるが発症すると致死率が40%と非常に高い。可能であれば開胸手術にて、食道抜去、人工血管置換術、大網充填、食道再建を2期もしくは3期的に行うが、侵襲の大きさ故、周術期死亡率の高さや術後のQOLの低下が問題となっている。AEFは発症要因で1次性および2次性に分けられる。1次性AEFは大動脈瘤の食道穿破、外傷性大動脈損傷による食道破裂、食道がんによる大動脈浸潤など、その病因および病態は明らかである。二次性AEF(S-AEF)は胸部～胸腹部大動脈手術後および胸部大動脈ステント治療 (TEVAR) 後に発症するが、その発生機序は明確にはなっていない。食道の血流支配などから S-AEF の病態は人工血管置換やステントグラフトによる食道動脈の閉塞に伴う食道血流低下、ステントグラフトの外圧排による食道壁の血流低下、グラフト感染の食道への波及、破裂動脈瘤治療後の残存血腫の食道圧排による血流低下、などが仮説として考えられている。

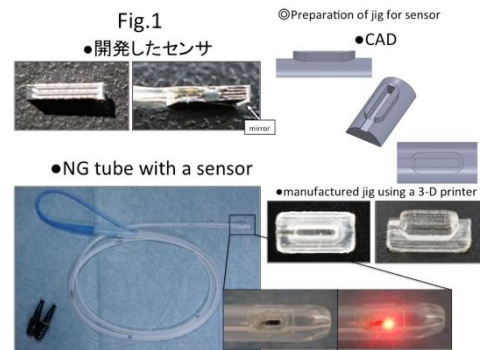
TEVARは1990年代より導入されて以来、その低侵襲性、良好な手術成績より症例数は増加の一途をたどっているが、一方で致命的な合併症である S-AEF の報告も増加し問題となっている。当科でも TEVAR 症例の増加と共に S-AEF を経験し、開胸手術にて治療を行ってきたが、必ずしも成績は良好とはいえず、予後改善のためには、その早期診断および予防法が非常に重要であるとの認識に至った。

2. 研究の目的

本研究の目的は、医工学と共同開発した超小型光ファイバー血流センサを用い食道血流センサプローベを作製し、食道粘膜血流計測に応用することである。これにより TEVAR 後の食道粘膜血流変化の視点から S-AEF の発症メカニズムを解明すると共に、S-AEF の早期診断システムや予防法の構築を目的とする。

3. 研究の方法

小型血流センサを応用した食道血流センサプローベを作製する。3Dプリンタを用い治具を作製し、サイドホールを利用し光ファイバ血流センサを胃管へ実装することで食道血流センサプローベを作製した (Fig.1)



(1) 実験動物を用いた食道血流センサプローベの有用性の検証

健常なブタを用い、全身麻酔下に作製した食道血流センサプローベを挿入しX線透視下にプローベを誘導し、各脊椎レベルにおける食道粘膜血流を計測する。

(2) 動物モデルにおける食道粘膜血流の評価

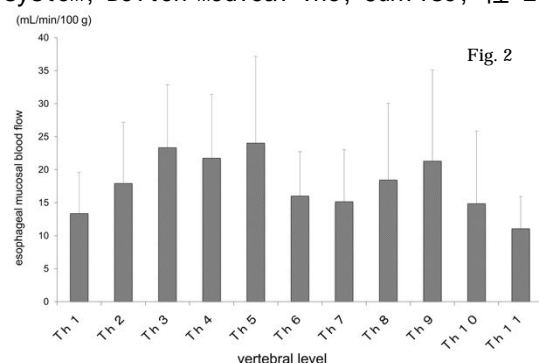
全身麻酔下に左横切開にて胸部下行から胸腹部大動脈を露出する。モデル作製前に血流センサプローベをX線透視にて誘導し、胸部食道の血流 (上部・中部・下部) を計測しコントロールデータを得る。食道粘膜血流を測定すると同時に動脈圧やスワンガンツカテーテルを用いた肺動脈圧、心拍出量などの計測を行う。その後、急性実験モデルを作製し食道粘膜血流を評価する。

a. ステントモデル

腹部大動脈を露出し、同部位よりステントを挿入する。X線透視下に左鎖骨下動脈分岐後の下行大動脈にステント (RELAY with Plus delivery system, Bolton Medical Inc, Sunrise, 径 24 mm × 長さ 150 mm) を留置する。ステント留置後に各食道レベルにおける食道粘膜血流変化を計測する。

b. 動脈瘤破裂モデル

縦隔内にバルーンカテーテルを挿入し下行大動脈周囲で膨らませることにより、大動脈周囲に血腫を伴う動脈瘤破裂モデルを作製した。バルーンを拡張させる前後で食道粘膜血流を計測した後、上記同様ステントを留置し食道粘膜血流を再度測定する。



ステントモデルおよび動脈瘤破裂モデルいずれも、ステント留置 1 時間後、2 時間後の食道粘膜血流および循環動態をモニタリングし、その後犠牲死させる。

4. 研究成果

(1) 作成した血流センサプローブを用いることで食道粘膜血流の計測が可能であった (Fig2)。全体の平均血流量は 17.9 ± 4.3 mL/min/100g であった。

(2) 動物モデルにおける食道粘膜血流の評価

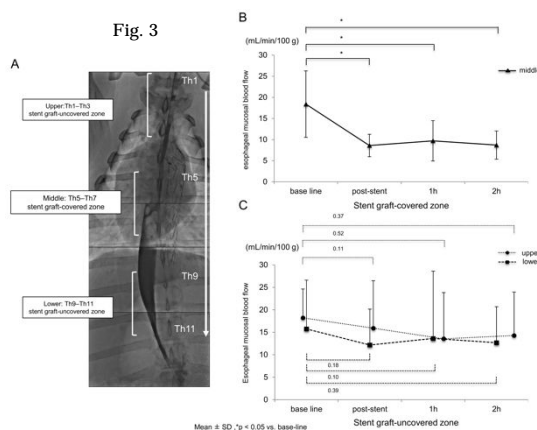
ステントモデルによる実験 (Fig.3)

循環動態は実験を通して優位な変化はなく安定していた。ステントグラフトにより被覆されていた Th5 - Th7 レベルである中部食道では、ステントグラフト挿入に伴い食道粘膜血流は有意に低下し (18.4 ± 7.9 mL/min/100g vs, 8.6 ± 2.7 mL/min/100g, $P < 0.0001$) 2 時間後まで上昇することはなかった (Fig.3B)。一方、ステントグラフトの非被覆範囲である上部および下部食道の食道粘膜血流は、ステントグラフト挿入に伴う有意な変化は認めなかった (Fig.3C)。

動脈瘤破裂モデルによる実験

動脈破裂モデルでは、バルーン拡張による圧排で食道粘膜における部分的な血流低下は観察されなかった。またステントグラフト挿入前後で同部位にて局所的な食道粘膜血流を計測することができなかった。

胃管を応用した新たな食道血流センサプローブを作製し、食道粘膜血流を計測することが可能であった。ステントグラフト挿入後急性期に胸部中部食道における粘膜血流低下を認め、TEVAR 後の S-AEF 発症の一因になっている可能性が示唆された。血腫による食道圧排での食道粘膜血流低下は本実験系では示されなかった。今後、デバイスの耐久性および安全性を確認し臨床応用につなげ、S-AEF の早期診断や予防法の確立を目指していく。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件)

Katahira, S. Kawamoto, S. Masaki, N. Hayatsu, Y. Matsunaga, T. Haga, Y. Saiki, Y. Oesophageal mucosal blood flow changes after thoracic endovascular stent graft implantation using a novel sensor probe. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*, 26(3), 487-493.

〔学会発表〕(計 2 件)

1. the 46th annual conference of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery (2017.2.11-16 Leipzig, Germany)
Monitoring esophageal mucosal blood flow changes after TEVAR using a novel sensor: experimental studies in a swine model.
Shintaro Katahira, Shunsuke Kawamoto, Naoki Masaki, Yukihiro Hayatsu, Tadao Matsunaga, Yoichi Haga, Yoshikatsu Saiki

2. 第 69 回胸部外科学会定期学術集会(2016 年 9 月 28 日~10 月 1 日 岡山)TEVAR 後 2 次性大動脈食道瘻の早期診断法確立に向けての実験的研究

片平晋太郎、川本俊輔、正木直樹、早津幸弘、安達 理、秋山正年、熊谷紀一郎、齋木佳克

〔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：
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：片平 晋太郎

ローマ字氏名：Katahira Shintaro

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。