

令和 4 年 6 月 14 日現在

機関番号：84404

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K09257

研究課題名(和文) バルーンによる留置後ステント展開の臨床応用に向けた血管成長性と血行動態の評価

研究課題名(英文) The effect on pulmonary artery growth and hemodynamics after stent unzipping

研究代表者

藤本 一途 (FUJIMOTO, KAZUTO)

国立研究開発法人国立循環器病研究センター・病院・医師

研究者番号：40398368

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：【方法】家畜ブタ3頭で肺動脈狭窄モデルを作製した。13週齢時にGenesisステントを留置して21週齢時に留置部が狭窄していることを確認し、unzipping群に対してunzippingを行った後にP1808ステントを留置した。24週齢時にcontrolでは狭窄が残存し肺血管床の成長も乏しいのに対して、unzipping群では周囲の正常血管とほぼ同径で肺血管床の成長を確認し組織標本で内膜断裂を含めた血管損傷は無いことを確認した。【考察】小口径ステント留置後unzippingとより最大拡張径の大きなステント留置術を組み合わせる事で肺血管床の成長を促しつつ安全に治療できる可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

小児のステント治療後拡張可能な径に限界があり、体格の成長に伴い留置した小口径ステントが周囲の正常血管と口径差が生じ狭小化するため手術が必要であった。一方留置したステントに対してバルーンを拡大して長軸方向に切開する(unzipping)事で、狭窄は解除できるが小口径のステントを留置してunzippingした後に大口径ステントを留置した場合の有効性・安全性・肺血管の成長に関するデータはなかった。今回の研究で小口径ステント留置後時間が経過してからunzippingとより最大拡張径の大きなステント留置術を組み合わせる事で、再手術を避けて肺血管の成長を促しつつ安全に治療できる可能性が示された。

研究成果の概要(英文)：Methods: A model of pulmonary artery stenosis was created in three domestic pigs. 13 weeks of age, the Genesis stent was implanted to release the stenosis, and at 21 weeks of age, it was confirmed that the implanted area was stenotic compared to the diameter of the surrounding vessels. At 24 weeks of age, the control group showed residual stenosis and poor growth of the pulmonary vascular bed, whereas the unzipped group showed growth of the pulmonary vascular bed with a diameter almost the same as that of the surrounding normal vessels, and tissue specimens showed no vascular damage including intimal tears. Discussion: The combination of small-diameter stenting followed by unzipping and stenting with a larger maximum-dilatation diameter may be a safe while promoting the growth of the pulmonary vascular bed.

研究分野：小児循環器病学

キーワード：ステント 超高耐圧バルーン

1. 研究開始当初の背景

近年ステントの最大拡張径に対して過大な直径の血管拡張用のバルーンで拡大することにより、ステントの長軸に沿って亀裂が入り意図的にステントを長軸に沿って展開できる (unzipping) 事が報告されている。Unzippingはステント留置後の先天性心疾患患者の再手術回避における有用性が期待され、申請者は超高耐圧バルーンを用いる事によりブタ中小動脈で急性期に最大拡張径の1.81倍未満のバルーンを使用して周囲組織の損傷なく、unzipping可能な事を示した。しかし慢性実験の報告は少なく慢性期での安全な拡張方法は確立されておらず、血行動態への影響も不明である。

2. 研究の目的

本研究では動物での慢性実験を行い 過大な血管拡張を回避する安全な拡張方法の確立 unzipping後の肺血管床の成長と血行動態への影響を従来使用されているバルーン拡張術と比較検討することを目的とする。将来リスクの高い再手術を回避する新たな治療方法としての確立を目指す。

3. 研究の方法

1. ブタにおける左肺動脈狭窄モデルの作成

ミニブタにおける左肺動脈狭窄モデル作成のために外科的に左肺動脈結紮を行う。生後 9 週頃の家畜ブタを使用し全身麻酔下にて左側開胸でアプローチして Goretex シートを 6-0 プロリンを用いて左肺動脈近位部に縫合し狭窄を作成する。外科的肺動脈狭窄モデル作成後コントロール・バルーン群・一期的ステント拡張群・段階的ステント拡張群に分ける。

2. ブタへの末梢血管用のステント留置とバルーン拡張術施行

Unzipping の前段階として乳幼児に留置された経験のあるステントを家畜ブタの中・大血管に留置する事が必要である。全身麻酔下で大腿静脈にシースを留置して一期的ステント拡張群・段階的ステント拡張群に対して左肺動脈狭窄部にステントを留置する。使用するステントは Palmatz Genesis[®] (Cordis 社製), Express vascular stent[®] SD, Integrity[®] (Boston scientific 社製)等を使用。またバルーン群に対して狭窄部に血管拡張用の Sterling[®] (Boston scientific 社製), Mustang[®] (Boston scientific 社製)等を用いてバルーン拡張術を施行する。

3. 留置したステントの unzipping とより最大拡張径の大きいステント再留置

留置後6週以降経過した時点で段階的拡張もしくは一期的拡張による unzipping を行い、より最大拡張径の大きなステントを留置し血管への影響を調べる。体重 10Kg のミニブタに対して covered stent を留置して平均 43 日後に血管の size mismatch を確認しつつステント再拡張を行った報告がある (Horita, Tomita et al. Catheter Cardiovasc Interv. 2006)。

A. 留置したステントに対して超高耐圧バルーンを用いて unzipping を行う。

Unzipping には Conquest[®] (Bard 社製)を用いる。段階的拡張もしくは一期的拡張により unzipping を行うのに必要なバルーン径・圧 造影により unzipping 後の周囲血管への影響を確認する。

- B. Unzipping 後により最大拡張径の大きなステントを同部位に再留置する。再留置時のステント狭窄の有無 再留置したステント拡張に要するバルーン径・圧 造影上の肺血管径を確認する。

4. ステント再留置後遠隔期での肺血管床の変化と血行動態への影響の検討

Unzipping 後 6 週以降の遠隔期に造影上の肺血管床の変化を確認する。全身麻酔下で大腿静脈にシースを留置してカテーテル検査・造影を行い、ステント再留置後遠隔期における末梢の肺血管径の変化とステント周囲血管の再狭窄の有無 遠隔期での肺血管径を確認する。

5. ステントの unzipping 周囲の血管の組織学的検討

生後 18 週での実験後組織標本を作製して HE・EVG・Azan 染色を行い unzipping したステントと再留置したステント段端による弾性繊維の断裂の有無を含めて組織学的に検討する。

4. 研究成果

雌の家畜ブタ 3 頭(2 頭を unzipping 群、1 頭を control)に対して、9 週齢時 (14.1~15.0Kg)に開胸して右肺動脈をゴアテックで絞扼して肺動脈狭窄モデルを作製した。モデルに対して 13 週齢時 (14.7~15.2Kg)に Genesis renal 5 mm / 15 mm ステントを留置して狭窄を解除した。21 週齢時 (20~22.2Kg)に体格の成長に伴い周囲の血管径と比較して相対的にステント留置部が狭窄していることを確認し、unzipping 群に対して、ステントを過大な径の超高耐圧バルーンで拡大して unzipping を行った後に P1808 ステントを留置して狭窄の改善を確認した。24 週齢時 (21.2~24.6Kg)に control ではステント部の狭窄が残存し肺血管床の成長も乏しいのに対して、unzipping 群では血管径は周囲の正常血管とほぼ同径で十分な肺血管床の成長を確認した。ステント留置部の組織標本を作成し、内膜断裂を含めた血管損傷は無いことを確認した。

【考察】小口径ステント留置後慢性期のステント unzipping とより最大拡張径の大きなステント留置術を組み合わせる事で、再手術を回避し、肺血管床の成長を促しつつ安全に治療できる可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 藤本 一途
2. 発表標題 留置後遠隔期に展開した小口径ステントに対する大口径ステント再留置術の有効性と安全性の検討
3. 学会等名 日本先天性心疾患インターベンション学会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

現在Heart Vessel誌に投稿中

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	宮原 義典 (MIYAHARA YOSHINORI) (10534670)	昭和大学・医学部・准教授 (32622)	
研究分担者	喜瀬 広亮 (KISE HIROAKI) (40436879)	山梨大学・大学院総合研究部・特任助教 (13501)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	北野 正尚 (KITANO MASATAKA) (40574629)	国立研究開発法人国立循環器病研究センター・病院・医師 (84404)	研究分担者を辞退されました
研究分担者	富田 英 (TOMITA HIDESHI) (60180171)	昭和大学・医学部・教授 (32622)	
研究分担者	藤井 隆成 (FUJII TAKANARI) (60384450)	昭和大学・医学部・准教授 (32622)	
研究分担者	樽井 俊 (TARUI SUGURU) (80763698)	昭和大学・医学部・助教 (32622)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関