

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 5月14日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21591797

研究課題名（和文） 全大動脈対応型ナビゲーションシステムによる新規ステントグラフトシステムの開発

研究課題名（英文）：Development of new stent graft system using whole aortic navigation

研究代表者

島村 和男（SHIMAMURA KAZUO）

大阪大学・医学系研究科・寄附講座助教

研究者番号：10507205

研究成果の概要（和文）：

Navigation システムの構築に関しては、当院ハイブリッド手術室に導入された高性能透視装置の3D-DSA機能(Dyna CT)を用いて、自動的に解剖学的重要点（大動脈弁弁輪、冠動脈開口部）を表示するソフトウェアの導入を行った。新規ステントグラフトの開発に関しては、scaffoldに自己組織を誘導し大動脈壁と組織学的連続性を形成する次世代SGの開発を継続し、大動脈解離モデルへの移植直後エントリーはSG留置により閉鎖され、肉眼所見上エントリー付近の偽腔は自己組織により器質化し消失していた。

研究成果の概要（英文）：

We introduced a new navigating system in our hybrid OR which can automatically identify the anatomical aortic valve landmark (orifice of the coronary artery, aortic valve cusp) from the data of 3D-angioCT (Dyna CT). And also we developed a new bioabsorbable stent graft which introduces tissue growth into its scaffold. By using this new stent graft, excellent false lumen thrombosis and obliteration was achieved when implanted to an aortic dissection model.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	2,000,000	600,000	2,600,000
2010年度	700,000	210,000	910,000
2011年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・胸部外科学

キーワード：外科、血管内治療、ステントグラフト

## 1. 研究開始当初の背景

## (1) ステントグラフト治療の歴史と特色

大動脈治療の低侵襲化を大幅に進めたのがステントグラフトによる血管内治療であり、大阪大学グループは1993年に世界に先駆けて

ステントグラフト治療を導入し報告してきた (Kato et al. Experimental assessment of newly devised transcatheter stent-graft for aortic dissection. Ann Thorac Surg 1995;59:908-15)。以後我々はこれまで2000

例以上の大動脈ステントグラフト治療を行っており、本邦におけるこの分野をリードしてきた。研究開始当時より、下行大動脈および腹部大動脈はステントグラフト治療の良い適応であり、前向き比較試験にて早期・中期成績において人工血管置換術を上回る成績が報告されていた。またステントグラフト治療は人工血管置換術に比較し大幅に手術時間・ICU滞在時間・入院日数の短縮を図ることが報告され、医療経済上の貢献も大きいことが報告されていた (Bavaria JE et al. Endovascular stent grafting versus open surgical repair of descending thoracic aortic aneurysms in low-risk patients: A multicenter comparative trial. JTCVS 2007;133:369-377)

## (2) ステントグラフト治療の課題

大動脈基部・上行、弓部大動脈および胸腹部大動脈は現在においてもステントグラフト治療が困難であり、この領域に対応可能なステントグラフトシステムの実現が強く望まれていた。直線的構造を持つ下行大動脈とは異なり、基部、上行、弓部大動脈は3次元屈曲体であり重要分枝を分岐しているという解剖学的特性をもち、その形状に完全に追従するステントグラフトは依然として実用化に至っておらず、関係各社がその開発に邁進している (COOK社、GORE社など)。また研究開始当時の2次元X線透視装置では3次元屈曲体上の精密な位置決めが困難で、デジタルX線装置やフラットパネル型透視撮影台の導入などにより2次元解像度・分解能は確実に進歩していたが、血管内治療に対応した3次元座標空間把握を可能とするナビゲーションシステムは現在実用化されておらず、その実現が強く望まれていた。

## (3) 次世代3次元ナビゲーションシステムの開発

我々大阪大学では、これら問題を解決するべく**独自のナビゲーションシステムおよび基部・上行・弓部対応ステントグラフトシステム**の開発を現在も進めている。開発コンセプトとして疾患別・症例別の**Custom design stent graft system**と**Vascular position system (VPS) navigation**を考案し現在実現化を進めていた。

**Custom design stent graft system**に関してはMD-CTにて得た大動脈画像データをCAD/CAMシステムにて仮想空間内に立体構築し、光造型を用いて各症例毎に樹脂モデル作成を行う (custom model) ことで、ステントグラフトのデザイン決定において有利となる現物立体化を行っていた。さらにcustom modelによるシミュレーションを行うことで、実際に患者に使用する前にデバイスのフィット性や湾曲・分岐追従性を確認でき、手技リスクの軽減およびデバイスの完成度向上が可能であると考えられていた。

ナビゲーションシステムとしてはGPS技術を応用した**Vascular position system (VPS) navigation**の構築を予定していた。このシステムは3DCTデータを元に仮想空間内に大動脈病変部を再現し、患者位置をレジストレーションすることで実空間と仮想空間を完全にリンクさせたシステムである。実空間におけるカテーテルおよびステントグラフトの位置を光学距離測定装置を用いて計測し、正確に仮想空間内に再現することで3次元誘導が可能となる。また術中のカテーテル挿入による血管変形を術前CTのデータとの比較にて計測する**Digital subtraction mapping system**を開発中であり、最終的には自動補正機能を持たせることが可能となると考えていた。基本となるシステムは、イスラエルのMediguide社が開発した当時FDAに認可申請中である磁気座標測定装置であるMPS (Medical position system)

m)で、これを基幹として構築する予定としていた。

## 2. 研究の目的

以上の様な背景をもとに、本研究の目的は基部・上行・弓部大動脈治療に焦点をあてた **Vascular position system (VPS) navigation** と **Digital subtraction mapping system** の実用化、および **Custom design stent graft system** 開発に向けた研究と臨床応用を可能とする方法論の確立を目的とした。

## 3. 研究の方法

### (1) Custom design stent graftの開発

〔基礎的実験〕

#### ①MD-CTによる大動脈画像情報のCAD/CAMによる抽象化プロトコールの作成

症例毎に造影/単純にて撮影したMD-CT画像データ (DICOM) をCAD/CAMソフト内にて自動的にプロセッシングするプロトコールの作成。CT値をもとにサブトラクション法にて骨および右心系脈管を除くことで全大動脈情報を抽出する。病変部境界域より20mm-0mm中枢・末梢側をそれぞれ landing zone と定義し、その垂直断面円周長の計測 (オートトレースによる) により landing zone に対応するステントデザインを決定する。病変が大動脈基部に到達する場合は大動脈弁輪部を中枢側 landing zone と規定。また大動脈変曲点間距離の計測を行い、これらを抽象化することで仮想空間内に custom model を 3次元描出する。

#### ②CAD/CAMにて作成した仮想大動脈病変モデルの光造型による樹脂モデル化

上記プロトコールに基づいた抽象化による仮想空間内 custom model の 3次元データをスライスデータに変換し、光硬化性

樹脂による光造形法 (ラピットプロトタイプング) にて実際のアクリル系樹脂モデルおよび特殊シリコン中空モデルへと変換する。光造型システムは3D-systems社のViperを用いる。

#### ③大動脈基部対応ステントグラフト (プロトタイプ) の作成

大動脈基部置換に対応するデバイスとして、弁付きステントグラフトの作成を行う。Valve デバイスとしては現在臨床治験申請中である経カテーテル的大動脈弁置換術デバイスであるCribier-Edwards Aortic Bioprosthesis および the CoreValve Revalving Systemを使用し、これをthin wall woven polyester graft およびステンレス自己拡張ステント (Giantrusco Z stent) デバイスに組み込むことで作成する。

#### ④非対称型ステントを用いた弓部追従型プロトタイプステントグラフトの作成

CAD/CAMによるlanding zoneの円周算出を行い、その円周の105-120%を円周とするグラフトを作成する。Landing zoneとして長軸方向に10-20mmを設定し、中枢・末梢のlanding zone径に応じtapered graftを作成する。これらのグラフトはthin wall woven polyester graftとする。CAD/CAMによる大動脈変曲角度計測をもとに非対称型ステントと対称型ステントを組み合わせグラフトに逢着し、プロトタイプステントグラフトを完成させる。

#### ⑤樹脂モデル生理食塩水還流装置を用いたプロトタイプステントグラフトのsealing test

特殊シリコン樹脂中空モデルを空気駆動型人工心臓装置を用いた拍動型生理食塩水還流装置に接続し、モデル内部にステントグラフトを内挿しそのsealing testを行う。還流回路はSchurinkらの方法\*

に準じて構成し、回路内圧はsystolic pressureを100-180mmHgに変化させsealing強度を評価する。

Sealing強度の評価は

1. 瘤内および回路内の同時圧測定
2. DSA装置によるflow angiography
3. CTによるperfusion image

にて行う。

〔動物実験〕

上記基礎的実験にて十分な検討を加えた後、動物実験モデルにてin vivoでの検討を行う。

実験動物：ミニブタ（生後4-5ヶ月、体重10-15kg）

実験モデル：弓部大動脈瘤モデル

Uson-Garqallo Jらの方法\*に準じ、自己胃漿膜パッチを用いた動脈瘤モデルを作成する。全身麻酔後へパリン投与し、シャントチューブにて下半身への血流を保ちつつ遠位弓部大動脈を遮断。同部位に自己胃漿膜パッチを吻合する。

\* Uson-Garqallo J et al: A new model of abdominal aortic aneurysm with gastric serosa patch: surgical technique and short-term evaluation. J Invest Surg. 2006 Mar-Apr;19(2):97-104

上記実験モデルに対応した弓部対応型プロトタイプステントグラフトを移植し、以下の項目を検討する。

1. DSAによるflow angiography
2. CTによるperfusion image
3. 遠隔感知型マイクロチップ圧センサーによる瘤内圧波形の観察
4. 3ヶ月後、6ヶ月後、12ヶ月後の組織学的検討（瘤内血栓化、血管内皮化の程度）

**(2)Surgical navigation systemを用いたVascular position systemの構築**

#### ① Vascular position systemのアルゴリズム構築

3D-MDCTにて術前に取得した仮想空間内の大血管3次元画像に、手術室における患者の实在空間内位置をレジストレーションし、各種シース・カテーテルおよびステントグラフトの位置を仮想空間内に再現するシステムの構築法を確立する。体幹固定点位置（後述）を計測することでレジストレーションを行う。

体幹固定点の候補は胸鎖関節・剣状突起・第2～第12肋骨外縁・恥骨結節などであり、これら複数の体幹固定点の位置を組み合わせ（4-6個）レジストレーション精度の高いシステムを特定する。Surgical navigation systemとしてはMediguide社のMPS(Medical position system)を使用する。

#### ② Digital subtraction mapping systemの開発

術中DSA画像からマーカー付きカテーテルのマーカーを抽出し3DCTデータにマッピングすることでfeed back systemを作成し、カテーテル挿入に伴う術中の血管変形を補正する。

#### 4. 研究成果

当研究では、navigationシステムおよびCustom design stent graft systemという全大動脈に対応可能なデザインをもち、かつ3次元的に正確に安全に留置予定位置に誘導するシステムの開発を目的としていた。

Navigationシステムの構築に関しては、当院ハイブリッド手術室に導入された高性能透視装置(Artis Zee TA, Siemens AG, Forchheim, Germany)の3D-DSA機能(Dyna CT)

を用いて、Siemens社と共同開発を行っているソフトウェアを実際に導入した。このソフトウェアシステムでは、Dyna CTにて大動脈基部構築と共に患者位置情報をレジストレーションし、その後の透視装置の位置変更構築画像がリアルタイムに追従する事が可能となった。そのため常時3D-DSA画像がリファレンスとして透視画面に描出され、正確な位置決め極めて有用と考えられる。さらに、同ソフトウェアの改良を重ね、自動的に解剖学的重要点（大動脈弁弁輪、冠動脈開口部）を表示する機能を追加した。これにより、一層正確なデバイス位置決めが可能となった。前年度より導入した経カテーテル的大動脈弁留置術（TAVI）の手技にて実際にこのシステムを28例に使用し、有意な造影剤使用量の減少が得られるなど有効性が示されており、国際学会（European Society of Cardiology, European Association for Cardiothoracic Surgeons）にて報告予定となっている。

新規ステントグラフトの開発に関しては、scaffoldに自己組織を誘導し大動脈壁と組織学的連続性を形成する次世代SGの開発を継続した。新規グラフトはPolyethylene terephthalate (PET) 繊維にPolyglycolic acid (PGA) を巻いた2重構造の糸を平織りにし作製した。SGを雑種成犬の胸部下行大動脈に2か月移植し（各群N=5）病理学的評価およびグラフトと大動脈壁との固定力評価を行った。その結果、in vitroではPET/PGAはコントロール群と同等の引張強度(45N)と透水性(151ml/cm<sup>2</sup>/min/120mmHg)を示した。またin vivoでは組織学的にはPET/PGA群ではPGAが吸収された間隙に $\alpha$  SMA陽性細胞が迷入しグラフトと大動脈壁が一体化した生体組織を形成

した。また固定力はコントロール群より有意に増大した。解離モデルでは移植直後エントリーはSG留置により閉鎖され、1か月後の摘出標本では肉あ眼所見上エントリー付近の偽腔は自己組織により器質化し消失していた。組織学的にはエントリーと周囲の偽腔は $\alpha$  SMA陽性細胞で充満し治癒していることが示された。

## 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1件）

① Kainuma S, Kuratani T, Shimamura K, Takeda Y, Yamamoto K, Nakatani S, Nanto S, Sawa Y. Transcatheter aortic valve implantation: First trans-iliac experience in Japan. Gen Thorac Cardiovasc Surg 2011;59:273-6（査読有）

〔学会発表〕（計3件）

① 竹内 麦穂、倉谷 徹、宮川 繁、白川 幸俊、島村 和男、金 啓和、吉田 卓矢、寺本 昇、平川 公一郎、斉藤 充弘、坂口 太一、上野 高義、澤 芳樹 大動脈解離の内膜裂孔を治癒する自己組織誘導次世代ステントグラフトの開発。日本再生医療学会 2010. 3. 18 広島国際会議場

② 島村 和男、倉谷 徹、白川 幸俊、坂口 太一、中谷 敏、南都 伸介、澤 芳樹 Edwards SAPIENを用いた本邦初の経カテーテル的大動脈弁留置術 日本心臓血管外科学会 2010. 2. 15 神戸国際会議場

③ 竹内 麦穂、倉谷 徹、白川 幸俊、島村 和男、宮川 繁、澤 芳樹 自己細胞誘導型次世代ステントグラフトの開発に向けて 日本外科学会 2009. 4. 4 名古屋国際会議場

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

島村 和男 (SHIMAMURA KAZUO)  
大阪大学・医学系研究科・寄附講座助教  
研究者番号：10507205

### (2) 研究分担者

澤 芳樹 (SAWA YOSHIKI)  
大阪大学・医学系研究科・教授  
研究者番号：00243220

松宮 護郎(MATSUMIYA GORO)  
千葉大学・医学研究院・教授  
研究者番号：20314312

倉谷 徹(KURATANI TORU)  
大阪大学・医学系研究科・准教授  
研究者番号：90448035

坂口 太一(SAKAGUCHI TAICHI)  
大阪大学・医学系研究科・寄附講座准教授  
研究者番号：10467574

白川 幸俊(SHIRAKAWA YUKITOSHI)  
大阪大学・医学系研究科・助教  
研究者番号：20457013

金 啓和(KIN KEIWA)  
大阪大学・医学系研究科・寄附講座助教  
研究者番号：70532985

上野 高義(UENO TAKAYOSHI)  
大阪大学・医学系研究科・講師  
研究者番号：60437316

宮川 繁(MIYAGAWA SHIGERU)  
大阪大学・医学系研究科・助教  
研究者番号：70544237

山内 孝(YAMAUCHI TAKASHI)  
大阪大学・医学系研究科・助教  
研究者番号：20527999  
(H22 まで研究分担者として参画)

(3) 連携研究者  
( )

研究者番号：