

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 4 月 5 日現在

機関番号：14501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461881

研究課題名(和文) 外傷性肝後面下大静脈損傷に対する新たな血管内治療法の開発

研究課題名(英文) Development of a new endovascular treatment for traumatic juxtahepatic inferior vena cava injury

研究代表者

井戸口 孝二 (Idoguchi, Koji)

神戸大学・医学(系)研究科(研究院)・研究員

研究者番号：10278202

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)： 外傷性肝後面下大静脈損傷に対する新しい血管内治療法の開発を目的として、本研究を行った。まず最初に、ブタを用いて新しいバルーンカテーテルの開発実験を行ったが、有効な下大静脈灌流が得られず、形状の変更を余儀なくされた。第二段階として、これまでに報告のないブタ肝後面下大静脈損傷モデルの作成に成功した。

引き続き、同損傷モデルに対して血管内治療による止血が可能か否かを検証したところ、ステントグラフトによる止血効果を確認した。そこで、ステントグラフトと同等の止血効果を有し、かつ抜去可能な新しいデバイスの開発を進めた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、肝損傷のなかでもとりわけ致死率が高率である肝後面下大静脈損傷のブタモデルの作成に成功し、これを用いて新しい止血デバイスの開発に至った。実臨床への応用にはさらなるデバイスの改良を要するが、重症肝損傷の救命率向上に向けた一助となる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)： The current study has been conducted aiming at developing a new endovascular treatment for traumatic juxtahepatic inferior vena cava injury. In spite of an experiment conducted at first for developing new balloon catheter using a swine, any effective inferior vena cava perfusion was not obtained and we were forced to change the shape. At the second stage, we have successfully established a swine juxtahepatic inferior vena cava injury model which had not been reported up to now.

In an examination continuously performed on whether hemostasis is possible or not by endovascular treatment for the injury model, a hemostatic effect was observed using endografts. Therefore, we have advanced a development of new removable device with hemostatic effect equivalent of endograft.

研究分野：血管内治療

キーワード：肝後面下大静脈損傷 血管内治療 ダメージコントロール

1. 研究開始当初の背景

病院前搬送システム、外傷初期診療、外傷外科手術、Damage control strategy(DCS)、血管内治療および集中治療など、様々な環境整備や医療技術の進歩により、重症外傷患者の救命率は改善傾向にある。しかし、AAST(米国外傷学会) Grade Ⅰのいわゆる重症肝損傷に関しては(日本外傷学会分類 b型に相当) 残念ながら治療成績は満足のものではなく、特に肝後面下大静脈損傷の合併例(Grade Ⅰ)の成績は今なお不良である。外傷医学先進国である米国の多施設研究報告によると、救命率は Grade Ⅰ 54%に対して Grade Ⅱ 20%と、level Ⅰ trauma center(日本における救命救急センターに相当)においても Grade Ⅰの救命率は極めて低い。

肝後面下大静脈損傷の治療成績が不良である理由のひとつとして、解剖学的要因があげられる。肝後面下大静脈とは、後腹膜腔を走行する下大静脈のうち、肝の支持組織である靭帯(冠状間膜、三角間膜)と横隔膜によって覆われた、いわゆる bare area(肝無漿膜野)に位置する部分を指し、手術時に同部を露出するためには肝の受動操作が必要となる。肝癌など、肝の定期手術時とは異なり、多くの重症肝損傷例に認められる deadly triad(死の三徴:出血傾向、低体温、アシドーシス)の出現下では、これらの手技がまさに致命的となることが知られており、近年は一次的修復から DCSへ治療法が変遷してきた。つまり、初回手術としては下大静脈損傷部を修復することなく、bare area 内での packing 効果により止血を図る perihepatic packing(PHP:肝周囲ガーゼパッキング術)が施行されることが多い。しかし、bare area まで達する肝深在性裂傷や合併する肝支持靭帯損傷に伴い bare area が遊離腹腔内に開放され

ていることも多く、PHPのみでは止血が得られない症例も散見され、これらの重症例を救命することは現在の治療戦略では限界がある。

2. 研究の目的

現行の治療戦略では救命し得ない肝後面下大静脈損傷に対して、手術と血管内治療の併用による、いわゆるハイブリッド手術による新しい治療法の開発を目的として本研究を行った。特に、これらの損傷に対して止血効果のある新しいデバイスの開発が主たる目的である。

3. 研究の方法

(1) バルーンカテーテルの作製

新しいバルーンカテーテルの開発に先立ち、ブタを用いてカテーテル形状の違いによる下大静脈圧ならびに循環動態の変化を検証した。

まず、5mm~8mm 径の気管チューブに、1.5mm~4mm 径の側孔を作成した(側孔数:5、7、11、17、21、32 個)。

全身麻酔下にブタを開胸・開腹し、腎下部にて下大静脈を切開し、上記気管チューブを挿入した。下後面下大静脈においてバルーンを拡張させ、下大静脈血流は側孔を介してのみ流れる状況を作り、バルーン閉塞前後の下大静脈圧、心拍出量、血圧の変化を測定した。

上記結果の踏まえ、新しい止血デバイスとしてのバルーンカテーテルを作成する予定とした。

(2) ブタ肝後面下大静脈損傷モデルの作製

研究第二段階として、ブタ外傷性肝後面下大静脈損傷モデルの作製を行った。

全身麻酔下にブタを開腹し、エコーガイ

ド下にエラストマー針で主要な肝内血管を回避したルートで肝後面下大静脈を穿刺した。ガイドワイヤーを介して PTA バルーン (10mm 径) を挿入し、下大静脈刺入部から肝内のルート全長にかけてバルーン拡張を行った。その後、下大静脈造影および造影 CT にて、肝後面下大静脈損傷を確認した。その後、ヘパリン投与により、出血傾向を有した実際の外傷性肝後面下大静脈損傷に近似した理想の外傷モデルを完成させた。

(3) 新規デバイスによる止血効果の評価

上記研究成果を踏まえ、ブタ肝後面下大静脈損傷モデルを用いて新規デバイスの止血効果を確認した。

4. 研究成果

(1) バルーンカテーテルの作製

上記方法にて第一段階の実験を行ったところ、気管チューブに作成した側孔を介した血流のみでは循環の維持が困難であるとの結論に達した。すなわち、構造上の問題であり、デバイス形状の変更を余儀なくされた。

(2) ブタ肝後面下大静脈損傷モデルの作製

7 頭のブタを用いて実験を行った結果、全例において肝後面下大静脈損傷モデルの作成に成功した。なお、2 例に肝静脈末梢レベルでの損傷 (mild injury) 1 例に肝動脈末梢レベルでの損傷 (mild injury) 1 例に肝動脈末梢レベルでの損傷 (moderate injury) を合併した。

これまでにブタを用いた外傷性肝後面下大静脈損傷モデルは報告がなく、新しい治療法を開発するうえでも成人とサイズが同等のブタでの作製に成功したことの意義は大きい。

(3) スtentグラフトによる止血効果の検

証

上記の結果を踏まえ、デバイス形状を変更する方針とした。これに先立ち、stentグラフト留置による止血効果をブタ肝後面下大静脈モデルを用いて検証した。

術前 CT により肝後面下大静脈径の計測を行ったのち、全身麻酔下に 7 頭のブタに肝後面下大損傷を作成した。その後、透視下に企業性stentグラフトを損傷部に留置した (平均 1.9 個)。下大静脈径の平均 21.5% のオーバーサイズ、近位・遠位の landing zone 平均 15.1mm・24.1mm にて、全例止血に成功した。

肝後面下大静脈損傷以外の肝内血管損傷に対しては、stentグラフト留置後に 4 例においてガーゼパッキング術を施行したが、ガーゼパッキングの有無にかかわらず、術後造影 CT にて下大静脈損傷部からの造影剤漏出像は認めず、stentグラフトの止血効果が確認された。また、ガーゼパッキングの有無にかかわらず、stentグラフト関連合併症 (migration、fracture、infracture、collapse) を認めなかった。

以上により、臨床報告例がほとんどない外傷性肝後面下大静脈損傷に対するstentグラフト留置の有用性が示唆され、今後の臨床応用が期待できる。

(4) 新たな止血デバイスの開発

上記実験結果を踏まえ、stentグラフトと同等の止血効果を有する新しいデバイスの開発に着手した (東海メディカルプロダクツ社およびアクセスポイントテクノロジー社との合同)。プロトタイプを作製したうえで、ブタ肝後面下大静脈損傷モデルを用いてデバイスの止血能を評価した。複数回の評価を行った結果、出血傾向出現下においても、十分な止血能が確認された。

現在デバイスの最終調整段階であり、早期の完成を目指している (後日詳細報告予

定) 本デバイスの完成させ、実用化をはかることで、これまで救命し得なかった外傷性肝後面下大静脈損傷に対する救命率向上に寄与するものと期待される。

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)

[学会発表](計2件)

(1) 第45回 日本IVR学会総会【ウェスティンナゴヤキャッスル(愛知県)】 2016年5月27日

「ブタ外傷性肝後面下大静脈損傷モデルを用いたステントグラフトによる止血効果の検討」

井戸口孝二、山口雅人、片山直人、岡田卓也、上嶋英介、祖父江慶太郎、井芹俊恵、林聡恵、三重慧一郎、水島靖明、杉本幸司

(2) CIRSE 2014 【Barcelona (Spain)】 2014/9/13-17

“A new experimental model and application of endograft for lethal hemorrhage of juxtahepatic inferior vena cava injury in swine”

Koji Idoguchi, Masato Yamaguchi, Takuya Okada, Eisuke Ueshima, Naoto Katayama, Akhmadu Muradi, Hiroshi Koide, Koji Sugimoto, Toshie Iseri, Akiyoshi Hayashi, Keiichiro Mie, Tetsuya Matsuoka

6. 研究組織

(1) 研究代表者

井戸口 孝二 (Idoguchi, Koji)
神戸大学医学研究科 研究員
研究者番号: 10278202

(2) 研究分担者

山口 雅人 (Yamaguchi, Masato)
神戸大学医学研究科 准教授
研究者番号: 10457096
祖父江 慶太郎 (Sofue, Keitaro)
神戸大学医学部附属病院 助教
研究者番号: 90622027

(3) 研究協力者

杉本幸司 (Sugimoto, Koji)
岡田卓也 (Okada, Takuya)
上嶋英介 (Ueshima, Eisuke)
Akhmadu Muradi
井芹俊恵 (Iseri, Toshie)
林聡恵 (Hayashi, Akiyoshi)
三重慧一郎 (Mie, Keiichiro)
臼井亮介 (Usui, Ryosuke)

山田茉美 (Yamada, Mami)

比良英二 (Hira, Eiji)