

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 26 日現在

機関番号：14501

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25870420

研究課題名(和文) ブタモデルを用いた経カテーテル的大動脈瘤モデル作成法の研究

研究課題名(英文) Endovascular creation of aortic aneurysm in a swine model

研究代表者

上嶋 英介 (Ueshima, Eisuke)

神戸大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：40645561

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：大動脈瘤に対する新たな治療法の確立や病態の解明のため、実験動物における大動脈瘤モデルの作成は重要な役割を担うと考えられています。開腹処置を必要としないカテーテルと呼ばれる細い管を用いて大動脈瘤モデルを作成することで、従来のモデルよりも有用かつ実験動物の苦痛を最少限に抑えた大動脈瘤モデルの作製法の確立を目的として実験を行いました。

結果として動脈瘤を作成することができましたが、作成成功頻度が低く、また、作成された大動脈瘤のサイズ・形態に関して不整な形態のものが多く、モデルとして有用なものではありませんでした。

研究成果の概要(英文)：It is important to make the new method of aortic aneurysm model in order to find out the new treatment for aortic aneurysm. We had the experiments of making the aortic aneurysm model with the catheter which is a narrow tube.

As a result, we could make the aortic aneurysm model. However, it was very low rate to make the aneurysm model and the shapes were irregular. It was not useful as an aortic aneurysm model.

研究分野：Interventional Radiology

キーワード：大動脈瘤モデル

1. 研究開始当初の背景

大動脈瘤は遺伝的変性疾患を除けば高血圧・動脈硬化を基にした疾患であり、生活の欧米化、また高齢化・超高齢化社会の到来により年々その発生件数は増加の一途にある。高齢男性に多く発症し、欧米では65歳以上の男性の5～10%に腹部大動脈瘤を認めるとされる。本邦においては正確な発症頻度は不明であるが、剖検では全体の2.73%に大動脈瘤がみられている。また、特に破裂例での致死率は80%と依然高く、突然死の原因としても重要な疾患である。

近年、大動脈瘤に対する低侵襲治療としてステントグラフト治療が急速に普及している。治療後の早期成績は外科的な人工血管置換術と同等かそれを凌駕する成績であるが、エンドリークやステントグラフトの移動、閉塞といったステントグラフト治療特有の合併症の対策は未だ大きな課題となっており、病態の解明や新たな治療デバイスの開発が望まれている。

実験動物における大動脈瘤モデルの作成はその病態や治療研究において重要な位置を占めており、これまでも多くの報告がなされている。しかし、ほとんどの報告ではラットをはじめとする小動物のモデルであり、人間と血管径が大きく異なることから、特にステントグラフトをはじめとする治療デバイスの研究に用いるのは難しく、より人間に近いブタモデル等の大型動物における大動脈瘤モデルの作成が必要となる。しかし、これまで大型動物での大動脈瘤モデル作成の報告はわずかで、確立された作成法とは言い難い。また、ここで報告されている作成法は開腹下に血流遮断して薬剤注入を行い、閉腹後の週単位の経過観察を必要とする実験であり、実験動物に開腹処置後の苦痛を長時間与えることとなる。動物実験に対し社会から批判の目が向けられ、実験動物の倫理的な取り扱いが強く求めら

れている近年の状況を考えると、適切な実験モデルとは言い難い。

以上のような問題を解決すべく、申請者はブタモデルにおいてカテーテルを用いた大動脈瘤モデルの作成法を考案することとした。ブタモデルという大型動物を使用するものの、外科的処置は血管露出のみであるため、開腹手技に比して処置後の苦痛は最小限に抑えられるものと考えられる。

申請者はこれまでに血管造影をはじめとする各種画像診断およびインターベンション治療を専門とし、大動脈瘤をはじめとする血管病変やその他の各臓器に対する経血管的治療に従事している。また、日本医学放射線学会および日本脈管学会の専門医として国内外で研究成果を発表している。そのため、申請者はステントグラフト治療をはじめとした大動脈瘤の治療や病態につき熟知しており、またブタモデルを用いた動物実験の経験も十分に有している。このような背景のもと、上記大動脈瘤モデルの作成を考案するに至った。

2. 研究の目的

ブタモデルにおいて、経カテーテル的に大動脈瘤モデルを作成することである。次いで再現性の検討を行い、作成法の確立を目指す。将来的には作成した瘤モデルを用いてステントグラフト留置後の病態や新たな治療デバイスの開発を目指す。

3. 研究の方法

ブタモデルを用いて大動脈瘤モデルの作成を行った。全身麻酔下に頸動脈を露出し、8Fr.シースを挿入した。また、大腿動脈からはセルディンガー法を用いて経皮的に8Fr.シースを挿入した。大腿動脈および頸

動脈に留置したシースよりバルーンカテーテルを挿入し、これを用いて腹部大動脈の血流を遮断した。マイクロカテーテルをバルーンカテーテル内に挿入し、遮断された血管内まで先進させ、エラスターゼを注入した。注入後は血流遮断を解除し、シースなどの抜去の後、覚醒させた。

その後は常食にて管理し、4週間後に再度全身麻酔下に血管造影を行って血管形態を確認したのちに剖検した。

エラスターゼの血管内皮傷害作用を利用し、これの血管内投与による動脈瘤モデルの作成はこれまでも多く報告され、標準的な方法の一つである。当初はこれまでの報告に準じた薬剤量および観察期間を設定したが、不十分であったので薬剤量の調節などの他、バルーンカテーテルによる動脈の過拡張やワイヤーによる内膜損傷など薬剤以外による血管傷害の追加を試みた。

また、至適薬剤濃度や量、観察期間の決定および再現性について検討を行った。

4. 研究成果

動脈瘤を作成することができましたが、大きな問題点が2点ありました。

まず1点目は大動脈瘤の作成成功頻度です。当初は30~50%の成功がえられ得ると想定していましたが、1年目には全く成功が得られませんでした。2年目に入りエラスターゼの量や濃度を変更、またバルーン的位置なども調整しながら、ようやく成功が得られるようになりました。しかしながら、最終的に成功率が10%程度と当初の想定よりも大幅に下回りました。

2点目としてモデルとしての妥当性の問題があります。作成された大動脈瘤のサイズや形態に関しても不均一かつ不整な形態ものが多く、大動脈瘤モデルとして有用なものとは言えませんでした。そこで薬剤投与後に

脆弱となった壁に対してバルーン拡張やワイヤーによる内膜損傷を加えるなどの工夫をしましたが、大動脈に解離を生じるのみであり、モデルとなりうる大動脈瘤の作成頻度を上昇させることはできませんでした。

結果として不整な大動脈瘤であり、かつ成功率が10%程度では、大型動物を用いた実験モデルとしては不適格であると考えられました。

以上、大動脈瘤モデルの作成に関しては可能でしたが、その頻度や形態より有用なものにはなり得ませんでした。

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 0件)

〔学会発表〕(計 0件)

〔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：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

上嶋 英介(UESHIMA, Eisuke)
神戸大学・医学部附属病院・助教
研究者番号：40645561

(2)研究分担者
なし。 ()

研究者番号：

(3)連携研究者
()

研究者番号：