

平成 30 年 6 月 14 日現在

機関番号：11101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K10231

研究課題名(和文) 集学的研究手法を用いたアテローム血栓塞栓症に対する包括的対策法の開発

研究課題名(英文) Integrated management of atheroembolism during cardiovascular surgery

研究代表者

福田 幾夫 (FUKUDA, IKUO)

弘前大学・医学研究科・教授

研究者番号：50344594

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：食生活の変化と運動不足による糖尿病患者の急増による動脈硬化性血管病は全世界的な健康問題となっている。本研究の目的は、大動脈にアテローム性物質が貯留することで、大動脈壁に貯留したコレステロール塊が、心臓大血管手術時の大動脈の操作により大動脈の壁から剥がれ落ち、全身特に脳血管を閉塞することにより脳梗塞などの重大な合併症を引き起こすことを防止することである。手術中の大動脈の操作を大動脈の壁を潰すことなく行うことができる大動脈吻合装置および大動脈穿孔機の開発を行った。

研究成果の概要(英文)：Atheroembolism is a major concern for patients undergoing cardiovascular surgery because prevalence of diabetes and obesity is increasing in recent several decades. In aged patients, atherosclerotic change of the aorta may induce embolism of the atheromatous debris in the aortic wall when instrumentation of the aorta is performed. The purpose of this study is to develop less invasive technique to avoid detachment of the debris from the aortic wall during operation. We developed a less invasive system to connect side branch on the ascending aorta without touching the diseased aorta. This system is consisted of the connecting device and aortic cutter without interruption of the aortic flow during operation. Side-clamp of the aorta is also unnecessary. Therefore, risk of atheroembolism is minimum if this system is used.

研究分野：心臓血管外科

キーワード：アテローム性動脈硬化症 脳塞栓症 心臓外科手術

### 1. 研究開始当初の背景

増加の一過をたどる動脈硬化性心大血管疾患の外科治療において、上行大動脈の外科的操作に基づくアテローム性脳塞栓症は患者の予後を左右する重篤な合併症である。特に弓部大動脈瘤手術では、死亡率は減少しているものの術後の脳梗塞の合併頻度が数%と高い。

### 2. 研究の目的

動脈硬化を合併する大動脈壁は、石灰化や肥厚で不均一であり、さらに大動脈は筒状の形状をしており、弓部分枝再建に用いる 10mm 程度の太い人工血管を吻合するための正円形の孔を開けることは難しい。また、大動脈に血流がある状態で出血が少なく人工血管を吻合することが要求される。本研究では、以上のような条件を満たすための、clampless anastomosis device 特に大動脈穿孔器の開発と性能評価を目的として研究を行った。

### 3. 研究の方法

本製品の開発は外部業者との共同開発で行った。

#### (1) 穿孔器のデザインの検討

このシステムは、大動脈穿孔器と人工血管から構成されており、約 10 mm の孔を大動脈に開けると同時に人工血管を縫着可能なシステムである。システムの構成条件として、以下の点に配慮する必要があり検討を行った。

- 1) 性状が一様でない大動脈壁をくり抜くことができる鋭利な回転刃の開発
- 2) くり抜いた大動脈片を捕捉するシステム
- 3) くり抜いた部分から剪刀を引き抜いた時に完成している人工血管吻合

#### (2) 実験方法の開発(In vitro 実験)

より実現性が高く実臨床の再現ができる実験系を開発することが重要であると考え、実験モデル回路の作成を行った。

自然解凍した冷凍ブタ下行大動脈内の肋間動脈を結紮処理し実験に使用した。簡便型大動脈モデルとして、太さ 10mm の塩化ビニール製チューブの一部をくり抜き、その上にブタ下行大動脈をマウントすることで、大動脈の表面張力を維持したまま吻合、石灰を行う実験系を開発した(モデル 1)。本モデルを使用して大動脈の穿孔実験を行い、穿孔部大動脈壁の肉眼的形態的評価を行った。

より臨床的状况に近いモデルとして、ブタ下行大動脈を生理食塩水で満たし、両端を結紮、片側に点滴用延長チューブを挿入して加圧バックで 150 mmHg の定常圧に保システムを作成した(モデル 2)。

モデルを使用して大動脈の穿孔実験を行い、穿孔部大動脈壁の形態的評価を行った。さらに大動脈壁の病理標本を作製し、Masson 染色で穿孔部の病理学的評価を行った。

### 3. 動物実験 (In vivo 実験)

体重約 60kg 程度のブタを気管内挿管し全身麻酔をかけた状態で胸骨正中石灰を行い、上行大動脈に人工血管を縫着、実験 1 で作成された大動脈穿孔システムを使用して大動脈に穴を開け、吻合部の肉眼的形態、吻合部からの出血量、操作中の出血量、血行動態の変動、切除大動脈壁の形態などを評価する。

### 4. 研究成果

#### 穿孔器のデザインの検討

(1) 外部業者と共同で穿孔器を開発した。

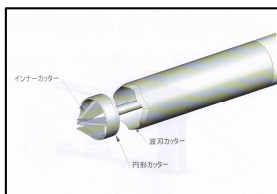
穿孔器のデザインと人工血管の吻合法については以下のようなコンセプトで検討を行った。

- 1) 穿孔と同時に大動脈に中口径 (10mm) 人工血管が吻合できるシステムの開発
- 2) 穿孔器は術者が把持し、簡便な操作で数十秒以内に大動脈が穿孔できること
- 3) 穿孔により形成される大動脈の切除片は穿孔器内に回収すること
- 4) 大動脈壁が一様にかつシャープに切開できること

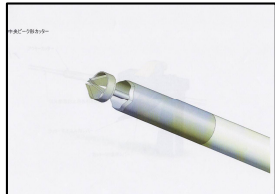
以上の条件を満たすため、先行して人工血管を大動脈に吻合し、その中に穿孔器を挿入し、人工血管の bellows を利用して穿孔器を挿入、大動脈を円形に切除して切除片は返しのついた針で回収するものを設計した。

切開刀回収システム・タイプ 1. 大動脈壁を鋭利なインナーカッターで切開してシステム先端を挿入、先端を大動脈内に深く進めて先端背側の円形カッターと本体の波刃カッターの間に大動脈片を挟み込み切除するものを設計した(図 1・2)。

( 図 1 )

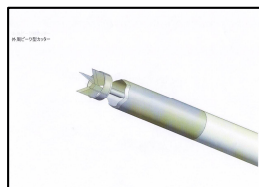


( 図 2 )

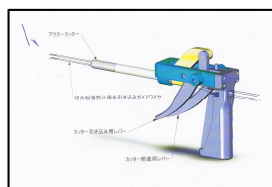


先頭の刃が4枚あるので、切除片回収用の針を4本設置した。しかしながらモデル1での実証実験で、インナーカッターを押し付けるのでは大動脈壁の弾力性で大動脈が十分切開できず、うまく本体の波刃カッター内に大動脈片が収容できないことが明らかとなった。また、デバイスの構造が複雑で、壊れやすい欠点が明らかとなった。

切開刀回収システム・タイプ2。タイプ1の経験をもとに、先端の刃を外周がピークになった刃に切り替えて実験を行った。



( 図 3 )



( 図 4 )

本モデルでは大動脈壁を捉えるのは確実に became したが、大動脈切除片を捉える針が十分に機能せず、切除片の回収が困難であること、機器の操作が複雑な手順が必要で、手順を間違えると器械が壊れやすいことが分かった。

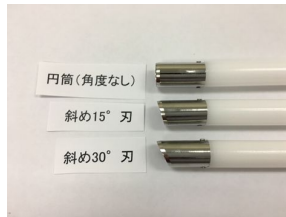
切開刀回収システム・タイプ3。タイプ1, 2の経験から回収システムを先端の形状を螺旋形(以後スパイラーと表現)に変更し、この回収システムにしっかり取り込まれた大動脈壁を波形の本体ナイフで切除するシステムを考案した。これにより確実に大動脈壁がシステム内で固定され、本体ナイフを回転させることで切開回収まで行えることが判明した。しかしながら、大動脈壁の組織の硬さが一様でなく、繊維成分が少なくほとんど細胞成分で構成される大動脈内膜の切開が不十分で、最後は大動脈内膜を引きちぎるようにして大動脈片が切除されることが明らかになった。このメカニズムを詳細に検討すると、大動脈内膜の一部が、完全に切開されずスパイラーと本体との間に挟まった状態で引き込まれ、これを引き抜くときに大動脈内膜を引きちぎり内膜解離を形成することが判明した。



( 図 5 )

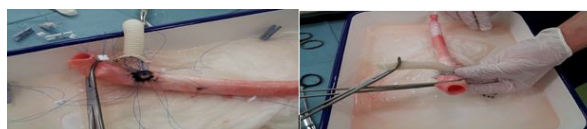
( 図 6 )

以上のため、より薄く確実に切開が可能な円刃を調達する必要があることが判明し、日本各地の刃物製造業者に連絡を取り、協力してくれる製造業者を見つけることができたため、薄刃の円形刀の開発に成功した(下図)。3種類の切開刀を作製し、極めて切れが良い円形刀を作製してもらい、最終的にこれを穿孔器システムとして採用した。



### 実験方法の開発(In vitro 実験)

人工血管吻合法については、大動脈の側壁に人工血管を縫合するため、大動脈の全層に糸をかけることが難しいこと、通常の大動脈部分遮断での大動脈-人工血管吻合と異なり、大動脈内膜と人工血管の間のフィッティングが悪いこと、穿孔器で大動脈壁を切開した際に糸を切ってしまうリスクがあることなどの問題点が挙げられる。この対策として、以下のような解決策を考えた。A. 人工血管を鍍付きにすることで問題点を解決する。B. 縫合を単独マットレス縫合にすることで問題点とを解決することとした(図7・8)。

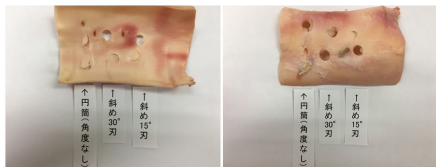


( 図 7 )

( 図 8 )

本吻合法では、実験用下行大動脈 15mm 程度とヒト大動脈より細く、人工血管の鍍が接触する面積が大動脈の表面積に対して大きくなるため、大動脈が変形してしまう可能性があるが、ヒト上行大動脈は 25~35mm 程度あるため、変形の程度は軽いと予想される。人工血管の吻合ごと大動脈壁を切除しても、吻合部からの液体リークはないことが実験モデル2でも証明された。

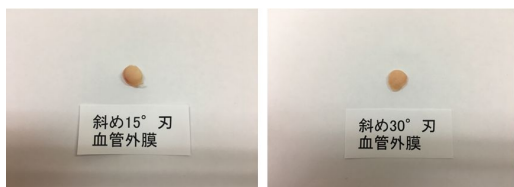
### 3. フェザー刃を用いた in vitro 実験



(図9) (図10)

3種類の刃を用いて、in vitro 実験モデル1で大動脈壁の切開状況を観察した。図9が大動脈内腔面より観察した写真、図10が大動脈外膜面より観察した写真である。図9では上段がスパイラーを用いて切除部分を固定しながら切開した写真、下段が大動脈を、スパイラーを用いず丸刃のみで切開したものである。図10では上段がスパイラーを用いず切開したもので、下段がスパイラーで固定しながら切除したもので、上下関係が反転していることに注意されたい。刃が水平な円筒モデルは大動脈内膜面までの切開が不十分であることがわかる。

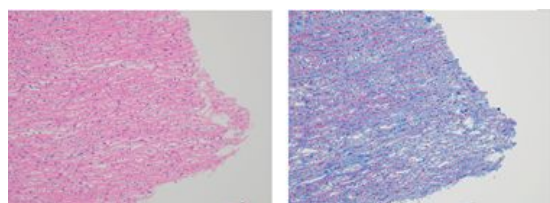
図11・12では切除した大動脈切片を示す。左下図が刃の角度が15度、図11が刃の角度が30度のものである。30度の図12が綺麗に大動脈壁を切り取れていることがわかる。



(図11) (図12)

### 4. 病理組織学的検討

In vitro 大動脈モデルで3例ずつ実験を行い、穿孔部周囲の大動脈壁の病理標本を作製し、Masson染色で穿孔部周囲の病理所見を大動脈解離所見がないかを検討した。下に大動脈壁切開部の病理組織像を示す。図13がHematoxylin-Eosin染色、図14がMasson染色の病理組織像である。大動脈壁は鋭利に切離されており、圧挫初見もなく解離初見も認めないことが明らかになった。



(図13) (図14)

### 5. 動物実験 (In vivo 実験)

予備実験として、ブタを用いて大動脈に10mmの人工血管を吻合後、人工血管内に大動脈穿孔器を挿入した。スパイラー式の内筒を大動脈内に貫通後、円形の外筒(カッター)を貫通させ、大動脈壁を円形に切除する形で穿孔した。大動脈からの出血は少なく、大動脈壁も切除できていることを確認した。穿孔器の開発に時間を要してしまったため、研究期間中に十分なin vivo動物実験は行うことができず、今後、他の研究費を使用しながら継続して実験研究を進める予定である。

予備実験として、ブタを用いて大動脈に10mmの人工血管を吻合後、人工血管内に大動脈穿孔器を挿入した。スパイラー式の内筒を大動脈内に貫通後、円形の外筒(カッター)を貫通させ、大動脈壁を円形に切除する形で穿孔した。大動脈からの出血は少なく、大動脈壁も切除できていることを確認した。穿孔器の開発に時間を要してしまったため、研究期間中に十分なin vivo動物実験は行うことができず、今後、他の研究費を使用しながら継続して実験研究を進める予定である。

### 考察

弓部大動脈瘤の外科的治療では、脳合併症の頻度が高く、また超低体温循環停止法を併用するため腎機能障害など全身合併症の頻度も高かった。これに対して心臓外科医はより安全な脳保護法の開発にしのぎを削ってきた。この結果、弓部大動脈瘤に対する全弓部置換術の成績は著しい向上が得られ、動脈硬化性弓部大動脈瘤症例に対する待機的な全弓部置換術の病院死亡率は3%以下まで低下し、脳合併症の頻度も数%程度まで低下してきた。しかしながら近年では大動脈の粥状効果が強く、大動脈内にコレステリンと血栓を主体とする柔らかい病変が露出する、いわゆるshaggy aorta症例が増加している。Shaggy aorta症例では、体外循環自体が大動脈の操作を加える点で著しいリスクを伴う。すなわち、大動脈へのカニューレ挿入、大動脈の遮断等で大動脈内から塞栓物質が離脱し、脳をはじめとする全身に塞栓を引き起こす可能性がある。我々は、このような症例に対して、体外循環送血法を工夫することで対応できることを示

してきた。しかしながら、高齢者、喫煙者等では体外循環自体が生体にとっての侵襲となり、重篤な脳合併症のみならず、入院期間の延長、術後ADLの低下など様々な合併症の原因となる。体外循環の侵襲を回避するため、ステントグラフト治療が行われることがあるが、動脈硬化のため弯曲蛇行した胸部・腹部大動脈内のカテーテル操作や病変を有する上行大動脈の操作のため、かえって脳塞栓や腸間膜動脈塞栓の合併率は高いと報告されている(Hiraoka A. et al. J Vasc Surg. 2014)。頸動脈ステント用のフィルターを用いて、アテローム塞栓子をトラップし脳塞栓を予防する試みも行われているが、必ずしも良好な結果は得られておらず、腸間膜動脈領域への塞栓に対しては無効である。

われわれは大動脈に遮断鉗子をかけないで10mm程度の太い人工血管を吻合する大動脈穿孔器を考案した。本デバイスを使用すると大動脈に組織片を落とさずに孔をあけられることがわかったが、大動脈中膜と内膜の柔らかさが異なり、内膜をきれいに切り取れないことがわかった。本システムを臨床で使用するためには、切除用刃の形状の工夫が必要なが判明し、改良を重ねることにより、綺麗に孔を開けることができるデバイスを開発することができた。今後、動物実験を重ねてデバイスの改良に取り組み、実臨床で使用可能なレベルまで改善を重ねてゆく予定である。

#### 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)  
〔雑誌論文〕(計20件)「以下全て査読有」

Fukuda W, Taniguchi S, Fukuda I, et al. Management of Pulmonary Thromboembolism Based on Severity and Vulnerability to Thrombolysis. Ann Vasc Dis. 2017;10:371-377

Saito Y, Tani K, Taniguchi S, Fukuda I. Endovascular "Intimal Flap Septostomy" for Safe Landing of a Stent Graft in an Anastomotic Pseudoaneurysm of Chronic Type B Aortic Dissection. EJVES Short Rep. 2017;37:5-7

Fukuda I, Daitoku K. Surgical Embolectomy for Acute Pulmonary Thromboembolism. Ann Vasc Dis. 2017 Jun 25;10(2):107-114

Aoki C, Kondo N, Saito Y, Taniguchi S, Fukuda W, Daitoku K, Fukuda I. Improved outcomes for ruptured abdominal aortic aneurysms using integrated management involving endovascular clamping, endovascular replacement, and open

abdominal decompression. Ann Vasc Dis 2017;10:22-28

Aoki C, Fukuda W, Kondo N, Minakawa M, Taniguchi S, Daitoku K, Fukuda I. Surgical management of mycotic aortic aneurysms. Ann Vasc Dis 2017;10:29-35

Hattori K, Fukuda I, Daitoku K, Minakawa M, Itaya H. Rate of Stenotic Bicuspid Aortic Valve Aortic Dilatation After Aortic Valve Replacement, Calculated Using a 3-Dimensional Reconstruction Tool. Circ J 2017;81:1207-1212

Kowatari R, Suzuki Y, Daitoku K, Hattori K, Fukuda I. A novel surgical procedure for scimitar syndrome: scimitar vein with right atrium and inferior vena cava wall flap. J Card Surg. 2016 ;31:642-644

〔学会発表〕(計13件)

平山篤志、福田幾夫、川杉和夫、小林隆夫、中西宣文、中村真潮、山田典一、武市真希子、岡山豊、砂谷俊行、大橋陽平、坂口俊晃、山本倫行、山中聡、The interim analysis of the Xarelto post-marketing surveillance in Japanese patients with venous thromboembolism、第82回

日本循環器学会総会(国際学会)、2018年

大徳和之、于在強、皆川正仁、福田幾夫、Cerebral vascular disease is not risk of postoperative cerebral infarction to patients performed aortic valve replacement、第82回日本循環器学会総会(国際学会)、2018年

服部薫、大徳和之、福田幾夫ほか、高齢者大動脈弁狭窄症に対するSAVRの手術成績と危険因子の検討、第48回日本心臓血管外科学会総会、2018年

今村優紀、大徳和之、福田幾夫ほか、構造破壊を伴う大動脈弁位感染性心内膜炎に対する分類化の試み、第48回日本心臓血管外科学会総会、2018年

Goto T, Fukuda I, et al、Clinical evaluation of new dispersive aortic cannula、AmSECT's 56th International Conference(国際学会)、2018年

Goto T, Fukuda I et al、Effect of inflow cannulas side-hole number on drainage flow

characteristics: flow dynamic analysis using numerical simulation、ESAO and IFA 2017(国際学会)、2017年

Wakako Fukuda, Ikuo Fukuda, Satoshi Taniguchi、Management of acute pulmonary embolism during pregnancy、9th Conference of the



German-Japanese Society of Vascular Surgery  
(国際学会) 2016年

Ikuo Fukuda, Wakako Fukuda, Satoshi Taniguchi,  
Pulmonary embolectomy in Japan、 9th

Conference of the German-Japanese Society of  
Vascular Surgery (国際学会)、2016年

千代谷真理、福田幾夫、Complicated type B aortic  
dissectionは血管内治療のみで十分か、第44回日  
本血管外科学会総会、2016年

千代谷真理、于在強、瀬谷和彦、大徳和之、古川  
賢一、村上学、福田幾夫、大動脈弁はなぜ石灰化  
するのか? ビタミンK依存性マトリックスGlaタン  
パク質の影響、第46回日本心臓血管外科学会総  
会、2016年

福田幾夫、Shaggy aortaを伴う胸部下行・胸腹部  
大動脈瘤の治療、第68回日本胸部外科学会総会(招  
待講演)、2015年

Chiyoya M, Fukuda W, Taniguchi S, Saito Y,  
Fukuda I、Retrievable IVC filter. -Which one is  
more effective and safe-、UIP Chapter Meeting:  
Seoul UIP 2015 (国際学会)、2015年

Fukuda I, Fukuda W, Daitoku K, Taniguchi S,  
Yoshiaki S、Management of acute pulmonary  
embolism during pregnancy、UIP Chapter Meeting:  
Seoul UIP 2015 (招待講演) (国際学会)、2015  
年

〔図書〕(計2件)

上田裕一、山本浩史、福田幾夫 文光堂、心筋保  
護標準テキストブック 2016、223ページ

福田幾夫編集、医薬ジャーナル社、静脈血栓  
塞栓症診断・治療マニュアル、2015、588ページ

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

福田 幾夫 (FUKUDA Ikuo )  
弘前大学大学院医学研究科・教授  
研究者番号: 50344594

(2) 研究分担者

なし ( )

研究者番号:

(3) 連携研究者

なし ( )

研究者番号:

(4) 研究協力者

小渡亮介 (KOWATARI Ryosuke)

川村知紀 (KAWAMURA Tomonori)

青木哉志 (AOKI Chikashi)