

令和元年6月8日現在

機関番号：13802

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2018

課題番号：16K15629

研究課題名(和文) 腹部大動脈瘤術後2型エンドリークに対する血行動態学的予後予測因子の探索的研究

研究課題名(英文) Exploratory research for predicting fate of type 2 endoleaks after endovascular repair of abdominal aortic aneurysms

研究代表者

海野 直樹 (Unno, Naoki)

浜松医科大学・医学部・特任研究員

研究者番号：20291958

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,500,000円

研究成果の概要(和文)：腹部大動脈瘤ステントグラフト内挿術(EVAR)後の2型エンドリーク(T2EL)が問題である。待機的EVAR症例に対して術後7日目のCTと4dimensional flow-sensitive MRI(4D-flow MRI)を用いて1年後のT2EL遺残の血行動態学的予後指標を探索した。1年後のEL遷延血管群ではEL消失群に比し、毎分あたりの血流量絶対値が有意に高かった。また瘤径増大群は非増大群に比して個々の瘤に属するT2EL血管の血流量絶対値の総和が有意に高かった。以上から4D-flow MRIによるT2ELの血行動態解析は、EL血管の血流遺残と1年後の瘤径増大予測に有用である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

腹部大動脈瘤に対するステントグラフト内挿術(EVAR)では、グラフト外の瘤内に血流が遺残するエンドリーク(EL)が問題となっている。T2ELは多くは自然消滅する一方で遷延し瘤径増大や瘤破裂の原因となる例もあることから、瘤の予後を予測する指標の確立が求められている。本プロジェクトでは、個々のEL血管の血行動態を4D-flow MRIを用いて詳細に検討することにより、術後7日目のデータからEVAR術後1年後の瘤径増大を予測する指標を見出した点が重要であり、この結果から術後早期にT2EL症例に対して、選択的にT2EL血管に対する塞栓術などの介入が可能になると考えられた。

研究成果の概要(英文)：We analyzed the hemodynamic features of each type II endoleak (T2EL) vessel with four-dimensional (4D)-flow magnetic resonance imaging (MRI) and comprehensively assessed multiple T2EL vessels to determine the hemodynamic parameters that can be used to predict sac shrinkage. Using the 4D-flow MRI analysis, we identified that a higher peak instantaneous flow rate and increased cumulative flow-volume rate might be associated with persistency of the T2EL vessels. A total accumulation of flow-volume per sac may predict T2ELs that cause sac expansion. A comprehensive analysis of concurrent, multiple T2EL vessels using these hemodynamic parameters may enable us to predict the fate of aneurysm sacs after endovascular aortic aneurysm repair.

研究分野：血管外科

キーワード：腹部大動脈瘤 エンドリーク 予後 4D-flow MRI解析 CT

## 1. 研究開始当初の背景

腹部大動脈瘤に対するステントグラフト内挿術(EVAR)は、周術期の低侵襲性から従来の開腹手術よりも広く行われるようになってきた。<sup>1-3</sup> 一方、EVAR にはエンドリーク(EL)と呼ばれる特有な合併症があり、動脈瘤内に血流が残存することから瘤内圧が上昇し、慢性期に瘤径増大や破裂を起こしうる。発生頻度の高い II 型 EL(T2EL)は下腸間膜動脈(IMA)や腰動脈(LA)などの大動脈瘤分枝からの血流により引き起こされる。T2EL は多くが自然消失するが、時に遷延し瘤径増大や瘤破裂を引き起こす。<sup>4-7</sup> そのため、どの T2EL に対して早期に治療介入すべきかの判断が重要であるが、これまで予測は困難とされてきた。

これまで、我々は 4-dimensional flow-sensitive MRI (4D-flow MRI)が EVAR 術後の V 型 ELを除く EL(I-IV 型)の分類に有用であり、特に T2EL においては type IIa (to-and-fro となる二相性血流)と type IIb (one way となる単相性血流)という 2 種類の異なる血行動態学的な特徴を持つ sub type に分類可能であることを報告した (図 1)。<sup>8</sup>

## 2. 研究の目的

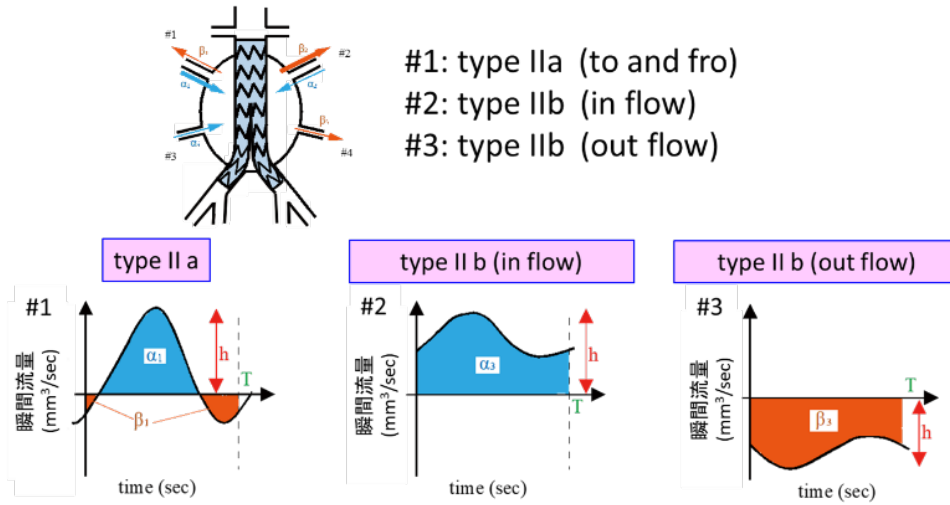
4D-flow MRI を用いて複数の T2EL 血管を有する EVAR 術後症例に対して各 T2EL 血管を 1 本ずつ分析し、その包括的解析から術後早期の解析結果をもとに術 1 年後の瘤径増大を予測しうる血行動態学的パラメータを探索することを目的とした。

## 3. 研究の方法

2013 年 1 月～2016 年 12 月間、浜松医科大学医学部附属病院の血管外科で行った待機的 EVAR のうち、術後 7 日目の Computed Tomographic Angiography(CTA)と 4D-flow MRI で T2EL を認め、1 年後に再度 CTA 並びに MRA が施行可能であった 28 例を対象に、術後 7 日目の時点での T2EL 血管を 4D-flow MRI を用いて解析した。各 EL 血管を 1 年後まで EL が持続した血管群(EL 持続血管群)と消失した血管群(EL 消失血管群)に分ける一方、1 年後に瘤径増大した症例群(瘤径増大群)と増大しなかった症例群(瘤径非増大群)に分け比較検討した。4D-flow MRI は解析ソフト Flova (Renaissance Technology, Hamamatsu, Japan)を用いて解析した。データは前向きに蓄積し 1 年経過した時点で retrospective に解析した。なお本研究は浜松医科大学臨床研究倫理委員会の承認取得(E14-001-1)と UMIN 登録(UMIN000025446)を行い施行した。

図1

## 血流解析(瞬間最大血流速、延べ血流量)



### 血流解析法

T2EL の血行動態学的な特徴から type IIa EL においては in flow および out flow からなる血流であり、type IIb EL は in flow のみもしくは out flow のみからなる血流と定義されている。そこで各 EL 血管を出入りする1分あたりの血液量を「延べ血流量」と定義し、EL 血管毎に「延べ血流量」、瞬間最大流速を算出した。

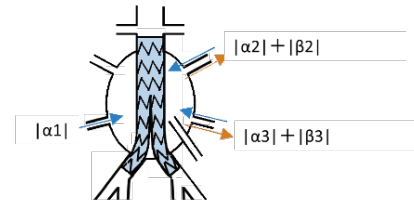
また、症例毎においては瘤内を出入りする血流量として各 EL 血管の「延べ血流量」の総和を「総延べ血流量」と定義し比較した(図2)。

図2

## 血流解析の例(症例ごとの比較)

例

type IIaが2本、type IIbが1本存在する動脈瘤の場合



$$\text{総延べ流量} = |\alpha 1| + |\alpha 2| + |\beta 2| + |\alpha 3| + |\beta 3|$$

症例ごとに瘤内を出入りするEL血管の延べ血流量の総和

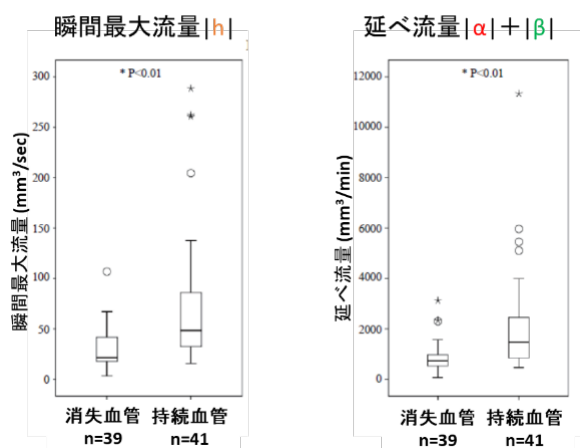
### 4. 研究の成果

対象期間中に行われた EVAR155 例のうち、術後7日目に CTA および 4D-flow MRI を施行できた 107 例であり、そのうち 39 例(36.4%)に T2EL を認めた。39 例のうち 1 年後に CTA および MRA を施行できた 28 例を分析対象とした。28 例のうち、MRA にて術後7日目に認めた T2EL 血管は総数 80 本であり、一方、1 年後に瘤径が増大した症例(瘤径増大群)は 7 例、1 年後に瘤径が増大しなかった症例(瘤径非増大群)は 21 例であった。

術後7日に認められた T2EL 血管 80 本において、4D-flow 解析の結果、type IIa 59 本、type IIb 21 本であった。また 1 年後も EL が持続した血管(EL 持続血管群)は 41 本(51.3%)、1 年後までに EL が消失した血管(EL 消失血管群)は 39 本(48.8%)であった。このうち Type IIa、IIb の sub type は EL の持続の有無とは関連を認めなかった。しかし EL 持続血管群では EL

消失血管群と比較し、瞬間最大流速と延べ血流量が有意に高かった (図 3)。瘤径増大群 7 例と瘤径非増大群 21 例において、各症例の瘤が有するすべての T2EL 血管の一心拍あたりの

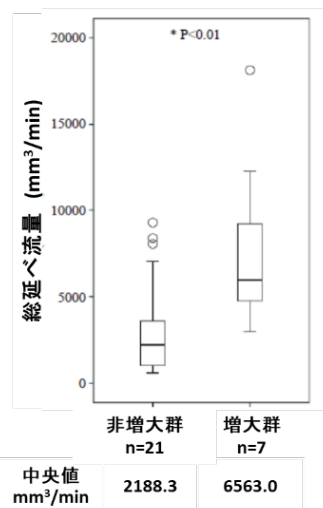
図3 EL消失血管 VS EL持続血管



血流量絶対値の総和は瘤径増大群で有意に高く (図 4)、増大の有無を決定するカットオフ値は 3750mm³/min であった(感度 85.7%, 特異度 76.2%)。

図4

瘤径非増大群 VS 瘤径増大群



#### 引用文献

- 1) Parodi JC, Palmaz J, Barone H. Transfemoral intraluminal graft implantation for abdominal aortic aneurysms. *Ann Vasc Surg* 1991;5:491-9.
- 2) Greenhalgh RM, Brown LC, Kwong LC, Powell JT, Thompson SG; EVAR trial participants. Comparison of endovascular aneurysm repair with open repair in patients with abdominal aortic aneurysm (EVAR trial 1), 30-day operative mortality results: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:843-8.
- 3) Giles KA, Pomposelli F, Hamdan A, Wyers M, Jhaveri A, Schermerhorn ML. Decrease in total aneurysm-related deaths in the era of endovascular aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2009;49:543-50.
- 4) Silverberg D, Baril DT, Ellozy SH, Carroccio A, Greyrose SE, Lookstein RA, et al. An 8-year experience with type II endoleaks: natural history suggests selective intervention is a safe approach. *J Vasc Surg* 2006;44:453-9.
- 5) Jones JE, Atkins MD, Brewster DC, Chung TK, Kwolek CJ, LaMuraglia GM, et al. Persistent type 2 endoleak after

endovascular repair of abdominal aortic aneurysm is associated with adverse late outcomes. J Vasc Surg 2007;46:1-8.

6) van Marrewijk CJ, Fransen G, Laheij RJ, Harris PL, Buth J; EUROSTAR Collaborators. Is a type II endoleak after EVAR a harbinger of risk? Causes and outcome of open conversion and aneurysm rupture during follow-up. Eur J Vasc Endovasc Surg 2004;27:128-37.

7) El Batti S, Cochenec F, Roudot-Thoraval F, Becquemin JP. Type II endoleaks after endovascular repair of abdominal aortic aneurysm are not always a benign condition. J Vasc Surg 2013;57:1291-7.

8) Sakata M, Takehara Y, Katahashi K, Sano M, Inuzuka K, Yamamoto N, et al. Hemodynamic analysis of endoleaks after endovascular abdominal aortic aneurysm repair by using 4-dimensional flow-sensitive magnetic resonance imaging. Circ J 2016;80:1715-25.

## 5. 主な発表論文等

[論文発表] (計 1 件)

Katahashi K, Sano M, Takehara Y, Inuzuka K, Sugiyama M, Alley MT, Takeuchi H, **Unno N\***. Flow dynamics of type II endoleaks can determine sac expansion after endovascular aneurysm repair using four-dimensional flow-sensitive magnetic resonance imaging analysis. J Vasc Surg 2019 Feb 18. pii: S0741-5214(18)32455-8

[学会発表] (計 8 件)

- ① 片橋一人、**海野直樹**、山本尚人、犬塚和徳、田中宏樹、佐野真規、斉藤貴明、杉澤良太、矢田達朗、嘉山貴文、今野弘之. 4D flow MRI によって EL の type 分類ができた馬蹄腎を伴う EVAR の 1 例. 第 44 回日本血管外科学会学術総会. 2016/5/26 東京 お台場
- ② Kazuto Katahashi, **Naoki Unno**, Naoto Yamamoto, Kazunori Inuzuka, Masaki Sano, Takaaki Saito, Ryota Sugisawa, Tatsuro Yata, Takafumi Kayama, Hiroyuki Konno, Hemodynamic analysis of endoleak with multiple types after endovascular abdominal aortic aneurysm repair by using four-dimensional flow-sensitive magnetic resonance imaging. 27<sup>th</sup> World congress of the international union of angiology. 2016/10/5, Lyon France
- ③ 片橋一人、**海野直樹**、山本尚人、犬塚和徳、佐野真規、斉藤貴明、杉澤良太、矢田達朗、嘉山貴文. EVAR 術後 type II endoleak の遷延、瘤径増大に影響を及ぼす endoleak 分枝について、4D-flow MRI による血行動態学的危険因子の検討. 第 57 回日本脈管学会総会. 2016/10/13. 奈良 奈良市 ホテル日航奈良
- ④ 片橋一人、**海野直樹**、竹原康雄、山本尚人、犬塚和徳、佐野真規、斉藤貴明、杉澤良太、

- 矢田達朗、嘉山貴文、今野弘之. 腹部大動脈瘤ステントグラフト内挿術後 2 型エンドリーク症例の動脈瘤分枝血管に対する 4D-flow MRI を用いた血行動態学的解析. 第 117 回日本外科学会定期学術集会. 2017/4/27 神奈川県 横浜 パシフィコ横浜
- ⑤ 片橋一人. 4D-flow MRI による stentgraft 術後 endoleak の血流解析. 第 28 回日本心血管画像動態学会、第 86 回日本心臓血管放射線研究会. 2018/1/13 東京 東京コンベンションホール
- ⑥ 片橋一人、佐野真規、海野直樹、山本尚人、犬塚和徳、斉藤貴明、杉澤良太、矢田達朗、嘉山貴文、山中裕太. 術前 4D-flow MRI を用いた腹部大動脈瘤分枝の血行動態解析-type II エンドリークと EVAR 術後瘤径増大の術前予測因子の検討-. 第 46 回日本血管外科学会学術総会. 2018/5/9 山形 山形テルサ・山形国際ホテル
- ⑦ Kazuto Katahashi, Naoki Unno. A comprehensive assessment of concurrent multiple Type II endoleak vessels to predict the fate of an aneurysm sac after endovascular abdominal aortic aneurysm repair-the utility of hemodynamic parameters obtained with four-dimensional flow-sensitive MRI. 19<sup>th</sup> congress of Asian society for vascular surgery. 2018/7/14 中国 広州
- ⑧ 片橋一人、佐野真規、海野直樹、山本尚人、犬塚和徳、斉藤貴明、矢田達朗、嘉山貴文、山中裕太、竹内裕也. 4D-flow MRI を用いた EVAR 術後 II 型エンドリークの血行動態学的な検討. 第 59 回日本脈管学会総会. 2018/10/25 広島 ホテルグランヴィア広島

## 6. 研究組織

### (1) 研究分担者

研究分担者氏名：犬塚和徳

ローマ字氏名：Inuzuka Kazunori

部局名：浜松医科大学

職名：助教

研究者番号：00397415

### (2) 研究協力者

研究協力者氏名：竹原康雄

ローマ字氏名：Takehara Yasuo