

平成 21 年 5 月 18 日現在

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2007～2008

課題番号：19591435

研究課題名（和文）新しいTIPS用 Modified Covered stent の開発

研究課題名（英文）Development of a new modified covered stent for TIPS

研究代表者

高橋 元一郎（TAKAHASHI MOTOICHIRO）

日本大学・医学部・教授

研究者番号：20115489

研究成果の概要：

肝硬変が進行すると、腸からの門脈血が肝臓に流れにくくなり門脈圧が上昇して食道静脈瘤や腹水がみられるようになる。これに対して小さな皮膚切開からカテーテルを静脈に入れ、特殊な医療器材を用いて、肝臓内の門脈と静脈の間に人工的なシャントを作り門脈圧を低下させる方法（TIPS）がある。この方法で重要な点はシャントの適切な血流の確保と維持である。本研究において、膜を貼った金属ステントで血流調節ができるシステムを考案して豚肝で検証した。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2008年度	1,900,000	570,000	2,470,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,000,000	900,000	3,900,000

研究分野：放射線科学、画像診断学、IVR

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：covered stent , TIPS

## 1. 研究開始当初の背景

肝硬変の程度がひどくなると、腸管から集められた門脈血が肝臓に戻りにくくなり（門脈圧亢進状態）食道や胃腸管に静脈瘤が出来たり難治性腹水の貯留をもたらすようになる。門脈圧を低下させることでこれらの病態を治療する経皮的肝内門脈肝静脈吻合術 Transjugular Intrahepatic Portosystemic

Shunt(TIPS)という方法が登場した。TIPSは開腹手術をせずに、経皮的に頸静脈からカテーテルを挿入して肝内に肝静脈・門脈間シャントを形成するものである。この方法の重要なポイントは、留置した金属ステントによる適切なシャント血流の確保と維持である。カバードステントの導入によってシャント路の再狭窄は防止できるよう

になったが、門脈血の大循環過還流、即ち逆にシャントが強過ぎることによってもたらされる肝不全や肝性脳症は重大な合併症としてしばしば問題となる。そこで、安全で適切な TIPS 血流-TIPS 機能を得る目的で、人工的に狭窄を作ったステントの径を段階的に拡張できるようなステントシステムを開発するための基礎実験を、科研費基盤研究 C (課題番号 16591230: Increasing Stent の in vitro での基礎研究と TIPS への応用) で行なった。研究結果を要約すると、自家製 MR 用血管ファントムを用いた実験で、bare stent では狭窄を作成しても血流に変化はなかったが、Niti-S Self-Expandable Stent(Taewoong Medical Co., Ltd.)に狭窄を作成したところ、血流の変化(流速と流量の低下)が生じることが確認された。狭窄部の解除も in vitro では peripheral cutting balloon (Barath Surgical Dilatation Balloon Catheter; Boston Scientific vascular) で可能であることも確認された。

これらの基礎実験結果が得られたことを背景にして、次に、門脈大循環吻合の段階的な血流上昇の変化が得られる modified covered stent system を考案するとともに、成犬または豚に対する TIPS 路に応用する in vivo における可能性を検証することにした。

## 2. 研究の目的

MR 血管ファントムによる in vitro の実験結果(科研費 基盤研究 C: 課題番号: 16591230)を in vivo の実験で実証することを目的とした。

(1) covered metallic stent に狭窄部を作成して(modified narrowed covered stent)、確実に経カテーテル的に狭窄を解除することができる方法を確立する。

(2)成犬または豚などの動物の肝内に経皮的に TIPS を形成して人工的に狭窄を作成した modified narrowed covered stent を留置した後、経カテーテル的にステントの狭窄を解除する、即ち TIPS 内血流を段階的に上昇させることを実証する。

## 3. 研究の方法

豚を対象にして、上腸間膜動脈経由門脈造影と逆行性肝静脈造影を行ない、肝静脈と門脈の血管解剖を観察した上で、透視下で肝内に TIPS 路を形成する。予め絹糸で作った狭窄部付きの modified covered Wallstent (WALLSTENT™ Biliary Endoprosthesis with PERMALUME™ Covering ; 10mm × 60mm : Boston Scientific Microvasive) を

TIPS 路に留置した後に、peripheral cutting balloon PTA カテーテルで狭窄部の解除を図ることを当初計画した。

しかしながら、研究期間中、以下に述べる問題が発生したので、実験方法の変更を余儀なくされた。

(1) peripheral cutting balloon catheter は、日本国内で発生したカテーテルのトラブルのために、メーカーによって自主回収となり生産は中止となり新製品の購入は全く不可能な事態になった。幸い入手できた中古の peripheral cutting balloon も使用によりカットする刃が劣化しており、実験に用いるには不適切であると考えた。

その解決策として、現存する PTA 用 balloon カテーテルのなかでは最大の拡張力を持つ Conquest PTA balloon catheter を使用することにした。

(2) 次の問題は血管造影装置である。TIPS 形成は透視下で行なう必要がある。某国内メーカー所有の大型動物実験施設での実施を計画したが、使用コストが極めて高価であった。血管造影撮影室利用料金と麻酔維持管理、実験動物取り扱い料、薬剤等の実費を合算すると一日 70 万円を超えるというものであった。

結局、日本大学医学部内設置の動物実験用血管造影装置(Toshiba CAS-10A ; 1996.12 設置)を使用することにした。本装置の機能であるが、透視は 4mA 連続で、発生装置は血管撮影用の 80kW インバータ方式である。シネカメラ自体は稼働させることが可能で、シネフィルムを詰めずに空打ちする形で、撮影モードで連続曝射し、民生用 VTR に画像を記録する運用となっている。

digital subtraction angiography 機構が具備されていないこと、画像データの保存と収集が不安定不確実であること、更に、実験用豚の購入費と飼育費に本研究費は適用することができないことなどいくつかの問題もあった。

研究方法を要約すると次のごとくであった。

① covered Wallstent に狭部窄を作成すること。

▪ 狭窄させた modified narrowed covered Wallstent を再収納すること。

∴ 狭窄させた modified narrowed covered Wallstent の狭窄部を経カテーテル的に解除すること。

④ 豚の肝内に TIPS を形成すること。

⑤ TIPS 路に狭窄させた modified narrowed covered Wallstent を留置して狭窄部を解除

すること。

#### 4. 研究成果

(1) covered Wallstentにモノフィラメントポリプロピレン縫合糸 6-0<sup>VP-718-X</sup> 0,7 Metr/Dec SURG/PRO II 18" 45cm Blue (Surgipro<sup>TM</sup> II, Syneture)を縫い合わせることで、狭窄部を作成 (modified narrowed covered Wallstent) することができた。

(2) 狭窄部を作成した modified covered Wallstent をカテーテルにある鞘に再収納することができた。

(3) 狭窄部の解除であるが、拡張力が最強とされている Conquest PTA balloon catheter (CQ-75102; RBP24atm, OP 8atm; Bard社)を用いた PTA を行なうことにより狭窄部を解除することが出来た。Conquest PTA balloon catheter は、円周方向と長軸方向に配置した繊維補強素材を採用しているために、超高压下においてもコンプライアンス値を小さくすることができたとされている (ノンコンプライアント)。

(4) 全麻下の豚 (約 25kg) を対象にして、左外頸静脈経由カテーテル法で、上腸間膜動脈経由門脈造影と肝静脈造影を施行した。

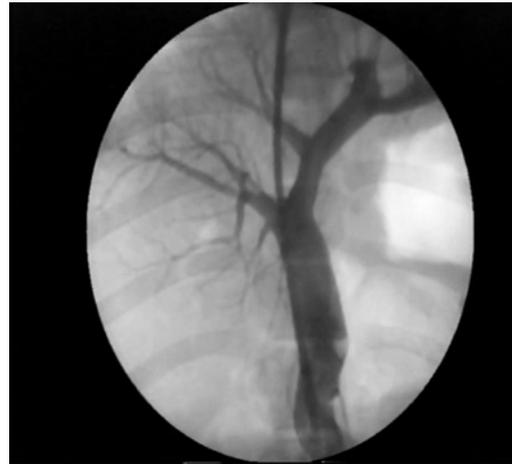
(5) Roesch-Uchida 経頸静脈門脈アクセスセット RUPS-100 を用いて右肝静脈-門脈間に TIPS を形成することができた。

(6) modified covered stent を留置して狭窄解除を試みた。

(7) 民生用 VTR で画像の収集と記録を行なったが、画像データの保存が不確実であった。

辛うじて得られた 2 種類の画像データを呈示する。TIPS 後の門脈造影 (図 1) と TIPS 路に modified narrowed covered Wallstent 留置の画像 (図 2) である。

図 1 TIPS 作成後の豚肝門脈造影



全麻下で左外頸静脈を露出して臨床に用いている Roesch-Uchida 経頸静脈門脈アクセスセット RUPS-100 を用いて、右肝静脈と門脈の間に TIPS を形成した。カテーテル先端は上腸間膜静脈に留置されている。

図 2 留置した narrowed covered Wallstent



ポリプロピレン縫合糸で covered Wallstent に狭窄部が作られている。

以上の実験結果を踏まえて、今後、血管造影装置の画像の収集保管機構を整備して実験を重ねるとともに、ステント留置後肝の病理組織学的検討を行ない、本法の臨床応用が可能になるように研究を進展させていきたい。

#### 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1件)

(1)田中 宏、高橋元一郎：経皮的肝内門脈肝静脈短絡術(TIPS)用 Increasing modified covered-stent system に関する in vitro と in vivo 実験. 第29回日本静脈学会総会(平成21年7月2-3日)演題登録(平成21年2月26日)が採択されている。

〔その他〕

<本研究に関連する過去の報告>

(1)高橋元一郎、古橋哲、吉信尚、氷見和久、磯田治夫、稲川正一：Increasing stent の in vitro での基礎的研究 第1報 modified bare stent の実験. 第11回日本血管内治療学会総会(抄録集70頁)2005.7 東京.

(2)古橋哲、高橋元一郎、吉信尚、石橋直也、福島祥子、磯田治夫、稲川正一：Increasing stent の in vitro での基礎的研究 第2報 modified covered stent の血流変化に関するMR 血管ファントム実験(日本画像医学誌24(2):104,2005). 第25回日本画像医学会2006.2 東京.

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

高橋 元一郎 (TAKAHASHI MOTOICHIRO)

日本大学・医学部・教授

研究者番号：20115489

### (2)研究分担者

古橋 哲 (FURUHASHI SATORU)

日本大学・医学部・助手

研究者番号：70318434

吉信 尚 (YOSHINOBU TAKASHI)

日本大学・医学部・助手

研究者番号：00191635

阿部 克己 (ABE KATSUMI)

日本大学・医学部・准教授

研究者番号：90451319

### (3) 連携研究者 なし