

令和 4 年 6 月 24 日現在

機関番号：32689

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19K12871

研究課題名（和文）冠動脈分岐部病変におけるステント血栓症発生機序解明のための血栓可視化手法の開発

研究課題名（英文）Development of visualization method of stent thrombosis in bifurcated coronary artery

研究代表者

松橋 祐輝（Matsubishi, Yuki）

早稲田大学・理工学術院・その他（招聘研究員）

研究者番号：50754777

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、左主幹部分岐部の径と角度を模した弾性血管モデルを組み込んだ血液循環システムを用い、左前下行枝と回旋枝両側の狭窄病変を拡張するために行われる2-stent法について、血栓形成への影響を評価した。その結果、分岐点近傍で血管壁に圧着せず血流側に突出したステント部で血栓が形成されることがわかり、DK-crush法はCulottes法と比較して多い傾向にあった。DK-crush法では主幹部血管壁でステントが3層重なる部分、Culottes法では主幹部血管壁全周でステントが2層重なるが、部分的であっても3層ステントが重なるDK-crush法の方がステントへの血栓形成量が多いことがわかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

左冠動脈主幹部分岐部は前下行枝と回旋枝に血液を送る根元の血管であり、この血管の閉塞は死に直結する恐れがある。冠動脈の中でも開存が最も重要な血管であり、治療成績の向上を目指して臨床で工夫がなされているが、明確なことはわかっておらず、ヒトを模した実験モデルによる検証への期待は大きい。本研究では、左主幹部での血栓症の課題を解決するステント設計の研究開発に活用できる実験系を開発できた。また、本研究で得られた成果は、実臨床での治療に活用され始めている。

研究成果の概要（英文）：In this study, we developed a blood circulation system incorporating an elastic left main bifurcated coronary artery model which diameters and angles matched clinical data.

We performed a two-stent technique to dilate stenotic lesions on both sides of the left anterior descending and circumflex arteries and evaluated the relationship between the stent apposition and thrombus formation. The thrombogenicity tests were conducted using a fresh heparinized blood from health volunteers with activated clotting time of approximately 160 sec under a physiological left main trunk flow and aortic pressure. The evaluation using an optical coherence tomography revealed that larger amount of thrombus was observed in the DK-crush technique than in the Culottes technique. The blood circulation system simulating morphologies and circulation the left main bifurcated coronaries may become a useful platform for research and development of stent design to solve the problem of stent thrombosis.

研究分野：医療技術評価学

キーワード：血栓性試験 冠動脈左主幹部分岐部病変 ステント 血栓 非臨床試験 光干渉断層計測

1. 研究開始当初の背景

血管内治療機器である冠動脈ステントは年間 30 万本以上も使用されている。しかし、ステント留置部における血栓症は抗凝固剤、薬剤溶出ステントや吸収性ステントといった革新的デバイスが開発されてきた現在においても残された課題である。特に、冠動脈分岐部へのステントの適用では血管内腔にステントの一部が突き出すことにより血栓症リスクが増加する可能性が指摘されているが、連続的観察が困難な臨床ではステント血栓症の発生機序の解明と適切な留置形態の確立には至っていない。ステントでの血栓形成メカニズムを解明できれば、より安全で効果的な治療法の提案に貢献できると考える。

2. 研究の目的

臨床の病変および循環環境を再現した血液循環シミュレータの開発と冠動脈ステント周辺血栓症の発生機序の分析を実現する手法を確立し、血栓形成リスクを低減するより安全な手技やステント留置形態の指標の提案を行う。

3. 研究の方法

冠動脈の血流・血圧環境を創出できる血液循環回路の開発：ローラポンプのヘッド部を設計・開発し、冠動脈の血流・血圧環境を創出できる回路を開発し、病変部に留置したステントの血栓性の評価に向けて、事前に回路単体の溶血特性、抗血栓性をブタ鮮血を用いて評価した。

血液循環回路を用いた冠動脈ステント留置後の血栓性評価の実現可能性の検証：ステント留置後の左回旋枝入口部で浮いたステントストラットに血栓ができるかを検証した。具体的には、光干渉断層装置によって内腔を計測できる左主幹部分岐部血管モデルを作製し、冠動脈ステントを左主幹部から前下行枝にかけて拡張・留置した分岐部血管モデルを滅菌済の拍動循環回路に組み込んだ。健常ボランティアから採取した新鮮ヒト血液にヘパリンを加えて活性化凝固時間を 150 秒程度に調整し 10 分循環させた。試験終了後に、ステント留置部を光干渉断層装置を用いて観察し、0.5mm 間隔でステントに形成された血栓量を定量化した。左回旋枝入口部を跨ぐように留置されて血流路に浮いた状態のステントストラット全体と、連続するステントストラットで下流側直後にあたる左前下行枝血管モデルに沿った同一ステント長において形成された血栓量を比較した。

冠動脈ステント周辺血栓症の発生機序の分析を実現する手法の確立：左主幹部分岐部の径と角度を模した弾性血管モデルを組み込んだ血液循環システムを用い、左前下行枝と回旋枝両側の狭窄病変を拡張するために行われる 2-stent 法について、血栓形成への影響を評価した。

4. 研究成果

冠動脈の血流・血圧環境を創出できる血液循環回路の開発：ローラポンプのヘッド部を設計・開発し、冠動脈の血流・血圧環境を創出できる回路を開発し、病変部に留置したステントの血栓性の評価に向けて、事前に回路単体の溶血特性、抗血栓性をブタ鮮血を用いて評価した。その結果、収縮期に小さいピーク、拡張期に大きいピークを持つ平均流量 130 mL/min、および圧力 120/80 (100) mmHg の冠動脈を想定した流量・圧力環境を創出するローラポンプヘッドを開発できた。さらに、循環 1 時間後における血漿遊離ヘモグロビン量の変化量は、本研究室において試験実績のある人工肺の溶血試験時の血漿遊離ヘモグロビン量と同程度になることがわかり、ステントの血栓性の評価に向けた回路の開発ができた。

血液循環回路を用いた冠動脈ステント留置後の血栓性評価の実現可能性の検証：開発した完全大気非接触型で冠動脈左主幹部の血流・血圧を創出する拍動循環回路を用い、ステント留置後の左回旋枝入口部で浮いたステントストラットに血栓ができるかを検証することを目的とした。その結果、左回旋枝入口部流路で浮いたステントストラットで顕著に多くの血栓が形成されることが明らかとなった ($p > 0.05$, $n=6$)。本研究から、ステントを分岐部血管を跨いで留置した状態にしておくことは、ステント血栓症のリスクの点から避けた方が良いことが明らかとなり、左回旋枝入口部を跨ぐステントストラットを排除するステント拡張手技を行うことが重要であると考えられた。

冠動脈ステント周辺血栓症の発生機序の分析を実現する手法の確立：カテーテル治療室で左冠動脈分岐部血管モデルに対してインターベンション指導医が Culottes 法と DK-Crush 法でステントを留置し、モデルを洗浄して滅菌後に、血栓性評価を行った (倫理委員会の承認を得て実施)。完全大気非接触で左主幹部の血流・血圧を模した内部容量約 80ml の小型拍動循環シミュレータを用い、血液の活性化凝固時間を 160 秒程度にヘパリンで調整した血液を 15 分間循環させた。生理食塩水で洗浄後にグルタルアルデヒドで血栓を固定処理し、光干渉断層装置を用

いてステントに形成された血栓量を血管の長手方向に 0.5mm 間隔で計測して評価した。その結果、分岐点近傍で血管壁に圧着せず血流側に突出したステント部で血栓が形成されることがわかり、DK-crush 法は Culottes 法と比較して多い傾向にあった。DK-crush 法では主幹部血管壁でステントが 3 層重なる部分、Culottes 法では主幹部血管壁全周でステントが 2 層重なるが、部分的であっても 3 層ステントが重なる DK-crush 法の方がステントへの血栓形成量が多いことがわかった。本研究で、左主幹部での血栓症の課題を解決するステント設計の研究開発に活用できる実験系を開発できた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 0件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 岩崎清隆	4. 巻 第17巻第2号
2. 論文標題 基礎工学から、流体解析から得られる理想的分岐部ステント治療とは	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Coronary Intervention	6. 最初と最後の頁 10-14
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 清水美羽、岩崎清隆
2. 発表標題 LMT Bifurcation stentingにおけるTwo stentsの血栓性：Culotte vs DK
3. 学会等名 ARIA2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 陸洪澤、岩崎清隆
2. 発表標題 LMT Bifurcationの動き
3. 学会等名 ARIA2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 北場紀香、岩崎清隆
2. 発表標題 LMT Bifurcationの血管径
3. 学会等名 ARIA2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岩崎清隆
2. 発表標題 LMT Bifurcationモデルを用いた新たな血栓性試験法の開発, そのMT/Bifurcation, 本当に「正」しいの? ~基礎からの提言~
3. 学会等名 ARIA2021
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 岩崎清隆	4. 発行年 2022年
2. 出版社 エヌ・ティー・エス	5. 総ページ数 544 (担当範囲: pp.368-378)
3. 書名 医用工学ハンドブック (担当: 冠動脈ステントの効果的治療法と研究開発を促進する新規評価法)	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	岩崎 清隆 (Iwasaki Kiyotaka) (20339691)	早稲田大学・理工学術院・教授 (32689)	
研究分担者	坪子 侑佑 (Tsuboko Yusuke) (40809399)	早稲田大学・理工学術院・次席研究員 (研究院講師) (32689)	
研究分担者	挽地 裕 (Hikichi Yutaka) (90380774)	佐賀大学・医学部・准教授 (17201)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------