

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 21 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21591631

研究課題名（和文）ステントグラフト内挿術後のエンドリークに対する脈派解析による無侵襲診断法の確立

研究課題名（英文） Basic study of non-invasive examination for postoperative endoleak

研究代表者

大竹 裕志 (Ohtake Hiroshi)

金沢大学・医学系研究科・特任教授

研究者番号：60283131

研究成果の概要（和文）：圧一流速曲線から求められる wave intensity は血管の性状だけではなく、壁面にかかる圧によっても変化することが報告されている。この脈波解析により、ステントグラフト内挿術後の瘤内圧変化が実証できる可能性はきわめて高い。本研究では、endoleak を wave intensity により診断可能であることを用いて明らかにする。モックでの瘤、ブタの大動脈に瘤を作成、臨床例での wave intensity を計測した。超音波による wave intensity 測定装置（prosound α 7, ALOKA, Tokyo）を使用した。モック、ブタではステントグラフト内挿前後、endoleak 作成時について、臨床例ではステントグラフト内挿前後のみを測定した。すべての実験群で、I 波、II 波は有意な変化は認められなかった。モックでは、ステントグラフト内挿術を施行することにより、反射波は正常に復した。Endoleak 別では、Type 1 が反射波に大きく変化が認められた。しかし、変化のばらつきが大きく、明らかな傾向を見出すことはできなかった。ブタでは、3 群間に有意な差はなかった。反射波は瘤作成後に極性が 5 例で変化したが、3 例では変化しなかった。臨床例では、反射波はステントグラフトによる治療後に極性が 3 例で変化したが、2 例では変化しなかった。今回の研究では、血管径の拡張により反射波の極性が変化する現象が、実証系モデルでも明らかとなった。動脈瘤の診断のみならず endoleak も早期診断しうる可能性が示唆された。臨床例でも同様の傾向がみられた。また、問題点としてデータ採取の困難さがあげられた。測定装置の改良により正確なデータ採取が可能になることが期待される。

研究成果の概要（英文）：Wave intensity change not arterial wall character, but the pressure of the arterial wall. The purpose of this present study is to clarify the change of the wave intensity between pre-, post- stentgraft deployments. The wave intensity of the circulation mock, pig, and clinical cases was measured by an ultrasound device (prosound α 7, ALOKA, Tokyo). In every three group, wave I and II did not change significantly. At pre- and post stentgraft deployment, the pole of refractory wave change in many cases of all groups. The refractory wave change by endoleak was found at the circulation mock. In this present study, the possibility of wave intensity was clarified for the aneurysm diagnosis, including the post-repair endoleak. More suitable device will be expected to measure the wave intensity.

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2010 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2011 年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野： 心臓血管外科学

科研費の分科・細目： 外科系臨床医学・外科学一般

キーワード： 脈波、動脈瘤、エンドリーク

1. 研究開始当初の背景

企業製造性デバイスの認可に伴い、SG 内挿術は胸部大動脈瘤・腹部大動脈瘤に対する標準術式として急速に普及してきた。また、本邦からも術後 10 年を超える遠隔成績が報告されるようになってきた。本術式は、人工血管置換術に比し低侵襲である。しかし、瘤が切除されていないこと、デバイスの構造などから、人工血管置換術より術後 follow up は慎重に行う必要がある。

今日、術後評価は画像所見のみでなされている。画像所見では endoleak の存在と瘤径の変化がきわめて重要な因子となる。Endoleak を認めない多くの症例で瘤径の縮小が認められる。しかし、画像上 endoleak が同定できないにもかかわらず、瘤径が縮小しない症例も少なくない。このような症例は経過観察されることが多い。しかし、近年、このような症例の中には、瘤内圧が減じておらず、潜在的に破裂の危険性が高い症例があることが明らかになってきた 1. 申請者も、瘤内圧が減じていない症例では、血栓化が得られていても遠隔期に瘤径が増大することを明らかにした (基盤研究 C 平成 17-18 年度 研究代表者：大竹裕志)。すなわち、SG 内挿術において遠隔期の瘤破裂を予防するためには、画像診断に加え、exclusion された瘤内圧の follow up が重要と考えられる。

瘤内圧を測定するために、欧米では体内植込み型マイクロ圧センサーの開発も進められている 2. しかし、瘤全体の内圧を反映しているか否か、耐久性の問題など解決すべき問題も残されており、普及してない。現存する診断法・機器では測定は不可能である。さらに、瘤内圧の測定は長期間かつ繰り返し行う必要があり、非侵襲的な方法が必須となる。

本研究では、瘤内圧を脈波(wave intensity)解析により測定可能か検討する。申請者は、脈波解析により非侵襲的に動脈瘤を診断する手法の基礎的研究をおこなっている (基盤研究 C 平成 19-20 年度 研究代表者：大竹裕志)。すでに、動脈瘤に特有な反射波の同定に成功している。

圧－流速曲線から求められる wave intensity は血管の性状だけではなく、壁面にかかる圧によっても変化することが報告されている。この脈波解析により、ステントグラフト内挿術後の瘤内圧変化が実証できる可能性はきわめて高い。さらに、wave intensity を非侵襲的に測定可能な超音波診断装置も開発されており、本研究の成果を臨

床応用へと展開してゆきたい。

2. 研究の目的

ステントグラフト (SG) 内挿術後の瘤内圧変化が、体表面から測定できる脈波 (wave intensity) の解析により計測可能か否か、実験的・臨床的検討を行う。

3. 研究の方法

実験 1 【平成 21 年度】

《目的》

模擬循環回路で、ステントグラフトが留置された動脈瘤モデルの瘤内圧が wave intensity に及ぼす変化を実証する。

《方法》

(1) ポンプは 1 回拍 60-80ml/40-60bpm のものを使用する。

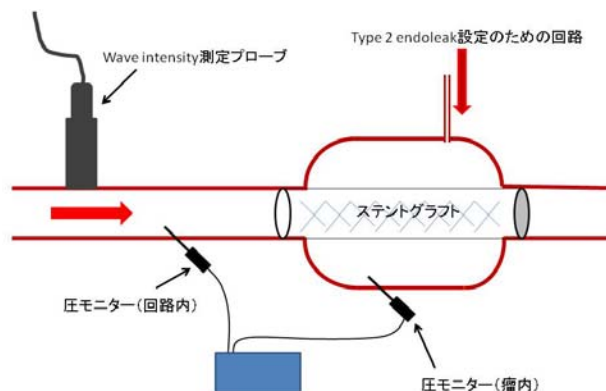
(2) 直径 20mm の部分的に拡張を有するラテックスチューブを作製する。拡張部の径は 30, 40, 50, 60mm のサイズを設定する。また瘤の長軸方向は 40, 50, 60mm を各拡張径に対し作製する。拡張部に type2 endoleak 用の回路を設置する。

(3) ステントグラフトはグラフト厚 0.1, 0.2, 0.3mm のポリエステル及び M-K ステントで直径 24mm のものを作製する。

(4) チューブにステントグラフトを内挿する。

(5) ポンプとチューブを接続し、チューブ中枢側と exclusion された瘤内に圧センサーを設置する。超音波 wave intensity 測定プローブ (prosound α 7, ALOKA, Tokyo) を設置する (下図)。

(6) ステントグラフトの位置、グラフト厚を変化させることにより生じさせた endoleak における wave intensity を測定する。



《検討項目》

- (1) Endoleak の type ごとの瘤内圧を測定する。
- (2) 瘤内圧と wave intensity の波形変化とを検討する。

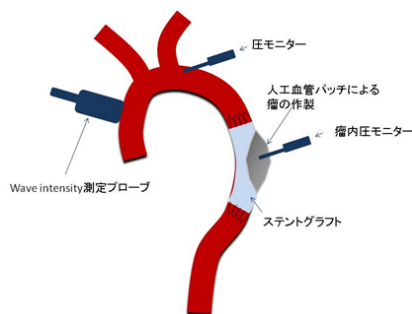
実験2 【平成21年度】【平成22年度】

《目的》

動物実験にて、ステントグラフトが留置された動脈瘤モデルの瘤内圧が wave intensity に及ぼす変化を実証する。模擬血管回路からのデータと整合性を検討する。

《方法》

- (1) 動物実験として食用ブタを使用する。
- (2) 全身麻酔下に開胸し、胸部下行大動脈に瘤化病変（パッチにより作成）を作成する（下図）。



- (3) 腹部大動脈より、あらかじめ作製した M-K ステントグラフトを内挿する。

- (4) 弓部大動脈と exclusion された瘤内に圧センサーを設置する。

- (5) 上行大動脈に超音波 wave intensity 測定プローブ (prosound α 7, ALOKA, Tokyo) を設置する。

- (6) 血管造影により、ステントグラフトの位置、グラフト厚を変化させることにより生じさせた endoleak を確認したのち、wave intensity を測定する。

《検討項目》

- (1) 求められた wave intensity が実験1の結果と合致するか検討する。

- (2) 画像所見と wave intensity の関係について検討する。

実験3 【平成22年度】【平成23年度】

《目的》

臨床症例で、wave intensity の変化がステントグラフト内挿術後の瘤内圧の指標になることを実証する。

《方法》

- (1) 同意の得られた患者様に対して施行する（人権の保護及び法令等の遵守への対応については後述）。

- (2) ステントグラフト内挿術施行後の患者様に対し、術前・術後の CT 施行と同日に超音波診断装置（医療機器認証番号：

219AABZX00237000 ; Prosound α 7 , ALOKA , TOKYO) を用いて wave intensity を測定する。

《検討項目》

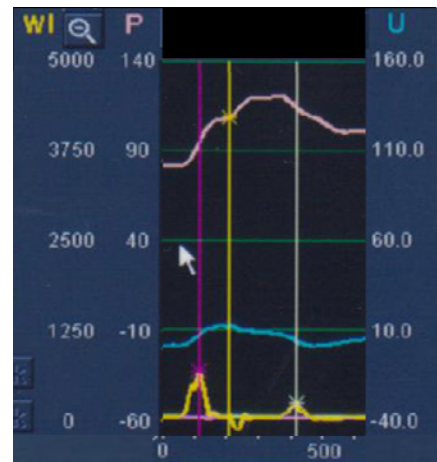
臨床情報と画像所見さらに wave intensity との整合性について検討する。

4. 研究成果

実験1

一回拍出量 60ml, 毎分 50 回にポンプは設定した。最高血圧 130mmHg になるように末梢側を部分遮断した。

30, 40mm 径の瘤では wave intensity の波形（下図）、すなわち First peak（平均 2.31×10^3 mm Hg m/S³）と Second peak（ 0.45×10^3 mm Hg m/S³）、反射波に差はなかった。50, 60mm の瘤では、反射波の位相に変化が認められた。瘤径の差（50mm、60mm）による明らかな差はなかった。First peak（平均 2.20×10^3 mm Hg m/S³）と Second peak（ 0.38×10^3 mm Hg m/S³）にも差はなかった。ステントグラフト内挿術を施行することにより、反射波は正常に復した。Endoleak 別では、Type 1 が反射波に大きく変化が認められた。しかし、変化のばらつきが大きく、明らかな傾向を見出すことはできなかった。



実験2

ブタ8頭を使用した。左の総頸・鎖骨下動脈に末梢側にプローブを設置した。下行大動脈にはダクロンを用いてパッチを形成した。ステントグラフトによる瘤の exclusion は圧測定で確認した。瘤作成前の First peak は平均 2.70×10^3 mm Hg m/S³, Second peak は平均 0.38×10^3 mm Hg m/S³ であった。瘤作成後の First peak は平均 2.43×10^3 mm Hg m/S³, Second peak は平均 0.50×10^3 mm Hg m/S³ であった。ステントグラフト留置後の First peak は平均 2.52×10^3 mm Hg m/S³, Second peak は平均 0.40×10^3 mm Hg m/S³ であった。3群間に有意な差はなかった。反射波は瘤作成

後に極性が5例で変化したが、3例では変化しなかった。

実験3

同意が得られた5例に対し、超音波検査を施行した。前胸部（経胸壁）からは再現性のある波形を得ることができなかった。左頸動脈からデータを収集した。治療前の First peak は平均 2.97×10^3 mm Hg m/S³, Second peak は平均 0.62×10^3 mm Hg m/S³ であった。ステントグラフト留置後の First peak は平均 2.72×10^3 mm Hg m/S³, Second peak は平均 0.51×10^3 mm Hg m/S³ であった。両群間に有意な差はなかった。反射波はステントグラフトによる治療後に極性が3例で変化したが、2例では変化しなかった。

総括

今回の研究では、血管径の拡張により反射波の極性が変化する現象が、実証系モデルでも明らかとなった。動脈瘤の診断のみならず endoleak も早期診断しうる可能性が示唆された。臨床例でも同様の傾向がみられた。また、問題点としてデータ採取の困難さがあげられた。測定装置の改良によりより正確なデータ採取が可能になることが期待される。

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3件)

- ① Ohtake H et al. Risk factor analysis of thoracic endovascular repair using the Matsui-Kitamura stent graft for acute aortic emergencies in the descending thoracic aorta. J Vasc Surg 52: 1464-1470, 2010.(査読有)
- ② Ohtake H et al. An experimental study of type I endoleak repair with a suturing device. Ann Thorac Surg 88: 258-261, 2009.(査読有)
- ③ Ohtake H et al. Effectiveness of a temporary bypass in high-risk abdominal aortic aneurysm surgery. J cardiovasc surg 50: 819-820, 2009.(査読有)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大竹 裕志 (Ohtake Hiroshi)
金沢大学・医学系研究科・特任教授
研究者番号：60283131

(2) 研究分担者

渡邊 剛 (Watanabe Go)
金沢大学・医学系・教授
研究者番号：60242492

木村 圭一 (Kimura Keiichi)
金沢大学・附属病院・助教
研究者番号：50372488
(H21)