

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11日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21591786

研究課題名（和文）生体吸収性ステントラッピング法による冠動脈バイパスグラフトの遠隔予後改善の研究

研究課題名（英文）Biodegradable stent of external wrapping with autologous vein grafts prevents graft stenosis at long term in a canine model

研究代表者

井口 篤志（IGUCHI ATSUSHI）

東北大学・大学院医学系研究科・非常勤講師

研究者番号：90222851

研究成果の概要（和文）：冠動脈バイパス術では長期的な静脈グラフトの狭窄、閉塞が問題となる。これに対しグラフト内での血管壁への圧負荷の軽減が重要と考えられている。そこで、静脈グラフトの外側をラッピングするステントを作成しグラフト狭窄の原因を軽減することを目的とした。ビーグル犬を用いた冠動脈バイパスモデルの実験を行い、静脈グラフトを外ステントでラッピングした。外ステントは、生体吸収性素材（P(LA/CL)）、非吸収性素材（ポリプロピレン）で作成した。結果はP(LA/CL)群で静脈グラフト径は均一であり、グラフトの開存率は他群と比較し有意に高かった。このことより生体吸収性素材による外ステントで静脈グラフトをラッピングすることは、グラフトの遠隔期開存率改善に対して有用であると考えられた。

研究成果の概要（英文）：In the CABG surgery, autologous vein graft stenosis and occlusion at long term has been a significant clinical issue. It was said that reduction of the wall stress was very important in order to prevent graft stenosis. So, we tested the hypothesis that biodegradable stent wrapped externally can prevent graft stenosis at long term in a canine vein graft model. Femoral artery graft interposition was performed in beagles. They were divided into 3 groups: graft interposition without external stent (control); with biodegradable stent (poly L-lactic acid and epsilon-caprolactone copolymer (P(LA/CL))); with non - biodegradable stent (polypropylene). At P(LA/CL) group, diameters of vein graft was the similar value at any point, patency was significantly improved compared with the other groups. Therefore biodegradable stent of external wrapping with autologous vein grafts can prevent graft stenosis at long term in a canine model.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	2,100,000	630,000	2,730,000
2010年度	800,000	240,000	1,040,000
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：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・胸部外科学

キーワード：冠動脈バイパス、ステント、生体吸収性素材、再生医学

1. 研究開始当初の背景

冠動脈狭窄症に対する治療法の一つである冠動脈バイパス術 (CABG) においてバイパスに使用するグラフトの長期開存性の問題から、グラフト選択に関して様々な研究が行われている。グラフトとして内胸動脈 (ITA)、大伏在静脈 (SVG) が使用されることが多い。ITA は長期開存性が良好であるという報告を多数認める一方、SVG では動脈とのコンプライアンスミスマッチなどの原因により硬化性病変が発生し、移植後 10 年で約 50% が閉塞すると報告されている。このように SVG は長期開存性が不良にも関わらず、実際臨床の現場では、必要なバイパス本数が多い場合にグラフトとして SVG が選択されることがある。そこで、静脈グラフトの長期開存性を改善させるために様々な研究が行われている。薬物療法としてスタチン製剤、抗血小板剤に関する研究が行われているが、有用性に関しては未だ明確ではなく、有用な予防法は確立していない。

2. 研究の目的

静脈グラフトの閉塞は新生内膜肥厚が原因と考えられている。従ってグラフトの遠隔期開存率の改善のためには、この新生内膜肥厚を抑制することが重要であると言える。新生内膜肥厚は主として血管中膜の平滑筋細胞が内膜側へ遊走することにより引き起こされると考えられている。そして、この血管平滑筋細胞の遊走は様々な要因により惹起されることが解明されている。その一つとして、血行力学的ストレスの上昇が挙げられる。通常の静脈内圧は約 10mmHg 程度であるのに対

し、動脈内圧は 100mmHg 以上である。このため静脈グラフトを動脈に吻合するバイパス術では、吻合後静脈グラフトの血管内圧は急激に上昇する。これに伴うグラフト内での血管壁に対する血行力学的ストレスの上昇は、血管平滑筋細胞の増殖に作用し、新生内膜肥厚に関与すると考えられる。そこで今回生体吸収性素材であるポリ L 乳酸・カプロラクトン共重合体 (P(LA/CL)) を用いて作成したステントにより静脈グラフトをラッピングすることで、静脈グラフトの血管壁への血行力学的ストレスを軽減し、新生内膜肥厚を抑制することで、静脈グラフトの長期開存に有用であると考えられ、このことを動物実験により検討した。

3. 研究の方法

ビーグル犬の大腿動静脈を用いて冠動脈バイパスモデルを作成した。大腿静脈を使用し大腿動脈に間置するように端々吻合を行った。実験群は使用するステントによって、①コントロール群 (血管吻合のみを行う)、② P(LA/CL) 群 (生体吸収性素材を使用)、③ ポリプロピレン群 (non-Ab: 非吸収性素材を使用) の 3 群とした。術後 6 ヶ月、12 ヶ月に犠牲死させ、静脈グラフトを摘出し、開存率や静脈グラフトの新生内膜肥厚の程度や狭窄予防の効果を検討した。

4. 研究成果

グラフトの開存率は、術後 6 ヶ月、12 ヶ月ともに P(LA/CL) 群で 100% であり、これらを合計したものは他の 2 群 (コントロール群 72.2%、non-Ab 群 64.6%) に比して有意に高値であった。(図 1)

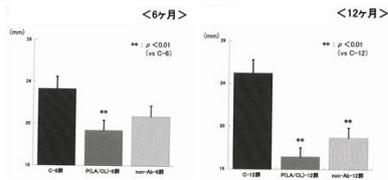
図 1

開存率			
群	開存	閉塞	開存率(%)
コントロール	13	5	72.2
P(LA/CL)外ステント	18	0	100.0*†
非吸収性外ステント	7	4	64.6

* : P(LA/CL)外ステント vs コントロール ; $p < 0.05$
 † : P(LA/CL)外ステント vs 非吸収性外ステント ; $p < 0.05$
 (Fisher's exact test)

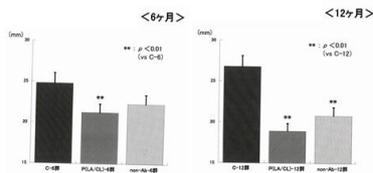
グラフト内での部位別血管周長を測定した。内円周長に関して術後 6 か月の群間比較では、コントロール群 $23.3 \pm 2.4\text{mm}$ 、P(LA/CL)群 $19.4\text{mm} \pm 2.5\text{mm}$ 、non-Ab 群 $20.7 \pm 1.5\text{mm}$ であり、P(LA/CL)群はコントロール群に比して有意に低値であった。術後 12 ヶ月の群間比較では、コントロール群 $25.0 \pm 2.6\text{mm}$ 、P(LA/CL)群 $17.2 \pm 2.9\text{mm}$ 、non-Ab 群 $19.0 \pm 0.3\text{mm}$ で P(LA/CL)群と non-Ab 群はコントロール群に比して有意に低値であった。(図 2) 図 2

静脈グラフトの内円周長



外円周長も同様に測定すると、術後 6 ヶ月の群間比較では、コントロール群 $24.8 \pm 2.8\text{mm}$ 、P(LA/CL)群 $21.2 \pm 2.6\text{mm}$ 、non-Ab 群 $22.4 \pm 1.7\text{mm}$ であり、P(LA/CL)群はコントロール群より有意に低値であった。術後 12 ヶ月の群間比較では、コントロール群 $26.8\text{mm} \pm 2.4\text{mm}$ 、P(LA/CL)群 $18.9 \pm 3.0\text{mm}$ 、non-Ab 群 $20.8 \pm 0.4\text{mm}$ であり、P(LA/CL)群と non-Ab 群はコントロール群に比して有意に低値であった。(図 3) 図 3

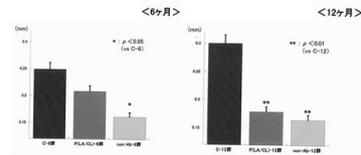
静脈グラフトの外円周長



次にグラフトの平均内膜・中膜厚を測定した。術後 6 ヶ月での群間比較では、コントロール群 $0.25 \pm 0.10\text{mm}$ 、P(LA/CL)群 $0.21 \pm 0.05\text{mm}$ 、non-Ab 群 $0.16 \pm 0.01\text{mm}$ であり、non-Ab 群は

コントロール群に比して有意に低値であった。術後 12 ヶ月の群間比較では、コントロール群 $0.30 \pm 0.08\text{mm}$ 、P(LA/CL)群 $0.18 \pm 0.05\text{mm}$ 、non-Ab 群 $0.16 \pm 0.05\text{mm}$ であり、P(LA/CL)群と non-Ab 群はコントロール群に比して有意に低値であった。(図 4) 図 4

静脈グラフトの平均内膜・中膜厚



さらに各群のグラフトを 1cm 間隔の計 4 点で横断し、同一グラフト内での血管径のばらつきを評価した。各 4 点における内円周長、外円周長、平均内膜・中膜厚を集計した。この結果、P(LA/CL)群が測定値のばらつきが最も小さく、コントロール群が測定値のばらつきが最も大きかった。(図 5~7) 図 5

同一静脈グラフト内での内円周長の分布図

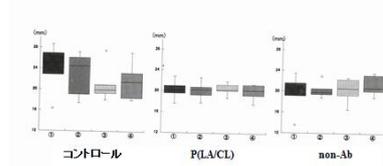


図 6

同一静脈グラフト内での外円周長の分布図

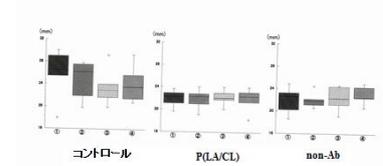
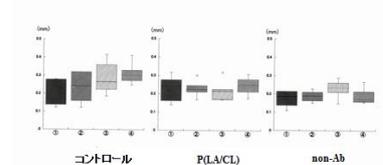


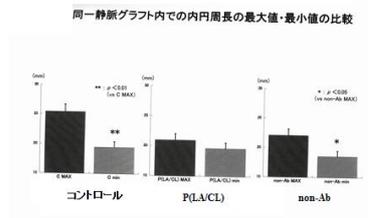
図 7

同一静脈グラフト内での平均内膜・中膜厚の分布図



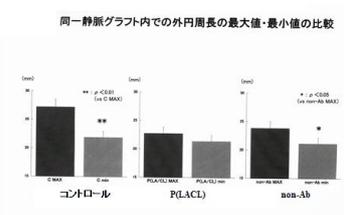
続いて4点における測定値の最大値、最小値を群間比較した。内円周長に関して、コントロール群では最大値 $25.4 \pm 2.5\text{mm}$ 、最小値 $19.5 \pm 3.2\text{mm}$ 、P(LA/CL)群では最大値 $21.0 \pm 1.4\text{mm}$ 、最小値 $19.6 \pm 1.2\text{mm}$ 、non-Ab 群では最大値 22.1 ± 1.3 、最小値 $18.5 \pm 3.1\text{mm}$ であり、コントロール群および non-Ab 群に有意差を認めた。(図8)

図8



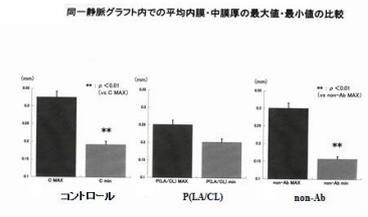
外円周長に関して、コントロール群では最大値 $27.2 \pm 2.3\text{mm}$ 、最小値 $21.9 \pm 3.1\text{mm}$ 、P(LA/CL)群では最大値 $22.7 \pm 1.6\text{mm}$ 、最小値 $21.4 \pm 1.7\text{mm}$ 、non-Ab 群では最大値 $23.8 \pm 1.1\text{mm}$ 、最小値 $21.1 \pm 2.1\text{mm}$ であり、コントロール群および non-Ab 群に有意差を認めた。(図9)

図9



平均内膜・中膜厚に関して、コントロール群では最大値 $0.33 \pm 0.06\text{mm}$ 、最小値 $0.19 \pm 0.07\text{mm}$ 、P(LA/CL)群では最大値 $0.28 \pm 0.04\text{mm}$ 、最小値 $0.19 \pm 0.04\text{mm}$ 、non-Ab 群では最大値 $0.30 \pm 0.17\text{mm}$ 、最小値 $0.16 \pm 0.03\text{mm}$ であり、コントロール群および non-Ab 群に有意差を認めた。(図10)

図10



以上の結果より、P(LA/CL)群は、他の群と比して、静脈グラフトの拡張が小さく、グラフト径はどの場所においても均一であった。ま

た平均内膜・中膜厚で外ステント群ではコントロール群に比して有意に低値であった。このことからP(LA/CL)群では、静脈グラフトの拡張を予防し、内膜・中膜の肥厚抑制の効果が有意に認められた。開存率も含めると、生体吸収性素材による外ステントで静脈グラフトをラッピングすることは、グラフトの遠隔期開存率が高く、臨床現場においても有用であると考えられた。

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 0 件)

[学会発表] (計 0 件)

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

○取得状況 (計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

井口 篤志 (IGUCHI ATSUSHI)

東北大学・大学院医学系研究科・非常勤講師

研究者番号: 90222851

(2) 研究分担者

田林 暁一 (TABAYASHI KOICHI)

東北大学・大学院医学系研究科・名誉教授

研究者番号：90142942

齋木 佳克 (SAIKI YOSHIKATSU)
東北大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号：50372298

小田 克彦 (ODA KATSUHIKO)
東北大学・大学院医学系研究科・非常勤
講師
研究者番号：60323002

川本 俊輔 (KAWAMOTO SHUNSUKE)
東北大学・大学院医学系研究科・准教授
研究者番号：20400244

(3) 連携研究者
()

研究者番号：