

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 10 日現在

機関番号：14501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461879

研究課題名(和文) 解離性大動脈瘤モデル作成とこれを用いた適切な血管内治療法の評価

研究課題名(英文) Creating experimental dissecting aortic aneurysm model and the evaluation for optimal endovascular procedure using this model

研究代表者

杉本 幸司 (SUGIMOTO, KOJI)

神戸大学・医学部附属病院・教授

研究者番号：90314476

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：我々は、以前に血管内治療手技を用いてブタにおける急性B型大動脈解離モデルを作成することに成功し、研究成果を報告している。今回の研究では、より安定した偽腔開存型の急性B型大動脈解離モデルを作成することを検討し、慢性期経過観察も行い、解離性大動脈瘤モデルの作成を検討した。急性期解離においては従来より安定したモデルが作成できた。慢性期では6頭のうち3頭で径の拡大を認め、解離性大動脈瘤モデルとして期待できるものであった。解離性大動脈瘤モデルを低侵襲な手技で作成できたことは、今後の本疾患に対する治療的な研究を遂行していく上で、多大な貢献をすることができると考える。

研究成果の概要(英文)：We previously reported successfully creating an experimental model of acute type B aortic dissection with minimally invasive endovascular procedure in swine. In this study, we further examined creating more stable acute type B aortic dissection model and chronic dissecting aortic aneurysm model. More stable acute type B aortic dissection model was successfully created with modified technique. Of the 6 experimental swine, chronic dissecting aortic aneurysm model was successfully created in 3. This experimental model in swine is promising, and should contribute to the study for future therapeutic development for chronic dissecting aortic aneurysm.

研究分野：医歯薬学

キーワード：解離性大動脈瘤 血管内治療 IVR

1. 研究開始当初の背景

現在わが国の心血管領域における血管内治療手技の発展には目覚ましいものがある。特に大動脈疾患に対する低侵襲治療として登場したステントグラフト(以下 SG)留置術は瞬く間に普及し、現在では標準的術式の一つとなっている。これまでは主に腹部・胸部大動脈瘤が治療対象とされてきたが、大動脈解離に対する有用性も多数報告されている。

SGによる大動脈解離の治療は、大動脈瘤の治療で行われるような瘤全体の exclusion とは異なり、解離の原因となる entry を閉鎖することが目的となる。SGで entry を閉鎖することにより、偽腔にかかる血圧を低下させ、特に急性 B 型大動脈解離で致死的な合併症となる大動脈破裂、真腔圧迫による分枝虚血などを解除することが可能となる。急性期の SG 留置には内膜損傷の危険性も懸念されるが、偽腔を血栓化させ、将来的な瘤化を予防することも期待できる。

一方、保存的な降圧治療を選択した合併症のない急性大動脈解離においても、慢性期に解離部位が瘤化する解離性大動脈瘤は大きな臨床上的問題となっている。さらに解離性大動脈瘤に対する治療は、従来の外科的人工血管置換術でも依然困難を極めており、SGを中心とした血管内治療の応用が期待されている。しかしながら、解離性大動脈瘤に対する SG 治療では、急性期に比べ内膜損傷のリスクは低いとは言え、現時点でも一定の評価を得た標準的治療方法はなく、症例ごとに適応・治療方針を決定しているのが実情である。また、解離性大動脈瘤ではエントリー閉鎖後に急性期症例のような真腔拡大が得られないこと、また偽腔血流が低下することで、臓器虚血・対麻痺などの合併症を誘発する可能性が高いことも大きな問題点となっており、こういった合併症を回避するため治療方法を評価する必要がある。

このような背景の下、申請者らはブタ大動

脈において血管内治療手技のみを用いることによって急性 B 型大動脈解離モデルを作成することに成功した。(Endovascular creation of aortic dissection in a swine model with technical considerations. Okuno T, Sugimoto K. et al J Vasc Surg. 2012 55(5):1410-8.) 当該研究では、従来困難であった偽腔開存型の安定した急性 B 型大動脈解離モデルを作成することに成功しただけでなく、一部の慢性期経過観察を行ったブタにおいても、解離部位に瘤化を認めており、解離性大動脈瘤の疾患モデルとして非常に期待できる成果が得られたことを報告している。これまで安定した解離性大動脈瘤モデルの作成が困難であった背景を考えると、本研究の価値は高く、申請者は解離性大動脈瘤モデルの作成法を確立させることを目的として、今回の研究を考案した。

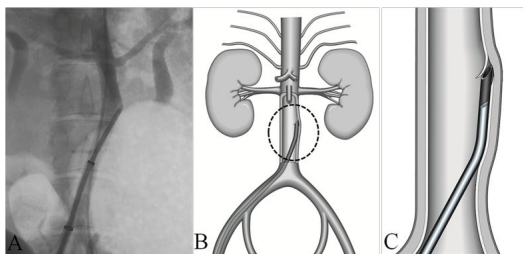
2. 研究の目的

実験動物による解離性大動脈瘤の疾患モデルの作成は、本疾患の研究を進める上でも世界的に重要な要望事項である。本研究はまず、開胸・開腹などの外科的操作を必要としない血管内治療手技を用いて、簡易・安価で、様々な治療方法を評価する上で有用なブタにおける解離性大動脈瘤モデルを作成する標準的手技を確立することを第一の目的とした。そしてこのモデルを用いて、解離性大動脈瘤に対する血管内治療を中心とした新たな治療法の確立や、治療に伴う合併症の回避・予防を評価することを目的とした。

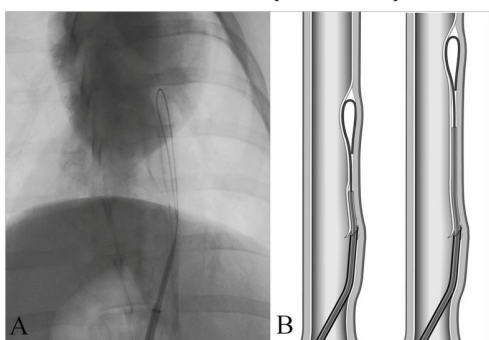
3. 研究の方法

ブタを用いて解離性大動脈瘤モデルの作成を行った。全身麻酔下に右大腿動脈からは経皮的に先端を形状付けした Rösche-Uchida Transjugular Liver Access Set (Cook, Bloomington, USA) の外筒をブタの腎動脈下腹部大動脈壁に押しつけ、血管壁を逆行性に裂き、解離の initial tear を作成した。(以

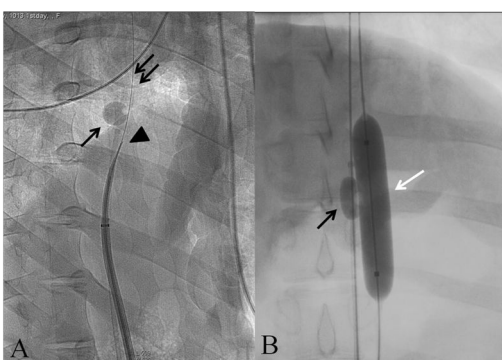
下図 1)



ここから、loop 状にした 0.035 インチのガイドワイヤー (Terumo, Tokyo, Japan) とカテーテルで解離腔を進展させ (以下図 2)



胸部下行大動脈まで適切な解離の距離を確保した後、対側の大動脈から真腔に確保した閉塞バルーンを landmark として、これに向かって Brockenbrough needle (Medtronic Vascular, Santa Rosa, CA, USA) を用いて、偽腔から真腔に reentry を作成した。真腔の穿刺を確認した後、拡張バルーンにて reentry を広げた (以下図 3)。



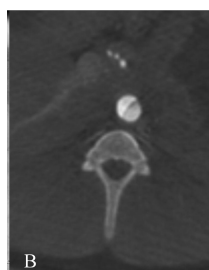
大動脈造影を行い、解離の形成を確認するが、偽腔血流が不十分な場合には、解離腔から initial tear の部分を含めてバルーン拡張を追加する。以上の急性解離の作成方法については、既に "Endovascular Creation of Aortic Dissection in a Swine Model with Technical Considerations" (Okuno T,

Sugimoto K. et al J Vasc Surg. 2012 55(5):1410-8.) として報告しているが、この報告での手技的成功率は 70% 程度で未だ確実ではなく、また解離の進展範囲や深さについてはそのコントロールが安定してはいなかった。よって今回の研究ではこの急性解離の作成課程をより安定して作成する方法を検討した。

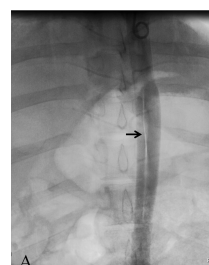
急性解離作成後は常食にて管理し、4 週間後に再度全身麻酔下に血管造影を行って血管形態を確認し、瘤拡大を認めたものを解離性大動脈瘤モデルとする。瘤径や性状の評価は生体で血管造影やコンビーム CT を用いて評価した。

4. 研究成果

前述の方法を基に偽腔開存型解離モデルを作成した。6 頭の豚の胸腹部大動脈で、解離を作成することに成功した。解離腔のバルーンカテーテルの拡張回数を 1 分間×5 回とすることにより、急性大動脈解離の作成がより確実となった。造影 cone beam CT により、理想的な double-barrel の大動脈解離であることが生体で確認できた (以下図 4)。



解離作成後のブタ全てに経過観察を行い、慢性期での解離性動脈瘤形成についての評価を行ったところ、慢性期で 6 頭のうち 3 頭で径の拡大を認め、解離性大動脈瘤モデルとして期待できるものであったが (以下図 5)。



その他は経過観察中におそらくは大動脈瘤破裂により失った。

外科的な手技で開胸・開腹下に大動脈解離モデルを作成した報告は散見されたが、本法のように低侵襲な血管内治療手技を用いて解離性大動脈瘤モデルの作成に成功した例はない。解離性大動脈瘤モデルを低侵襲な手技で作成できたことは、今後の本疾患に対しての治療的な研究を遂行していく上において、多大な貢献をすることができると考える。ただし、現状では、精度の高いモデル作成とは言えず、引き続き、作成精度を高めるための追加実験は必要と考えている。これまでの成果については現在海外雑誌に投稿すべく、英語論文を作成中である。

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6件)

1. Comparison of Volumetric and Diametric Analysis in Endovascular Repair of Descending Thoracic Aortic Aneurysm.

Nomura Y, Sugimoto K, Gotake Y, Yamanaka K, Sakamoto T, Muradi A, Okada T, Yamaguchi M, Okita Y.

Eur J Vasc Endovasc Surg. 2015 Jul;50(1):53-9.

2. Technical and outcome considerations of endovascular treatment for internal iliac artery aneurysms.

Muradi A, Yamaguchi M, Okada T, Nomura Y, Idoguchi K, Ueshima E, Sakamoto N, Kawasaki R, Okita Y, Sugimoto K.

Cardiovasc Intervent Radiol. 2014 Apr;37(2):348-54.

3. Lessons learned from endovascular management of ureteroarterial fistula.

Muradi A, Yamaguchi M, Idoguchi K, Okada T, Nomura Y, Okita Y, Sugimoto K.

Vasc Endovascular Surg. 2014 Feb;48(2):159-61.

4. Hybrid management for spontaneous isolated dissection of the iliofemoral artery.

Muradi A, Yamaguchi M, Idoguchi K, Nomura Y, Okada T, Sakamoto N, Ueshima E, Okita Y, Sugimoto K.

Ann Vasc Surg. 2014 Feb;28(2):490.e13-6.

5. Long-term results of endovascular stent graft placement of ureteroarterial fistula.

Okada T, Yamaguchi M, Muradi A, Nomura Y, Uotani K, Idoguchi K, Miyamoto N, Kawasaki R, Taniguchi T, Okita Y, Sugimoto K.

Cardiovasc Intervent Radiol. 2013 Aug;36(4):950-6.

6. Secondary aorto-esophageal fistula after thoracic endovascular aortic repair for a huge aneurysm.

Muradi A, Yamaguchi M, Kitagawa A, Nomura Y, Okada T, Okita Y, Sugimoto K.

Diagn Interv Radiol. 2013 Jan-Feb;19(1):81-4.

〔学会発表〕(計2件)

1. Koji Sugimoto

The 12th Asia Pacific Congress of Cardiovascular and Interventional Radiology (APCCVIR 2016年4月21日~24日, Suzhou China)

Management of acute malperfusion syndrome in aortic dissection

(招待講演)

2. Koji Sugimoto

The 12th Asia Pacific Congress of Cardiovascular and Interventional Radiology (APCCVIR 2016年4月21日~24日, Suzhou China)

The Role of Endovascular Treatment for Complicated Aortic Dissection

(招待講演)

〔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

杉本 幸司 (SUGIMOTO KOJI)
神戸大学医学部附属病院 特命教授
研究者番号：90314476

(2) 研究分担者

山口 雅人 (YAMAGUCHI MASATO)
神戸大学医学部附属病院 准教授
研究者番号：10457096

研究分担者

祖父江 慶太郎 (SOFUE KEITARO)
神戸大学医学部附属病院 講師
研究者番号：90622027

(3) 連携研究者

なし