

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 21 日現在

機関番号：85402

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26462108

研究課題名(和文)胸部動脈瘤ステントグラフト術後の遅延性対麻痺予測法と治療法の開発

研究課題名(英文) Prediction and treatment of delayed paraplegia after thoracic endovascular aortic repair

研究代表者

高崎 泰一 (Takasaki, Taiichi)

独立行政法人国立病院機構(呉医療センター臨床研究部)・その他部局等・医師

研究者番号：10383564

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：1) 白兔AKA結紮対麻痺モデルの作成と側副血行路形成機序の解明に関し、2種類のモデルによる比較検討を行った。遮断直後のMEPの低下と術直後の対麻痺の発生に関連を認めた。遅発性対麻痺は発生しなかった。

2) 臨床での遅発性対麻痺発症機序の解明と予測法の開発に関して、ステントグラフト(SG)は245例中11例に、うち対麻痺発生を予測してMEPを装着した69例中7例に対麻痺を認め、非装着群と比較して対麻痺発生率が高かった(7/69 vs 4/132, p=0.03)。MEP低下の危険因子は術中最低平均血圧が55mmHg以下とTh9以下のSGの留置であった。MEP低下は遅発性対麻痺発症を予測しなかった。

研究成果の概要(英文)：1) Comparative study using two rabbit models was performed to establish a new paraplegia model by ligating AKA and to investigate the mechanism of collateral circulation development. MEP decreasing just after clamping the aorta was associated with immediate postoperative paraplegia, however, delayed paraplegia did not occur in any rabbits.

2) Mechanism of postoperative delayed paraplegia was investigated in clinical cases. Thoracic endovascular aortic repair (TEVAR) was performed in 245 cases and 11 cases developed paraplegia. MEP monitoring was performed in 69 of 245 cases and 7 of 69 cases developed paraplegia, and the incidence of paraplegia in cases with MEP was significantly higher than without (7/69 vs 4/132, p=0.03). Lowest mean arterial pressure less than 55mmHg and stentgraft placement under than Th9 level were independent predictors of MEP decreasing. However, MEP decreasing did not predict the occurrence of delayed paraplegia.

研究分野：心臓血管外科学

キーワード：脊髄虚血 遅発性対麻痺 胸部大動脈瘤 胸腹部大動脈瘤 ステントグラフト

### 1. 研究開始当初の背景

胸部下行大動脈瘤に対するステントグラフト治療が急増している。脊髄腰膨大部を栄養する前脊髄動脈に分枝する脊髄前根動脈 (Adamkiewicz 動脈; 以下 AKA) をステントグラフトで閉塞した症例の対麻痺発生頻度は開胸下人工血管置換術より低いとされるが、2~5%の症例で対麻痺又は不全対麻痺が起こる。AKA を閉塞して対麻痺が起こるか否かは明らかではない。

当施設では、従来の 64 列 CT にて胸部下行、胸腹部大動脈瘤症例の AKA が術前に 100% 描出可能となった。これを用いて術中に運動誘発電位と冷却血液大動脈瘤ない注入による AKA の脊髄虚血への関与を調べたところ、80% の AKA は結紮しても脊髄虚血が起こらないというパラドックスを発見した。これは、側副血行路が脊髄腰膨大部を灌流しているためと想像される。また、遅発性対麻痺を確実に予測する報告はまだないが、術中の脊髄虚血が関与していることは間違いないと考えられる。

### 2. 研究の目的

動物実験では、白兎を用いて、腰動脈クリップ対麻痺モデルを作成し、運動誘発電位 (MEP) を測定下に AKA の同定と下肢運動機能の関連の検討を行う。さらに、側副血行路の評価を行う。また、腰動脈クリップ対麻痺モデルのクリップを除去し、下肢運動機能評価の改善を認めるかどうかの検討を行う。安全に行える腰動脈の閉塞法を開発する。

臨床研究では、手術ないしはステントグラフト治療で AKA を閉塞した胸部大動脈瘤症例の術前後で MEP を測定して、脊髄虚血マーカーの S100 蛋白の推移と術後脊髄 CT 撮影で遅延性対麻痺発生を予測して予防策を講じて対麻痺発生をゼロにすることを目的とする。

### 3. 研究の方法

1) 動物 (白兎) 実験による AKA 結紮対麻痺モデル作成と側副血行路形成機序の解明:  
ウサギの AKA は通常腰動脈の L2~3 から分岐していることが多く、腎動脈以下の腹部大動脈の 15 分間遮断で対麻痺が起こる。

白兎の AKA を同定するために、MEP 測定下に腰動脈を 1 本ずつクリップで遮断・遮断解除していき、どの腰動脈の遮断で最も MEP が低下するかを判定する。低下しない場合は、上から順に腰動脈をクリップしていき、どの腰動脈までクリップすると MEP が低下するかを判定する。ついで、腰動脈を下から順に同様の試験を行い、AKA に相当する腰動脈がどこか、腰動脈間の側副血行路は上部腰動脈から流入するのか下部腰動脈から流入するのか

を検討する。ついで、AKA を中程度のクリップ閉塞を 2 日間行い、その後完全な閉塞を行うと対麻痺が会費されるかどうかを検討する。また、側副血行路が形成されているかどうかを血管造影および病理学的検討で評価する。徐々に閉塞させた白兎において、MEP 測定下に AKA 周辺の腰動脈を順次閉塞させ、MEP がどのような変化を来たすかを評価し、遅発性対麻痺の発生が認められるかどうかを検討する。

2) 臨床例における、胸部下行、胸腹部大動脈手術時の脊髄側副血行路の解明と対麻痺根絶法の開発:

ステントグラフト症例においては、全例で 64 列 CT で術後に AKA、前脊髄動脈の描出、腰膨大部の脊髄虚血変化を調べる。手術による人工血管置換術においても同様とする。MEP 測定し、術中の脊髄虚血障害の発生を検討する。特に大動脈瘤内に AKA がある場合は綿密に側副血行路の検討を行い、麻酔鎮静下にある場合は翌日まで MEP の測定を行い、術後変化を検証する。術後 2 4 時間の CT と MEP の変化が遅発性対麻痺発生に関連するかを検討する。CT にて前脊髄動脈周辺に流入する動脈をまず特定し、側副血行路の機嫌を探り、さらに同部の脊髄の虚血変化を観察する。さらに S-100 蛋白を経時的に測定し、遅発性脊髄虚血の発症が予測できるかを検討する。

### 4. 研究成果

1) 動物 (白兎) を用いた AKA 結紮対麻痺モデルの作成と側副血行路形成機序の解明に関して、前年度の結果から腎動脈下 L2-3 レベルの腰動脈を結紮することによる脊髄虚血モデルの作成が困難であったことから、  
1) 腎動脈直下大動脈分岐部遮断モデル、  
2) 腎動脈下 2 cm-大動脈分岐部遮断モデルによる比較検討を行った。これによると、腎動脈直下遮断モデルにおける対麻痺の発生率はほぼ 100% (Tarlov score (TS), 1.1+/-1.4) であったが、腎動脈下 2 cm での遮断モデルでは 40% (TS, 2.9+/-0.9) 程度となった。この結果は MEP の低下とほぼ一致し、遮断直後に MEP が低下 (50% 以下を低下と定義したが、ほとんどの症例で対麻痺例は測定不能 (0) となった) と対麻痺の発生に関連を認めた。このことから、腎動脈レベルの腰動脈が重要であると考え、これらを再度クリップする実験を行ったが、それでは対麻痺は発生しなかった。このことから、対麻痺発生には、腎動脈周辺の遮断だけではなく腹部大動脈すべての側副血行路の遮断が必要であることが示された。大動脈遮断モデルに戻り、MEP の低下は、対麻痺になる場合は遮断 5 分以内に発生し、ほぼ 0 となった。MEP が低下しない場合の対麻痺例はなく、MEP が低下せ

ずにかつ軽度下肢運動不良例 (Tarlov score 2-3) に対して経時的観察を行ったが、遅発性対麻痺を発症する例を認めなかった。遅発性対麻痺モデルを作成するには至らなかった。

2) 胸部下行、胸腹部大動脈手術時の遅発性対麻痺発症機序の解明と予測法の開発に関して検討を行った。2011年から2016年に該当するステントグラフト治療は245例あり、うち11例(4.5%)に対麻痺を認めた。術前よりMEPを69例に装着し、うち7例(10.1%)に対麻痺を認めた。対麻痺の発生を予測してMEPを装着した群で有意に対麻痺の発生率が高かった(4/176 vs 7/69,  $p=0.0306$ )。MEP低下のリスク因子の検討では、多変量解析により術中の最低平均血圧が55mmHg以下とTh9以下のステントグラフトの留置が独立した危険因子であった。MEPの低下自体が術後の対麻痺を予測しなかった。ただし、MEPが消失した症例は、対麻痺であった( $n=2$ )。対麻痺を起こした7例中6例が遅発性対麻痺であり、3例でMEPは変化せず、2例で軽度低下、1例で高度低下であった。MEPの変動がある症例は、対麻痺の可能性を考えて対処すべきであるが、変動のない症例でも遅発性対麻痺を認めており、術前状態からリスクが高い症例での厳重な血圧を中心とした循環管理が必要であることが示唆された。ステントグラフトの急激な症例増加に伴い、胸部及胸腹部大動脈瘤の外科手術症例は減少の傾向にあり、さらに数日間の硬膜外カテーテルを留置した症例がなくなった。このため、積極的に経時的にS-100蛋白を採取することができる患者はほとんどいなかった。血清S-100に関する検討は今後の課題となる。

#### 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 7件)

1. Takahashi S, Sueda T. Prevention of Spinal Cord Ischemia During Thoracic Endovascular Aortic Repair. *Kyobu Geka.*、査読有、2017、70、p251-256.
2. Imura T, Tomiyasu M, Otsuru N, Nakagawa K, Otsuka T, Takahashi S, Takeda M, Shrestha L, Kawahara Y, Fukazawa T, Sueda T, Tanimoto K, Yuge L. Hypoxic Preconditioning Increases the Neuroprotective Effects of Mesenchymal Stem Cells in a Rat Model of Spinal Cord Injury. *J Stem Cell Res Ther.*、2017、査読有、7、375.
3. Takahashi S. Invited Commentary. *Ann Thorac Surg.* 2017、査読有、Mar;103(3):811. doi: 10.1016/j.athoracsur.2016.07.034

4. Furukawa T, Uchida N, Takahashi S, Yamane Y, Mochizuki S, Yamada K, Mochizuki T, Sueda T. Management of cerebral malperfusion in surgical repair of acute type A aortic dissection. *Eur J Cardiothorac Surg.*、査読有、2017 Mar 20、doi: 10.1093/ejcts/ezx056.

5. Takahashi S, Katayama K, Takasaki T, Sueda T. Endovascular repair for retrograde type A aortic dissection with malperfusion. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.*、査読有、2016、24、162-4. doi: 10.1177/0218492314548230.

6. Katayama K, Uchida N, Katayama A, Takahashi S, Takasaki T, Kurosaki T, Imai K, Sueda T. Multiple factors predict the risk of spinal cord injury after the frozen elephant trunk technique for extended thoracic aortic disease. *Eur J Cardiothorac Surg.*、査読有、2015、47、616-20. doi: 10.1093/ejcts/ezu243.

7. Sueda T, Takahashi S, Katayama K, Imai K. Successful treatment of an infected thoracic endovascular stent graft. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 査読有 2016 64:273-6. doi: 10.1007/s11748-014-0446-2.

[学会発表](計 2件)

1. 中川 慧, 高橋信也, 猪村剛史, 大塚貴志, 富安真弓, Looniva Shrestha, 末田泰二郎, 河原裕美, 弓削 類、脊髄虚血再灌流モデルラットに対する間葉系幹細胞移植効果の検討. 第16回日本再生医療学会総会. 2017年3月9日. 仙台.

2. Takahashi S, Katayama K, Sueda T, Successful endovascular rescues after aortic repair using frozen elephant trunk techniques., American Association for thoracic surgery, Aortic Symposium, 2014年, American Association for thoracic surgery, New York

#### 6. 研究組織

##### (1)研究代表者

高崎 泰一 (TAKASAKI TAIICHI)

独立行政法人国立病院機構 (呉医療センター臨床研究部)・その他部局・医長

研究者番号: 10383564

##### (2)研究分担者

末田 泰二郎 (SUEDA TAIJIRO)

広島大学・医歯薬保健学研究院(医)・教授

研究者番号: 10162835

高橋 信也 (TAKAHASHI SHINYA)  
広島大学・病院(医)・病院助教  
研究者番号：70423382