

平成 30 年 6 月 18 日現在

機関番号：16401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26462112

研究課題名(和文) Shaggy aortaに対する新たな治療法-メッシュグラフト-の開発

研究課題名(英文) Fundamental study on development of new device for Shaggy aorta(Mesh graft)

研究代表者

福富 敬 (Fukutomi, Takashi)

高知大学・教育研究部医療学系臨床医学部門・助教

研究者番号：80263979

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)：メッシュ部分としてPTFEシートに2mm径の円孔または楕円孔を多数開けて断面積が50%程度となるようにし、Z stentを縫着して拡張力をもったメッシュグラフトを作成する計画を立てた。そのメッシュグラフトを用いて、まず流体力学的シミュレーション実験を施行し、その結果をもとにin vitroのとin vivoで灌流実験を行う予定であった。しかし、シミュレーションでの細かい条件設定がうまくできず、そこで研究が停止してしまった。また、PTFE素材の加工にはかなりの制約があり、安定した形状を作製する際の技術的な面にも様々な問題があり、作製方法に関して更なる再検討が必要である。

研究成果の概要(英文)：We planned to make a mesh-graft by making a mesh portion with a PTFE sheet with round or ellipse holes with diameter of 2 mm, making the effective hole area of approximately 50%, then suture-fixed with a Z stent for generating expanding force. The experimental device was supposed to undergo simulation analysis in hydrodynamics, then in vitro and in vivo perfusion experiment based on the results of simulation study. However, it was unexpectedly difficult to make condition settings for simulation. Furthermore, the processing of PTFE material to produce the experimental device of reliable quality was considerably limited. These difficulties have terminated the study protocol. It is necessary to reconsider the manufacturing method of device.

研究分野：心臓血管外科

キーワード：shaggy aorta メッシュグラフト 血管壁せん断応力

1. 研究開始当初の背景

Shaggy aorta は、大動脈壁にコレステリン結晶を含む粥腫がびまん性に存在し、粥腫が自然破綻することにより末梢動脈塞栓を繰返す予後不良の疾患である。冠動脈病変や大動脈疾患に対する血管内治療を行う際も、粥腫破壊のリスクが高く、末梢動脈塞栓症を惹起する可能性が高いため血管内治療が制限されてしまう疾患で、現在有効な治療法はないとされている。

胸部大動脈瘤や腹部大動脈瘤はステントグラフト治療の出現により、多くの症例の方々が今その低侵襲性などの恩恵を被っている。このステントグラフト治療を有効な治療法のない Shaggy aorta の症例に応用が利かないだろうか？と考えメッシュグラフトを考案した。

2. 研究の目的

現在有効な治療法がない Shaggy aorta の治療法を開発することである。

胸部大動脈瘤や腹部大動脈瘤のステントグラフト治療のように低侵襲で、かつ

大動脈壁からのコレステリン結晶の飛散を防止しつつ、

大動脈から起始する分枝を閉塞しない
新たな治療デバイス：メッシュグラフト (self-expandable mesh graft) を考案・試作し、現在治療法がないとされているこの疾患に対し、安全に、確実な治療方法を模索することである。

3. 研究の方法

メッシュグラフトの作製に関しての検討

さまざまな素材を用いてメッシュグラフトを作製し、粥腫破壊、分枝血流阻害が最小限となるメッシュとステントの組み合わせを探索する。

自己拡張するステント部分については、従来オープンステントグラフト治療を通じて home-made のステントグラフトを作成し治療にあたってきた経験から、Zステントはグラフト素材を大動脈壁に圧着し確実に固定する点では優れているが、粥腫を変形させて分枝を閉塞したり、粥腫が飛散することも理解している。従って、従来の固定力の強い Zステントをそのまま使うか、Zステントではなく自己拡張能のあるステンレスメッシュを用いる。やや粗い目のウォールステント様のステントに薄くしなやかなメッシュを用いる等を検討する。

メッシュ部分については粥腫の飛散を最小限にするためには目が細かいものが望ましいが、かえって分枝血流を阻害しやすいおそれがある欠点がある。

以上より、メッシュグラフトの作製にはそのメッシュ部分およびステント部分各々の

最適な素材の検討

最適な形状の検討

加工方法の検討

などを行う必要がある。

また、メッシュ部分とステント部分の組合せ方法の検討も同時に行う必要がある。

流体力学的シミュレーションおよび擬似留置手技実験

想定したメッシュグラフトを用いて、大動脈内に挿入した場合、流体力学的シミュレーション実験を行い、

分枝血流を阻害しないか、

大動脈壁に対するせん断応力を減じることができるか etc.

評価を行う。その上でメッシュグラフトの素材・形状および組合せ方法を再検討する。

次段階として、留置手技についての検討を行う。大動脈～大腿動脈の解剖学的変異を考慮し、複数症例のCTデータから、3Dプリンターで作製した実物大の大動脈～大腿動脈モデルを使用して行う。その大腿動脈から挿入したシースカテーテルから試作したメッシュグラフトが留置可能か検証する。この検討は、まず血流のない状態で手技を確立し、次いで上行大動脈部分から遠心ポンプを用いて拍動流で水を灌流した状態でも留置できるか確認する。

次いで、留置に伴う粥腫破壊を検討するため、実際の粥腫に類似した性状の擬似粥腫を作製し、大動脈モデルの内面に付着させ、shaggy aorta モデルを作成する。遠心ポンプを用いた水流の中でこの擬似粥腫が流失しないことを確認した後、メッシュグラフトを留置し、その際の粥腫破壊を5つの方法で評価する。

末梢側の大動脈に側方から光を当て、そこを通過する粒子数をカウントする。

末梢の大動脈にエコープローブを当て、短軸像内を通過する粒子数をカウントする。

脳血管における塞栓子検出と同様、ドブラを用いて HITS をカウントする。

大動脈分岐部にフィルターを置き、フィルターに引っかかった粒子数をカウントする。

大動脈モデルを開き、メッシュグラフトを除去して擬似粥腫の変形を検討する。

最後に、デバイス留置による分枝血流への影響を評価するため、大動脈モデルに径 4~6mm の側孔を開けて擬似分枝を作製し、そこを通過する流量をリアルタイムに測定しながらメッシュグラフトを留置する実験を行い、その抗血栓性や内腔に浮遊しない追従性や流速に対する抵抗性などを検討する予定である。また、留置前後の分枝流量変化を計測する。

生体内灌流実験

次段階として、生体との反応を検討する。たとえば ex-vivo の状況で粥腫破壊、分枝血流阻害を防ぐ優れたメッシュグラフトであっ

でも、血流内に留置するとフィブリンなどで閉塞してしまうと、結局は分枝血流を阻害してしまう。血液内に留置した状態でメッシュとしての性能が変化しない素材が望ましい。前段階で選り出されたステントとメッシュの組合せの上位の候補の中から、この条件を満たすものを特定する。イヌの大動脈分岐部を利用して、一方にのみメッシュ素材を留置し、他方にはメッシュを通じて血液が流れるようにする。閉創前、1週後、2週後の再開創時に、両側の動脈血流を測定し、比較する。

引き続き粥腫破壊、分枝血流への影響が最小限となるメッシュグラフトを探索し、素材を決定した上で、大動脈内での血流変化について検討を行う。

4. 研究成果

メッシュグラフトのメッシュ部分として、大動脈ステントグラフト治療ですでに長期実績のある PTFE を素材として選択した。その素材に 2mm 径の円孔または楕円孔を多数開け、孔の総面積が約 50%程度となる PTFE シートを作製し、これに Gianturco Z stent を縫着してメッシュグラフトを作製する予定であった。また、この試作グラフトを用いて流体力学的シミュレーション実験、さらに in vitro および in vivo での灌流実験へと研究を進めていく予定であった。しかし、2つの大きな壁に阻まれて、研究がそこで停止してしまった。

まず、流体力学的シミュレーションにおける条件を設定する段階で、パラメータ設定がうまくできなかった。条件設定にあたっては、上記の条件で作製した試作品モデルを大動脈内に挿入した場合に、メッシュグラフトが分枝血流を阻害しないか、グラフトを留置することで大動脈壁に対するせん断応力を減じることができるかという2つの疑問を解決する流体力学的シミュレーションを行う予定であった。しかし、形態がかなり複雑であり、しかも拍動流という条件でのシミュレーションは高度な条件設定が必要になる。残念ながら、この設定がうまくできず、そこを越えることができなかった。

もう一つの問題として、素材として選択した PTFE 素材を加工するにあたり、実際にはかなり制約があるとともに、安定した形状の試作品を作製することがきわめて難しいという問題が明らかになった。メッシュグラフトの試作方法に関して更なる再検討が必要であった。さらに、研究の途中における研究カンファで、穴を開けていない PTFE は耐久性に優れていることが実証されているが、いったん面積にして 50%近くに及ぶ穴を開けた PTFE は、耐久性に問題があるのではないだろうか、という指摘もあり、素材の選択および加工法の再検討が必要と考えた。

もしこれらの問題が解決できる糸口がつかめれば、シミュレーションの条件設定を整

え、並行して簡単な水流回路を用いて灌流実験を行い、その抗血栓性や内腔に浮遊しない追従性や流速に対する抵抗性などを検討することができるだろう。

計画を立てる段階では想定していなかった2つの大きな壁に当たってしまい、研究が途中で停止してしまったことは心苦しいが、シミュレーションの精度、性能が従来以上に向上して今回当たった壁を越えることができ、PTFE 素材の加工法に関しても、何らかのブレイクスルーが出てきたときには、今回停止したところから研究を再開できると考えている。その可能性を念頭に置いておきたい。取り急ぎ、これまでの経緯を報告した。

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

福富 敬 (FUKUTOMI, Takashi)
高知大学・教育研究部医療学系・助教
研究者番号：80263979

(2) 研究分担者

渡橋 和政 (ORIHASHI, Kazumasa)
高知大学・教育研究部医療学系・教授
研究者番号：70204295

(3)連携研究者 ()

研究者番号：

(4)研究協力者 ()