

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 23 日現在

機関番号：20101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2015

課題番号：26861009

研究課題名(和文) 塞栓動脈瘤内部の病理組織学的検証および使用コイルの最適化

研究課題名(英文) Histopathological Differences of Experimental Aneurysms Treated with BarePlatinum, Fibered, and Bioactive Coils

研究代表者

宇佐見 陽子 (YOKO, USAMI)

札幌医科大学・医学部・研究員

研究者番号：20572530

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：各コイル群の内膜・塞栓瘤内部の病理組織学的特徴を検証する。動物実験は全身麻酔下愛護操作に留意した。ブタ4頭を使用し計16個の瘤を対象とし以下の3群を設定した。P群：ペアカイル(n=4) FB群：Bioactiveコイル+Fiberedコイル(n=8) B群：Bioactiveコイル(n=4)。各々の瘤をコイル塞栓し、飼育期間後に瘤を摘出し、内膜形成、瘤内部の病理組織について3群を比較検討した。P群に比しFB群で内膜が厚い傾向が見られた。多核巨細胞浸潤面積はFB群において有意に多く認められた。BioactiveコイルとFiberedコイルの併用は内膜が厚く、異物巨細胞浸潤が多いことが分かった。

研究成果の概要(英文)：To evaluate the histopathological features of experimental aneurysms embolized with bare platinum, fibered, and bioactive coils, respectively. Sixteen experimental aneurysms were constructed in four swine. Aneurysms were divided into three groups embolized using bare platinum coil alone (P group, n = 4), bioactive coil alone (B group, n = 4), and a combination of fibered and bioactive coils (F/B group, n = 8). Histopathological data for all aneurysms were analyzed. Neointima thickness was significantly greater in the F/B group compared with the P group (P = 0.038). Inflammation with foreign-body giant-cell infiltration was significantly greater in the F/B group compared with P and B groups. Embolization of experimental aneurysms with bare platinum, fibered, and bioactive coils is associated with different histopathological features. Use of combined fibered and bioactive coils is associated with greater neointima formation and more foreign-body giant-cell infiltration.

研究分野：インターベンショナルラジオロジー

キーワード：コイル塞栓術 内臓動脈瘤 病理組織

1. 研究開始当初の背景

(1) 腹部内臓動脈瘤はまれな疾患であるが、破裂すると致死率が 20-100% という危険な病態である。この為、未破裂の状態での診断治療する事が大切である。近年、画像診断が発達し、未破裂の状態での診断される事が増えてきている。腹部内臓動脈瘤においても、血管塞栓術は手術に比べ低侵襲であり、選択される事が増えてきている。

(2) 脳動脈瘤と同様に腹部内臓動脈瘤の血管塞栓術においても、様々な種類のコイル (Bare コイル、Bioactive コイル、Hydrogel コイル、Fibered コイル) が使用可能である。Fibered コイルは腹部領域で使用が可能で、腹部領域の塞栓ではごく一般的に使用されるものである。

腹部内臓動脈瘤治療の臨床成績の報告はわずかであり、これらの報告はベアコイル単独の成績である。どのような種類のコイルをどのように使用する事が最良なのかを論じた報告は皆無である。

(3) 適切な動脈瘤治療達成には血流ストレス因子、瘤の病理組織学的因子、コイルそのものの物理学的強度が関与している。我々は、動脈瘤治療において、Fibered コイルと Bioactive コイルの併用が組織学的因子の観点から長期成績に寄与するのではないかと考えている。このため、Bare コイル、Fibered コイル、Bioactive コイルによる塞栓瘤内の病理組織学的差異について検証する事が必要と考えこの実験を計画した。

2. 研究の目的

Bare コイル、Fibered コイル、bioactive コイルにより塞栓された瘤の病理組織学的差異について検証する事

3. 研究の方法

これらの実験はいずれも実験施設の倫理規定に基づき施行された。

(1) 全身麻酔下で 4 頭のブタの頸動脈に頸静

脈を用いて 4 個の動脈瘤を作成した。

各々の飼育期間後 (35 日、63 日) で採取直前に血管造影を施行し、瘤部をブロックで摘出した。

摘出された瘤をホルマリン固定し瘤中央部におけるプレパラートを作成し、HE 染色をした。

(2) 16 個のプレパラートについて、内膜の厚さ、瘤内の線維化面積率、瘤内の器質化面積率、瘤内の異物巨細胞浸潤面積率について 3 群 (P group、B group、F/B group) を比較した。結果は SPSS (ver21) で Kruskal-Wallis test, Bonferroni's correction) にて 3 群を比較検討した。

4. 研究成果

(1) 全ての瘤作成と塞栓が成功し、飼育期間 (35 日 63 日) を完遂できた。3 群で瘤のサイズと塞栓率に有意差はなかった。飼育期間後の血管造影では 16 個全ての瘤が完全閉塞していた。

(2) 病理組織学的にすべての瘤で内膜が確認された。F/B group では P group に比較して有意に内膜が厚かった。 (P=0.038) (Fig 1) F/B group では B group に比して内膜が厚い傾向があったが、有意差はなかった。線維化はいずれの瘤においても内膜側に偏在していたが、線維化面積率に有意差はなかった。異物巨細胞を伴う炎症細胞浸潤面積率は F/B Group で P Group (P=0.028) および B Group (P=0.047) に比し有意に多く認められた。 (Fig 2) 63 日後の瘤の F/B Group で巨細胞の Fiber 貪食像が認められた。 (Fig 3) 器質化面積率については 3 群に有意差はなかった。

(3) Fibered コイルと Bioactive コイルの併用が病理組織学的に有用であるとの仮説を立て、この実験を企画した。

前述の 3 群で病理組織学的に異なることが分かった。F/B 群では内膜が厚く、異物巨細胞

浸潤面積率が多かった。コイル塞栓術において長期成績が良好な症例の病理組織学的必要因子は内膜形成と瘤内の線維化と考えられている。我々の結果ではF/B群で最も内膜が厚かった。内膜の点から、良好な治癒成績に貢献する可能性が示唆された。

F/B群では巨細胞浸潤が多かった。Fibredコイルの塞栓効果は血栓形成促進と言われているが、今回の実験で少なくとも35日以降ではFibredコイルの塞栓効果は血栓ではよりも異物巨細胞浸潤が主体である事が新たに分かった。慢性炎症は線維化を促進することが言われており、異物反応は炎症を遷延させるため瘤内の線維化を促進させる可能性があると考えられた。

(4)FibredコイルとBioactiveの併用が有用かを証明するにはFibredコイルとBareコイルの併用群との比較を行った追加実験が必要である。加えてFibredコイルとBioactiveコイルの併用により内臓動脈瘤を治療した臨床症例の長期成績を検証する必要がある。

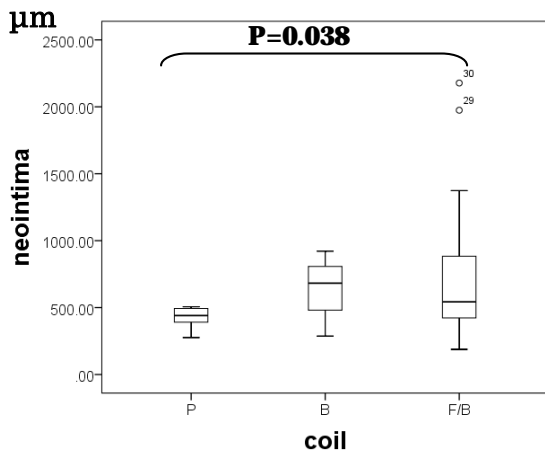


Fig.1

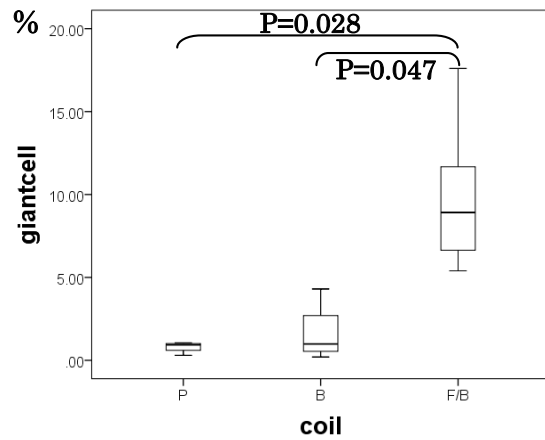


Fig.2

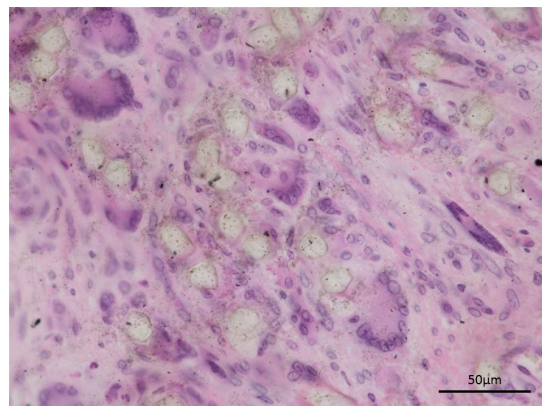


Fig.3

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)

[学会発表](計4件)

1. 宇佐見陽子 Histopathologic differences of experimental aneurysms treated with bare, fibred, and PGLA microcoils. CIRSE2015 2015年9月26日~30日 Lisbon (Portugal)

2. 宇佐見陽子 Histopathologic differences of experimental aneurysms treated with bare, fibred, and PGLA microcoils. 第44回日本IVR学会総会 2015年5月29日 宮崎シーガイア(宮崎県宮崎市)

3. 宇佐見陽子 Histopathologic differences of experimental aneurysms treated with bare, fibred, and PGLA

microcoils. 第74回日本医学放射線学会総
会 2015年4月16日～19日 パシフィコ横浜
(神奈川県横浜市)

4. 宇佐見陽子 PGLAコイルFiberedコイル
を用いた塞栓瘤における内皮形成および瘤
内性状に関する病理組織学的検討～初期経
験～ 第62回北海道血管造影・
Interventional Radiology研究会 2014年8
月30日 北海道大学学术交流会館(北海道札
幌市)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

宇佐見 陽子 (USAMI, Yoko)
札幌医科大学・医学部・研究員
研究者番号：20572530